Tisotumabvedotin (Tivdak) som andra linjens behandling vid återfall eller metastaserande cervixcancer

Tidig bedömningsrapport 2024-09-17

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Tisotumabvedotin (Tivdak)
Nyhetsbeskrivning	Första antikropps-cytostatikakonjugat med indikationen cervixcancer.
Klassificering	ATC-kod: L01FX23 Biologiskt läkemedel ☒
Företag	Pfizer (Genmab/Seagen)
Indikation, förväntad	Behandling av vuxna vid återfall eller metastaserande cervixcancer med sjukdomsprogress under eller efter första linjens behandling [1].
Verkningsmekanism	Tisotumabvedotin består av en IgG1-kappa antikropp mot ett ytprotein (tissue factor) på livmoderhalscancerceller som kopplats samman med monometyl auristatin E (MMAE), ett cytotoxiskt läkemedel som angriper microtubuli.
Dosering, förväntad	2,0 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka till sjukdomsprogress eller oacceptabla biverkningar.
Administreringssätt	Intravenös infusion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-02 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2025-02 PRIME ☐ Särläkemedelsstatus EU ☐ Accelererad process ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA [2]
Berörd vårdverksamhet	Specialiserade gyn-onkologkliniker eller onkologkliniker
Försäljningssätt	Recept ☐ Rekvisition ☒ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Tivdak (tisotumabvedotin) är godkänt i USA. Enligt databasen drugs.com är kostnaden för en dos 40 mg 7229 $ (motsvarar cirka 80 000 kr) [3]. Enligt en hälsoekonomisk analys är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) 839 107 $ [4], vilket motsvarar cirka 8,9 miljoner kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja ☐ Nej ☒
Annan påverkan	Eftersom man har noterat en ökad risk för allvarliga ögonskador är det ett krav att patienter som ska få behandling med tisotumabvedotin genomgår ögonläkarkontroll inför behandling och även under pågående behandling. Det kan bli aktuellt att uppdatera behandlingsriktlinjerna.

Sjukdomen	
Förekomst	Drygt 500 kvinnor insjuknar årligen i cervixcancer [5]. Enligt det nationella kvalitetsregistret för cervixcancerprevention låg den åldersstandardiserade incidensen av invasiv cervixcancer för Sverige 2019−2021 på 11,15/100 000 kvinnor [6].
Sjukdomens svårighetsgrad	Vid återfall där inte kirurgi eller strålbehandling är möjlig rekommenderas cytostatikabehandling. I detta skede är den förväntade livslängden begränsad och vårdprogrammet för cervixcancer [5] citerar studier som anger att den förväntade överlevnaden med den rekommenderade standardbehandlingen som består av cisplatin + paklitaxel är 12,9 månader. Jämfört med kemoterapi lever patienter som får checkpointhämmaren cemiplimab i snitt 3,5 månader längre (12 månader mot 8,5 månader). Dödligheten i livmoderhalscancer varierar starkt från år till år och för olika regioner. Dödligheten per 100 000 kvinnor för Sverige har minskat från 3,17 (2015) till 1,93 (2020 [6].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: **Nationellt vårdprogram livmoderhalscancer och vaginalcancer** Version 2.1, 2022-06-14 [5] https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderhals-och-vaginalcancer/vardprogram/ **Vid spridd sjukdom, fjärrmetastaser, ges cytostatika vid återfall (kapitel 10.4)** Vid återfall där inte kirurgi eller strålbehandling är möjlig bör man överväga cytostatikabehandling. Individuell behandling: • Cisplatin + paklitaxel i första hand • Cisplatin + topotekan i andra hand Ställningstagande till tillägg av pembrolizumab till platinuminnehållande cytostatikabehandling ± bevacizumab för patienter med PD-L1 ≥ 1 enligt ”combined positive score” (CPS) metoden. • Cisplatin eller karboplatin vid nedsatt allmäntillstånd • Topotekan + paklitaxel vid allergi mot cisplatin eller vid påtagligt nedsatt njurfunktion • Paklitaxel vid platinumresistens Ställningstagande till strålbehandling. Ställningstagande till individuellt anpassad kirurgi.

Vetenskaplig dokumentation

	innovaTV 204 NCT03438396 [7, 8]	**innovaTV 301 NCT04697628 [4, 9, 10]**
Typ av studie	Öppen, enarmad, multicenter fas II studie	Öppen randomiserad fas III studie
Status	avslutad	pågående
Antal patienter	102 kvinnor (medianålder 50 år)	556 planeras; Vid interimsanalys 502 kvinnor (medianålder 50 år) [10]
Patientpopulation Inklusion, urval	≥ 18 års ålder • Recidiverande eller metastaserande cervixcancer (r/mCC) (skivepitelcancer, adenokarcinom eller blandformer) Sjukdomsprogress under eller efter dubbel kemoterapi med bevacizumab (om detta ansågs lämpligt enligt lokala rutiner) GFR > 50 mL/min ALAT, ASAT ≤ 3 gånger upper limit of normal Hb ≥ 90 g/L, LPK ≥ 1,5 x 10^9/L, TPK ≥ 100 x 10^9/L Upp till två tidigare systemiska behandlingar mot återfall eller metastaserande sjukdom • Mätbar sjukdom enligt RECIST; version 1.1 • ECOG performance status 0 eller 1 • Förväntad livslängd minst tre månader	≥ 18 års ålder • Recidiverande eller metastaserande cervixcancer (r/mCC) (skivepitelcancer, adenokarcinom eller blandformer) Sjukdomsprogress under eller efter standardbehandling (SOC) med systemisk kemoterapidublett eller platinumbaserad therapi enligt nedan: • paklitaxel + cisplatin + bevacizumab + anti-PD-(L)1 eller • paklitaxel + karboplatin + bevacizumab + anti-PD-(L)1 eller • paklitaxel + topotecan/nogitecan + bevacizumab + anti-PD-(L)1 Upp till två tidigare systemiska behandlingar mot återfall eller metastaserande sjukdom • Mätbar sjukdom enligt RECIST v1.1 • ECOG performance status 0 eller 1 innan randomisering • Förväntad livslängd minst tre månader
Exklusion, urval	• Tidigare behandling med monometyl auristatin E (MMAE) • Koagulationsrubbning • Pågående blödning • Aktiv ytlig ögonsjukdom • Perifer neuropati grad 2 eller högre (CTCAE; version 5.0) • Strålbehandling inom 21 dagar före studieläkemedel • Tidigare Stevens-Johnson syndrom	• Tidigare behandling med monometyl auristatin E (MMAE) • Kliniskt betydelsefull ökad blödningsrisk • Arteriovenös missbildning i hjärnan, cerebralt aneurysm eller stroke • Olika ytliga ögonsjukdomar (t.ex. konjunktivit, inflammation) • Perifer neuropati grad 2 eller högre • Omfattande kirurgi inom fyra veckor före behandlingsstart
Interventions-behandling	Tisotumabvedotin 2,0 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka till sjukdomsprogress eller oacceptabla biverkningar. (Dosreduktion till 1,3 mg/kg kroppsvikt eller 0,9 mg/kg kroppsvikt vid biverkningar)	Tisotumabvedotin 2,0 mg/kg kroppsvikt var 3:e vecka
Jämförelsearm	saknas	<u>Val av kemoterapi enligt behandlande läkares preferens:</u> **Topotecan** 1 eller 1,25 mg/m^2 iv: Dag 1 och 5 var 3:e vecka **Vinorelbine** 30 mg/m^2 iv: Dag 1 och 8 var 3:e vecka **Gemcitabine** 1000 mg/m^2 iv: Dag 1 och 8 var 3:e vecka

Vetenskaplig dokumentation		
		Irinotekan 100 eller 125 mg/m² iv: En gång/vecka under 28 dagar, var 42:e dag **Pemetrexed** 500 mg/m² iv: Dag 1 var 3:e vecka
Resultat Primär utfallsvariabel	**Objektiv responskvot** (ORR) enligt RECIST (version 1.1) ORR 24% (95% KI: 16–33) Komplettt respons (CR) 7% Partiell respons (PR) 17% Stabil sjukdom (SD) 49% Progressiv sjukdom (PD) 24% Icke evaluerbart 4%	Enligt data från en interimsanalys som presenterades på en konferens 2023 resulterar tisotumabvedotin i ett bättre behandlingssvar. **Total överlevnad (OS):** Tisotumabvedotin(n=253): 11,5 månader (95% KI: 9,8 – 14,9) Kemoterapi (n=249): 9,5 månader (95% KI: 7,9 – 10,7) Hazardkvot (HR) 0,70 (95% KI: 0,54 - 0,89) **Ettårsöverlevnad** [2] Tisotumabvedotin: 48,7 % Kemoterapi: 35,3 %
Sekundära utfallsvariabler (urval)	**Progressfri medianöverlevnad** (PFS) 4,2 månader (95% KI: 3,0–4,4) **Total medianöverlevnad** (OS) 12,1 månader (9,6–13,9) **Ettårsöverlevnad** 51% (95 % KI: 41–61)	**Progressfri överlevnad** (PFS) Hasardkvot (HR) tisotumabvedotin mot kemoterapi 0,67 (95% KI: 0,54 – 0,82) **Objektivt behandlingssvar** (ORR) Tisotumabvedotin: 17,8 % Kemoterapi: 5,2 % **Median responsduration** (DOR) [4] Tisotumabvedotin: 5,3 % Kemoterapi: 5,7 %
Säkerhet	**Behandlingsrelaterade biverkningar med dödlig utgång** [7] Ett fall med septisk chock (1%). (Dessutom listas tre dödsfall som inte kopplades till behandlingen enligt studieläkarens bedömning.) **Biverkningar av grad 3 eller högre** [7]**:** 28% neutropeni (3 %), fatigue (2%), ulcerative keratitis (2%), perifer neuropati (2 %), perifer sensorisk neuropati (2 %), perifer motorisk neuropati (2 %)	**Biverkningar av grad 3 eller högre** Tisotumabvedotin: 29,2 % Kemoterapi: 45,2 % Information om biverkningar är begränsad, men man anger att det är i linje med den kända biverkningsprofilen med ögonbiverkningar, perifer neuropati och blödningar[10].

Vetenskaplig dokumentation		
	Enligt FDA-databasen clinicaltrials.gov [8] noterades allvarliga biverkningar (SAE) hos 44 %. Vanligast var pneumoni (4 %), feber (3 %), urinvägsinfektion (3 %), förstoppning (3 %), ileus (2 %), anemi (2 %), perifer sensorisk neuropati (2 %), urinvägsobstruktion (2 %), vaginal blödning (2 %) och pneumonit (2 %).	
CR: complete response; DOR: Duration of response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard ratio; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; PD: progressive disease; PFS: Progress free survival; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAE: serious adverse event		
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Data för fas III-studien har endast presenterats i delar, från en interimsanalys. Uppgifter om biverkningar från denna studie är ofullständiga. Det kan vara värt att påpeka att tidigare behandling med bevacizumab och/eller anti-PD-(L)1-preparat inte var ett krav om dessa preparat inte ingick i de lokala behandlingskriterierna eller om patienterna ansågs vara olämpliga för dessa preparat [9]. Innan studiestart hade 63,9 procent av patienterna som ingick i interimsanalysen behandlats med bevacizumab och 27,5 procent hade behandlats med anti-PD-(L)1 [10]. Någon subgruppsanalys för patienter som tidigare behandlats med bevacizumab och/eller anti-PD-(L)1-preparat har inte presenterats.	

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Enligt databasen Citeline 2024-02-13 befinner sig följande preparat i utvecklingsfas II eller III på indikationen cervixcancer för registrering inom EU: • Ociperlimab (BeiGene) fas III • Tiragolumab i kombination med atezolizumab (Roche) fas II • LN-145 is a novel immunotherapy (Iovance Biotherapeutics) fas II • Axalimogene filolisbac (Advaxis, Ayala Pharmaceuticals) fas II • Balstilimab (Agenus/Betta Pharmaceuticals and Recepta biopharma) fas II • Bintrafusp alfa (GSK) fas II Preparat med studier på patienter med olika solida tumörer där enstaka patienter med cervixcancer ingick listas ej.
Andra indikationer för läkemedlet	Enligt uppgift i AdisInsight 2024-02-07 pågår fas II-studier på tubarcancer, ovarialcancer, peritonealcancer och solida tumörer.

Övrigt

För att minska risken för ögonskador applicerades steroidögondroppar innan behandling med tisotumabvedotin påbörjades och 72 timmar efter varje infusion. Dessutom administrerades ögondroppar med vasokonstriktor innan infusionen startade. Man använde sig av kylkuddar på ögonen under infusionen. Smörjande ögondroppar utan konserveringsmedel användes från första dosen till 30 dagar efter sista dosen tisotumabvedotin. Patienterna uppmanades också att undvika kontaktlinser.

Patienter med cervixcancer har även inkluderats i följande studier) innovaTV 201 (NCT02001623), innovaTV 202 (NCT02552121 och innovaTV 203 (NCT03245736).

Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Referenser

1.Pfizer. *Press release Feb 2 2024 : Tisotumab Vedotin Marketing Authorization Application Validated by European Medicines Agency for Treatment of Recurrent or Metastatic Cervical Cancer*. [cited 2024-03-19]; Available from: https://www.pfizer.com/news/announcements/tisotumab-vedotin-marketing-authorization-application-validated-european.

2.FDA. *PRESCRIBING INFORMATION, TIVDAK TM (tisotumab vedotin-tftv) for injection, for intravenous use Initial U.S. Approval: 2021*. 2021 [cited 2024-04-16]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761208Orig1s000lbledt.pdf.

3.Drugs.com. *Tivdak Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2023 [cited 2024-04-16]; Available from: https://www.drugs.com/price-guide/tivdak.

4.Huo, G., W. Liu, and P. Chen, *Cost-effectiveness of tisotumab vedotin as a second- or third-line therapy for cervical cancer.* J Gynecol Oncol, 2024.

5.Regionala cencercentrum i samverkan. *Nationellt vårdprogram livmoderhals- och vaginalcancer, Version 2.1, 2022-06-14*. [cited 2024-03-05]; Available from:

https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/livmoderhalscancer/varprogram/nationellt-vardprogram-livmoderhalscancer-cervixcancer-vaginalcancer.pdf.
6.NKCx (Karolinska och Regionalt Cancercentrum Väst). *Nationellt Kvalitetsregister för Cervixcancerprevention (NKCx), Förebyggande av livmoderhalscancer i Sverige, Verksamhetsberättelse och årsrapport* 2023 [cited 2024-04-10]; Available from: https://www.nkcx.se/templates/_rsrapport_2023.pdf.
7.Coleman, R.L., et al., *Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study.* Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 609-619.
8.Clinicaltrials.gov. *NCT03438396 A Trial of Tisotumab Vedotin in Cervical Cancer 2023-07-25 (has results)*. [cited 204-02-29]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03438396?term=%20NCT03438396&rank=1.
9.Clinicaltrials.gov. *NCT04697628 Tisotumab Vedotin vs Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer (innovaTV 301), April 2*. 2024 [cited 2024-04-05]; Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697628?term=innovaTV%20301&rank=1&tab=table.
10.Vergote, I.B., et al., *LBA9 innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer.* Annals of Oncology, 2023. **34**: p. S1276-S1277.

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