

Talimogen laherparepvek (T-VEC) — nowa terapia czerniaków skóry zmodyfikowanym genetycznie wirusem onkolitycznym

Piotr Rutkowski, Marcin Zdzienicki

Talimogen laherparepvek (T-VEC) to pierwsza (ostatnio zarejestrowana w Unii Europejskiej) immunoterapia wirusem onkolitycznym, która wykazała korzyść terapeutyczną w leczeniu czerniaka skóry w badaniu klinicznym III fazy, powodując większy odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie oraz medianę przeżyć całkowitych, w szczególności w grupie nieleczonych wcześniej chorych w nieresekcyjnym stadium IIIB, IIIC lub IVM1a. T-VEC był dobrze tolerowany i jest obecnie badany w leczeniu skojarzonym z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz terapii neoadiuwantowej. W pracy omówiono aktualne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tego leku w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Talimogene laherparepvec (T-VEC), review of a new therapy of cutaneous melanoma with genetically modified oncolytic virus

Talimogene laherparepvec (T-VEC) is the first (approved recently in the European Union) oncolytic immunotherapy which demonstrated therapeutic benefit for cutaneous melanoma in a phase III clinical trial. This resulted in a higher than previously obtainable response rate and median overall survival, particularly in untreated patients or those with stage IIIB, IIIC, or IVM1a disease. T-VEC was well tolerated and is currently studied in combined therapy with immunological checkpoints and in a neoadjuvant setting. In the review, current data on its efficacy and safety in melanoma therapy are discussed.

NOWOTWORY J Oncol 2016; 66, 3: 234–237

Słowa kluczowe: czerniak, wirus onkolityczny, talimogen laherparepvek

Key words: melanoma, oncolytic virus, talimogene laherparepvec

Wstęp

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków jest ostatnie 5 lat, co jest związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii [1, 2]. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 5 lat. W grudniu 2015 roku zarejestrowano w Unii Europejskiej nowy sposób leczenia zaawansowanego czerniaka za pomocą zmodyfikowanego genetycznie wirusa onkolitycz-

nego — talimogen laherparepvek (T-VEC — *talimogene laherparepvec*) [3, 4]. W pracy przedstawiono dane dotyczące wyników badań tej terapii z uwzględnieniem skuteczności w wybranych populacjach oraz bezpieczeństwa u chorych na czerniaki.

Dane farmakologiczne

Talimogen laherparepvek to pierwszy lek z nowej klasy zmodyfikowanych genetycznie wirusów onkolitycznych (atenuowany wirus opryszczki typu 1 HSV-1 z wprowadzoną sekwencją kodującą dla ludzkiego czyn-

Tabela I. Podsumowanie wyników badania 005/05 (OPTiM), dotyczącego stosowania T-VEC w populacji ITT (*intent-to-treat*) zgodnej z zaplanowanym leczeniem

	Punkt końcowy badania	T-VEC (n = 295)	GM-CSF (n = 141)
Odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie (DRR)	Pierwszorzędowy	16,3% (n = 48) (95% CI: 12,1–20,5) Iloraz szans 8,9; (95% CI: 2,7–29,2) p < 0,0001	2,1% (n = 3) (95% CI: 0,0–4,5)
Całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (% CR — całkowite remisje, % PR — częściowe remisje)	Drugorzędowy	26,4% (n = 78) (95% CI: 21,4–31,5%) (10,8% CR; 15,6% PR)	5,7% (n = 8) (95% CI: 1,9–9,5) (0,7% CR; 5% PR)
Czas przeżycia całkowitego (OS) [mediana]	Drugorzędowy	23,3 miesiąca (95% CI: 19,5–29,6) HR: 0,79 (95% CI: 0,62–1,00) p = 0,051	18,9 miesiąca (95% CI: 16,0–23,7)
Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie (utrzymująca się odpowiedź podczas ostatniego badania guza) [mediana]	Drugorzędowy	Nie osiągnięto mediany (zakres: od > 0,0 do > 16,8 miesiąca) HR: 0,46 (95% CI: 0,35–0,60)	2,8 miesiąca (zakres: od > 1,2 do > 14,9 miesiąca)
Czas do wystąpienia odpowiedzi [mediana]	Drugorzędowy	4,1 miesiąca	3,7 miesiąca
Czas do momentu stwierdzenia niepowodzenia leczenia [mediana]	Drugorzędowy	8,2 miesiąca (95% CI: 6,5–9,9) HR: 0,42 (95% CI: 0,32–0,54)	2,9 miesiąca (95% CI: 2,8–4,0)

OS (*overall survival*) — przeżycia całkowite; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; HR (*hazard ratio*) — iloraz hazardu

nika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF — *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), który podawany jest doustnie i ulega selektywnej replikacji wewnątrz nowotworu, produkując GM-CSF o właściwościach immunostymulujących [3, 4]. Talimogen laherparepwek powoduje śmierć komórek nowotworowych i uwolnienie antygenów nowotworowych. Uważa się, że wraz z GM-CSF pobudza on ogólnoustrojową przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną i odpowiedź efektorowych limfocytów T. Myszy, u których po leczeniu uzyskano całkowitą regresję guza pierwotnego, były odporne na powtórne próby wszczepienia nowotworu. Modyfikacja cząsteczki HSV-1 w celu uzyskania T-VEC polega między innymi na delecji ICP34.5 oraz ICP47. Antywirusowa odpowiedź immunologiczna zabezpiecza prawidłowe komórki po zainfekowaniu T-VEC.

Po miejscowym wstrzyknięciu do zmiany nowotworowej T-VEC wychwytywany jest przez receptory HSV-1 znajdujące się na komórkach nowotworowych i prawidłowych. Ze względu na to, że T-VEC jest wstrzykiwany bezpośrednio do ognisk i tam replikuje, biodostępność i jego stężenie w krążeniu systemowym nie są predyktorami aktywności leku — z tego powodu nie były one badane. Talimogen laherparepwek jest zasadniczo usuwany z organizmu przez mechanizmy obronne gospodarza (np. w procesie autofagocytozy i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej). Na podstawie wyników międzyokresowej analizy danych 30 pacjentów wykazano, że DNA T-VEC było wykrywane przemieszczając się w niskich stężeniach we krwi u 90% pacjentów i w moczu u 20% pacjentów uczestniczących w badaniu.

Skuteczność terapii w badaniach klinicznych

W badaniu II fazy na 50 chorych na czerniaka w stopniu IIIC-IVC odsetek odpowiedzi wyniósł 26%, a regresję dotyczyły zarówno zmian poddanych iniekcji, jak i przerzutów odległych, gdzie nie podawano T-VEC. U 92% chorych utrzymywały się one przez długi czas w zakresie 7–31 miesięcy [5].

W badaniu III fazy 005/05 (OPTiM) z losowym doborem chorych 436 pacjentów w stadium IIIB, IIIC i IVM1a, niekwalifikujących się do resekcji chirurgicznej, przydzielono do terapii T-VEC lub iniekcji podskórnych GM-CSF [6]. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu, przerzutami do kości, z rozległym naciekaniem narządów jamy brzusznej, pierwotnym czerniakiem gałki ocznej lub błon śluzowych, z objawami niedoboru odporności lub stosujących ogólnoustrojowo leki przeciwwirusowe. Pacjentów leczono przez co najmniej 6 miesięcy lub do czasu eliminacji wszystkich zmian, które można ostrzykiwać.

Głównym punktem końcowym badania był odsetek długotrwałych odpowiedzi (DRR \geq 6 miesięcy), badanie to wykazało istotną korzyść z zastosowania T-VEC w porównaniu z GM-CSF (DRR 16,3% vs 2,1%). Odsetek odpowiedzi ogółem wyniósł 26,4% w ramieniu z T-VEC, a mediana OS — 23,3 miesiąca (tab. I). Najlepsze wyniki przy zastosowaniu T-VEC uzyskano w stopniach IIIB/IIIC/IVM1a.

U 56 chorych (72%) odpowiadających na leczenie T-VEC odpowiedź utrzymywała się nadal w chwili przeprowadzenia analizy pierwszorzędowej. Dodatkowo stwierdzono, że u 27 z 79 chorych (34,2%) stwierdzono zmniejszenie o \geq 50% zmian zlokalizowanych poza narządami jamy brzusznej, do których nie podano T-VEC.

Tabela II. Podsumowanie wyników analizy badawczej w podgrupach, przeprowadzonej w ramach badania 005/05 z T-VEC

	DRR (%)		ORR (%)		OS (ryzyko względne)
	T-VEC	GM-CSF	T-VEC	GM-CSF	T-VEC w porównaniu z GM-CSF
Stopień IIIB/IIIC/ stopień IVM1a (T-VEC, n = 163; GM-CSF, n = 86)	25,2	1,2	40,5	2,3	0,57 (95% CI: 0,40–0,80)
Stopień IVM1B/ IVM1C (T-VEC, n = 131; GM-CSF, n = 55)	5,3	3,6	9,2	10,9	1,07 (95% CI: 0,75–1,52)

Klasyfikacja stopnia zaawansowania wg AJCC (American Joint Committee on Cancer), wyd. VI, DRR (*durable response rate*) — odsetek trwałej odpowiedzi na leczenie, ORR (*overall response rate*) — całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie

Działanie leku było szczególnie widoczne w populacji chorych w stopniach IIIB/IIIC/IVM1a, gdzie mediana OS wyniosła 41,1 miesiąca (95% CI: 30,6 — niemożliwy do oszacowania; n = 163 chorych) dla grupy otrzymującej talimogen laherparepwek w porównaniu z 21,5 miesiąca (95% CI: 17,4–29,6) dla chorych leczonych wyłącznie GM-CSF (tab. II). Różnic w OS nie obserwowano w analizie podgrup IVM1b/IVM1c.

Działania niepożądane

Leczenie T-VEC jest dobrze tolerowane. Do działań niepożądanych najczęściej ($\geq 25\%$) zgłaszanych u pacjentów leczonych T-VEC należały: zmęczenie (50,3%), dreszcze (48,6%), gorączka (42,8%), nudności (35,6%), objawy grypopodobne (30,5%) oraz ból w miejscu wstrzyknięcia (27,7%). W 98% przypadków te działania niepożądane miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym 3 lub wyższego stopnia było zapalenie tkanki podskórnej (2,1%). Najczęstszym objawem ubocznym terapii T-VEC są objawy paragrypowe.

Po leczeniu T-VEC może wystąpić martwica tkanek lub owrzodzenie w miejscu zmiany nowotworowej. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki występowania zaburzeń o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia kłębuszków nerkowych, zapalenia naczyń, zapalenia płuc, nasilenia łuszczycy i bielactwa u pacjentów otrzymujących T-VEC.

Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z silnie obniżoną odpornością. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży w trakcie leczenia T-VEC.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego oraz osoby utrzymujące bliski kontakt z chorymi (np. współlokatorzy, opiekunowie, partnerzy seksualni lub osoby śpiące w tym samym łóżku) powinny unikać bezpośredniej styczności z ostrzykiwanymi zmianami lub płynami ustrojowymi leczonych pacjentów w całym okresie leczenia i maksymalnie przez 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Kobiety w ciąży i osoby z obniżoną odpornością utrzymujące bliski kontakt z chorymi nie powinny zmieniać im opatrunków ani oczyszczać miejsca wstrzyknięcia, aby nie doszło do transmisji wirusa opryszczki.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych T-VEC zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki (w tym opryszczkę wargową i opryszczkowe zapalenie rogówki), które są wrażliwe na acyklowir.

Status prawny i dawkowanie

T-VEC (Imlygic[®]) został zarejestrowany w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych do leczenia dorosłych chorych na nieresekcyjne czerniaki w stadium przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych lub przerzutów odległych bez zajęcia kości, mózgu, płuc lub innych narządów wewnętrznych — stopnie IIIB/IIIC/IVM1a. Lek ten podaje się we wstrzyknięciach bezpośrednio do zmian skórnych, podskórnych i/lub w węzłach chłonnych, widocznych, wyczuwalnych palpacyjnie lub pod kontrolą ultrasonograficzną. Powinien być stosowany w pierwszej linii terapii [3, 4].

T-VEC jest dostępny we fiolkach o pojemności 1 ml przeznaczonych do jednorazowego wykorzystania, w dwóch różnych stężeniach: 10^6 (1 milion) PFU/ml — wyłącznie dawka początkowa oraz 10^8 (100 milionów) PFU/ml — wszystkie następne dawki. Całkowita objętość wstrzyknięcia podawanego podczas każdej sesji leczenia nie powinna być większa niż 4 ml. Zalecana dawka początkowa to maksymalnie 4 ml T-VEC o stężeniu 10^6 (1 milion) PFU/ml. W następnych dawkach należy podawać maksymalnie 4 ml T-VEC o stężeniu 10^8 (100 milionów) PFU/ml — drugą dawkę po 3 tygodniach od pierwszego podania, następnie co 2 tygodnie. Przy pierwszym podaniu należy wstrzyknąć lek w zmianę(-y) największą(-e), a następnie pozostałe; przy kolejnych podaniach należy najpierw wstrzyknąć lek we wszystkie nowe zmiany (które mogły powstać po poprzednim podaniu). W zależności od wielkości zmiany dobiera się odpowiednią objętość T-VEC do wstrzyknięcia.

Przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie T-VEC mogą powiększyć się istniejące zmiany lub mogą pojawić się zmiany nowe (zjawisko pseudoprogresji). Dopóki obecne są zmiany nadające się do ostrzykiwania, należy podawać lek co najmniej przez 6 miesięcy, chyba że — zdaniem lekarza — leczenie nie przynosi pacjentowi korzyści lub konieczne jest inne leczenie.

Podsumowanie

Immunoterapia stanowi trzeci rodzaj współczesnego armamentarium w leczeniu systemowym nowotworów złośliwych poza chemioterapią i leczeniem ukierunkowanym molekularnie, o unikalnym mechanizmie działania. T-VEC jest pierwszym przedstawicielem nowej klasy leków — zmodyfikowanych genetycznie wirusów onkolitycznych — który wykazał korzyść terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego czerniaka i u części chorych doprowadził do trwałej remisji choroby. W chwili obecnej jego miejsce terapeutyczne nie jest do końca ustalone i ograniczone jest w monoterapii jedynie do niesekcyjnego stopnia IIIB/C (zwłaszcza zmiany in transit) lub IVA. Konieczne są dalsze badania kliniczne nad tym lekiem (szczególnie ze względu na dobór niestandardowego komparatora w badaniu rejestracyjnym), choć już obecnie trafił on do rekomendacji amerykańskich (NCCN) i europejskich (ESMO) jako opcja terapeutyczna o potwierdzonej skuteczności w terapii zaawansowanych czerniaków [7, 8]. Kontrowersje w badaniu OPTiM budził dobór komparatora, jakim był GM-CSF podawany podskórnie. Wynikało to najprawdopodobniej z rozpoczęcia badania w 2009 roku, przed erą nowoczesnej immunoterapii (i znanych wówczas wyników terapii przeciwciałami anty-CTLA-4 czy anty-PD-1) oraz dostępnych w tym czasie przesłanek o aktywności w leczeniu czerniaka [9]. Stąd wydają się istotne dalsze badania porównawcze nad T-VEC ze współcześnie stosowaną immunoterapią w czerniakach. T-VEC był generalnie dobrze tolerowany, najczęściej obserwowano objawy paragrypowe (osłabienie, dreszcze i gorączka). Obecnie trwają badania nad leczeniem skojarzonym T-VEC z inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego (anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1, m.in. ipilimumabem i pembrolizumabem), nad jego

zastosowaniem w leczeniu neoadiuwantowym, jak również w innych nowotworach złośliwych [10, 11].

Konflikt interesów: Piotr Rutkowski otrzymywał honoraria od Novartis, BMS, GSK, MSD, Roche, służył jako członek Advisory Board dla firmy Novartis, BMS, Amgen; Marcin Zdzienicki uczestniczył w Advisory Board dla firmy Amgen

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków,
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa

e-mail: piotr.rutkowski@coi.pl

Otrzymano: 2 lutego 2016 r.

Przyjęto do druku: 23 marca 2016 r.

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red.). Złośliwe nowotwory skóry. Gdańsk: Via Medica 2014.
2. Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Czerniak skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. *Nowotwory J Oncol* 2015; 65: 501–516.
3. Talimogen Laherparepvek. Charakterystyka Produktu Leczniczego 2016.
4. Greig SL. Talimogene Laherparepvec: First global approval. *Drugs* 2016; 76: 147–154.
5. Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T i wsp. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5763–5771.
6. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F i wsp. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2780–2788.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Melanoma* v. 2. 2016.
8. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N i wsp. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl. 5): v126–v132.
9. Kaufman HL, Ruby CE, Hughes T i wsp. Current status of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the immunotherapy of melanoma. *J Immunother Cancer* 2014; 2: 11.
10. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy* 2015; 7: 611–619.
11. Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular Pathways: Mechanism of Action for Talimogene Laherparepvec, a New Oncolytic Virus Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 1048–1054.