

Alternativer når “standard behandling” for melanom ikke virker.

Målrettede terapier og immunterapi har vært store gjennombrudd i behandlingen av melanom. Likevel er det sånn at omtrent 50% av pasienter som har melanom (I stage $\frac{3}{4}$) opplever at behandlingen ikke har ønsket effekt, eller at behandlingen slutter å virke.

Dette dokumentet er et sammendrag av noen behandlingsalternativer for denne pasientgruppen i Norge. Dokumentet er ikke ment å være en uttømmende liste over alternativer. Samtidig får malign melanom stort forskningsfokus. Vi anbefaler derfor alle pasienter å ha dialog med respektive behandlere omkring gjeldende og fremtidige behandlingsmuligheter.

Vi som pasienter er ikke kvalifisert til å gi medisiske råd. Men vi ønsker å opplyse om at det potensielt finnes behandlinger (utenom “standard behandling”) som representerer reelle alternativer for denne pasientgruppen. Hver pasient må selv gjøre sine valg. Vårt ønske er kun å opplyse om/bidra med informasjon om noen av disse alternativene.

Med bidrag fra medlemmer i Melanomforeningen

Mars 2021

T-VEC

- **Type behandling:** Et genmodifisert virus som injiseres (må ha tilgjengelige svulster for injeksjon) for å drepe kreftceller. Kombineres vanligvis med PD-1 hemmer.
- **Beskrivelse av behandlingen:** Behandlingen er avhengig av at svulster er tilgjengelig for injeksjon. Behandlingen er poliklinisk (ikke avhengig av sykehusinnleggelse), gis med ultraveiledning av radiolog og kreftlege. Behandlingen repeteres typisk hver 2 uke til man kan ta CT bilder som viser mulig effekt, men noen av svulstene måles også med ultralyd i forkant av hver behandling. For svulster som er i begrenset antall og i underhuden (typisk lymfeknuter) er det påvist relativt god effekt (ca 50%). Det er også bevist at svulster som ikke er injisert kan respondere på behandlingen (ca 15%).
- **Tilgang:** T-VEC er ennå ikke godkjent for bruk i offentlige sykehus. Aleris og Kreftklinikken tilbyr dette privat. Hvis du har en behandlingsforsikring gjennom arbeidsgiver er det også eksempler på at disse utgiftene har blitt dekket. Vi vet nå om minst 2 pasienter som har fått dekket PD1-hemmer og annen oppfølging i det offentlige, og så har forsikringsselskap dekket utgifter ifbm T-VEC. Det er uansett viktig med et samarbeid og støtte fra lokal onkolog som kan behandle eventuelle bivirkninger.
- **Kostnader:** 40-45.000 kroner per behandling. En pasient med god effekt avsluttet etter 7 behandlinger (under kr 315.000). En annen vi vet om ble behandlet i 6 måneder (under kr 540.000). Uten effekt anbefales det å stoppe behandling innen 6 måneder.

Fecal Microbiota Transplant (FMT)

- **Type Behandling:** Involverer en transplantasjon av avføring fra “super-responders” til immunterapi (donorer som har hatt veldig godt effekt på immunterapi) til pasienter som har hatt manglende effekt på immunterapi. Det har siste par år vært forsket intenst på mulig sammenheng av tarmflora og effect av imunterapi. I en publikasjon i Science I Feb 2021 kunne forskere vise at av en pasientgruppe på 15 personer fikk 6 av pasientene respons på PD-1 hemmer etter slik transplanstasjon. Det er viktig å påpeke at dette er fase 1 studier med begrenset antall pasienter.
- **Beskrivelse av behandlingen:** Behandlingen er relativt enkel og har få/akseptable bivirkninger. En donor avgir en avføringsprøve. Denne behandles I laben I 3-6 uker (testing for uønskede sykdommer osv). Pasienten behandles da med en kolonoskopi (først tømmer tarmen for innhold) hvor avføring fra en donor transplanteres I tarmen. Behandlingen tar omtrent ½ time, samt at pasienten må ligge til observasjon I ca 2 timer.
- **Tilgang:** Dette er ikke en godkjent/allmen brukt behandling. Men vi er kjent med at minst 1 pasient har fått lovnad om slik behandling ved offentlig sykehus. Pga personvernshensyn får ikke sykehusene lov å opplyse om hvilke pasienter som er “super-donorer”. Melanom-foreningen har derfor tatt et initiativ hvor vi forsøker å identifisere “super-donorer”. Dette er I form av en liste hvor vi søker å koble pasienter med superdonorer. Vi har også et uformelt samarbeid med Moloklinikken i Oslo hvor de, basert på donorer identifisert av oss som forening, er I ferd med å etablere en liten donor-bank.
- **Kostander:** Kr 0,- hvis man får aksept på å gjøre dette ved offentlig sykehus (merk, samt at en donor er tilgjengelig og vilig I det geografiske området sykehuset tilhører). Om man kan/er villig til å reise og få behandlingen ved Moliklinikken I Oslo er kostnaden ca 20 000 kr.
- **Merk:** Det er sansynlig at det blir (på sikt) etablert medisinske forsøk ved feks Bergen sykehus eller Radiumhospitalet basert på samme teknologi.

Gentesting

- **Type Behandling:** Ikke en behandling i seg selv, men prosedyre for å avdekke mutasjoner som kan utnyttes i behandling av malign melanom.
- **Beskrivelse av behandlingen:** Gentesting skjer gjennom blodprøve og/eller biopsi av tumorvev. Typisk forløper noen uker til resultat foreligger. Forekomst av visse mutasjoner hos melanompasienter kan bety at medikamenter som retter seg mot andre kreftgrupper kan tenkes å ha effekt. Ved å studere geninformasjonen til den enkelte pasient og kartlegge eventuelle behandlingalternativ deretter kan sies å være eksempel på “persontilpasset behandling”.
- **Tilgang:** Hos private aktører som Aleris eller Kreftklinikken utføres slik gentesting rutinemessig. Behandlende kreftavdeling kan tenkes å utføre gentesting hos enkeltpasienter, men dette er ikke standard slik vi kjenner oppfølgingen av melanompasienter i Norge. Studien IMPRESS har som mål å tilby flere norske kreftpasienter målrettet kreftbehandling. For å komme dit, analyseres et stort antall gener i kreftcellene til pasienter for å finne mutasjoner eller andre karakteristika ved kreftcellene. Dersom et eksisterende legemiddel målrettet mot den samme mutasjon er tilgjengelig i studien, vil pasienten kunne få tilbud om denne behandlingen.
- **Kostander:** Privat så kan priser for gentesting variere men vi opplever at priser ligger i størrelsesorden NOK 40-60 000. Gentesting hos behandlende kreftavdeling eller i studier skal ikke medføre kostnader for pasienten.
- **Merk:** For mer informasjon om IMPRESS-studien, se <https://impressnorway.com/>.

Pan-RAS hemmer

- **Type Behandling:** Målrettet behandling for BRAF- og NRAS-muterte pasienter.
- **Beskrivelse av behandlingen:** Tidligere har det eksistert få medikamenter som utnytter NRAS-mutasjonen. Pan-RAS-hemmere utnytter mutasjoner både i NRAS og BRAF-genet, noe som kan gi nytt behandlingsalternativ til melanompasienter.
- **Tilgang:** Pan-RAS-hemmere befinner seg fremdeles tidlig i utviklingsfasen. Flere farmaselskaper konkurrerer nå om å posisjonere seg med effektive alternativer. Novartis sitt alternativ har foreløpig kun navnet LXH254. Denne skal testes ut i en Fase II-studie på Radiumhospitalet med oppstart våren 2021 (CLXH254C12201). Samtidig skal Roche sin Pan-RAS-hemmer Belvarafenib også testes ut i på Radiumhospitalet og Haukeland i en Fase 1b-studie med oppstart Q2-2021. Som i de fleste studier gjelder inklusjons- og eksklusjonskriterier. Generelt så kan Compassionate Use-programmer (CUP) i noen tilfeller gi tilgang til medikamenter for pasienter som er ekskludert fra deltakelse i studier, men det er uvisst i hvilken grad dette er tilfellet for disse to nevnte medikamentene.
- **Kostander:** Behandlingen er gratis dersom pasient mottar den i forbindelse med studier. Det samme gjelder CUP.
- **Merk:** Et godt kontaktpunkt for Pan-RAS-hemmere er Utprøvningsenheten ved Radiumhospitalet.

Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL's)

- **Type behandling:** Basert på å dyrke TIL's fra eksisterende svulster for så å injisere disse i håp om å gjøre kroppens immunforsvar bedre rustet til å effektivt bekjempe kreftcellene. Teknologien/forsøkene har pågått siden 2000-tallet men ingen selskaper har klart å drive den frem til noen FDA/EMA godkjenning men et slikt selskap, lo Vance, er i ferd med å gjøre et.
- Forsking/trials (begrenset antall pasienter, ca 1000) har vist at 10-25 % av pasienter blir "helt frisk" (ikke tilbakefall etter 5 år). Ca 40-50% av pasienter har klinisk nytte av behandlingen (dvs at man ser en respons med krympning av eksisterende svulster).
- **Beskrivelse av behandlingen:** Behandlingen er omfattende og rimelig belastende. Anbefales generelt ikke til pasienter som er i "dårlig form". Behandlingen krever at det eksisterer svulst(er) som kan kirurgisk fjernes. Fra disse dyrkes TIL's i labben (en prosess som typisk krever 6 uker) slik at de multipliserer seg i stort omfang. Del 2 av behandlingen omfatter sykehusinnleggelse (ca 20 dager) hvor pasienten initielt behandles med cellegift (for å "fjerne" kroppens eksisterende immunforsvar). På grunn av dette er pasienten i isolat under denne delen av behandlingen. Etter cellegiften injiseres TIL's (via IV). For å hjelpe TIL's som er injisert etablere seg/overleve gis store mengder Interleukin-2 (IL-2) over en periode på 4-6 dager. Dette medfører en rekke bivirkninger og gis "to tolerance", dvs at legen anser at det er for risikabelt å fortsette.
- **Tilgang:** Det er flere medical trials pågående med variasjoner over detaljene av behandlingen. For norske pasienter, og covid-restriksjoner er sjansen til å bli inkludert i slike forsøk generelt veldig liten. Det finnes et eksisterende forsøk i København men dette har som eksklusjonskriteria at hvis pasienten har fått ipi så er man ekskludert (i praksis ekskluderer dette det meste av norske pasienter).
 - Det finnes **private klinikker/sykehus** ved Sheba Institute (Tel Aviv, Israel) og Christie Hospital (Manchester) som tilbyr/har tilbudt denne behandlingen.
- **Kostnader:** Privat (Christie/Sheba) koster denne behandlingen erfaringsmessig 1.2 mill kr. Vi vet om minst 1 pasient som har gjennomgått behandlingen og han fikk avslag på dekningen av kostnader. Ettersom forskningen modnes er det ikke utelukket at Ekspertpanel vil være mere positiv til behandlingen og det kan således være håp om at kostnadene dekkes.

Lenvatinab + PD-1 hemmer

- **Type Behandling:** Multikinasehemmer sammen med PD1-hemmer (immunterapi).
- **Beskrivelse av behandlingen:** Det er få gode alternativ til pasientgruppen som progredrer på immunterapi. Men på den digitale ESMO-konferansen i 2020 ble resultater fra en studie som kombinerte de to medikamentene presentert. Den viste at pasienter som progrederte på immunterapi hadde god effekt av Lenvitinab sammen med Keytruda/Pembrolizumab. Responsraten var ikke ubetydelig. Rent praktisk så gis pasienten immunterapi med Keytruda/Pembrolizumab som vanlig. Lenvatinib gis daglig i pilleform.
- **Tilgang:** Dette er ikke standardbehandling for norske melanompasienter men kan tenkes å bli det i fremtiden. Lenvatinib kan anskaffes hos norske privatklinikker. Medikamentet er også godkjent for bruk på norske sykehus, og det er ikke utenkelig at (etter søknad fra ansvarlig onkolog) at behandlingen kan tilbys via det offentlige.
- **Kostander:** Behandling som mottas offentlig uten kostnader for pasienten. Vi er usikre på hvor mye Lenvatinib koster dersom det anskaffes privat.

Bytte av nivo / Keytruda

- Nivo og Keytruda er to medikamenter som er ansett å ha samme effect.
- Det er likevel rapportert om tilfeller hvor pasienter som har fått effekt etter bytte fra det ene medikamentet til det andre. (men det er foreløbig ingen strukturerte studier som dokumenterer dette).
- Vi er også kjent med at dette (I sjeldne tilfeller?) gjøres ved offentlige sykehus.
- Framgangsmåte: Konsulter “din” onkolog. Vis til at det er bevist at bytte av PD-1 hemmer kan ha effekt. Du får ikke mere enn et “nei”

BRAF Testing

- Typisk gjøres BRAF testing en gang (ved offentlige sykehus).
- Det er bevist tilfeller (sjeldne) på at BRAF-status kan endres.
- Et generelt råd er derfor at hvis det utføres kirurgi/ytterlige biopsier, så be om materialet testes for BRAF-status (hvis du er BRAF negativ).
- Vi er kjent med at, ved noen av de store kreft-sykehusene (spesialstentre), dette rutinemessig gjøres. I Norge gjøres dette ikke nødvendigvis rutinemessig (fordi sjansen for endring av BRAF status er såpass liten).
- Igjen – det skader ikke å spørre “din” onkolog om muligheten for ytterligere BRAF testing (I forb med feks kirurgi).

Abstracts og dokumentasjon av
behandlingsmuligheter beskrevet tidligere

FMT

Abstract

The gut microbiome has been shown to influence the response of tumors to anti-PD-1 (programmed cell death-1) immunotherapy in preclinical mouse models and observational patient cohorts. However, modulation of gut microbiota in cancer patients has not been investigated in clinical trials. In this study, we performed a phase 1 clinical trial to assess the safety and feasibility of fecal microbiota transplantation (FMT) and reinduction of anti-PD-1 immunotherapy in 10 patients with anti-PD-1-refractory metastatic melanoma. We observed clinical responses in three patients, including two partial responses and one complete response. Notably, treatment with FMT was associated with favorable changes in immune cell infiltrates and gene expression profiles in both the gut lamina propria and the tumor microenvironment. These early findings have implications for modulating the gut microbiota in cancer treatment.

[Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients - PubMed \(nih.gov\)](#)

Publisert I Science 5 Feb 2021

Se også publikasjon for et veldig lignende studie I Isreal, fra Dec 2020

[Fecal Microbiota Transplant May Emerge as a Treatment Strategy in Melanoma Following Immunotherapy Failure \(targetedonc.com\)](#)

PD1 + Lenvitinab

- [Advanced Melanoma: Lenvatinib Plus Pembrolizumab After Disease Progression on Anti-PD-1 Based Therapy - The ASCO Post](#)

KEY POINTS

- LEAP-004 evaluated lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced melanoma whose disease progressed after treatment with an anti-PD-1/PD-L1-based therapy.
- In this open-label, single-arm study, 21.4% of patients experienced an objective response by blinded independent review, and median overall survival was 13.9 months.
- This is but one of many studies pairing checkpoint inhibitors with novel agents in patients with advanced melanoma who develop treatment resistance.

TILs

- [Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy for Melanoma \(cancerconnect.com\)](http://cancerconnect.com)
 - Denne artikkelen gir et “snapshot” av forskningen.
 - Forskningen har røtter tilbake til 2000 tallet, og det er en lang rekke av publikasjoner ang temaet.

T-VEC

- [High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma \(stage IIIB/C-IVM1a\) - PubMed \(nih.gov\)](#)

Talimogene laherparepvec (T-VEC) is a modified herpes simplex virus, type 1 (HSV-1), which can be administered intralesionally in patients with stage IIIB/C-IVM1a unresectable melanoma (EMA label). The phase 3 OPTiM registration study showed an overall response rate (ORR) of 26%. Since December 2016, 48 eligible patients started treatment at the Netherlands Cancer Institute. We included 26 patients in this study with a follow up time ≥ 6 months, reporting Overall Response Rate (ORR), Disease Control Rate (DCR), Adverse Events (AE), prior treatment for melanoma and baseline characteristics, documented in a prospectively maintained database. In house developed treatment protocol consists of clinical evaluation, periodic PET-CT and histological biopsies for response evaluation. Median follow-up was 12.5 months. Of 26 patients, 16 (61.5%) had a Complete Response (CR) as their best response. Seven (26.9%) patients had a Partial Response (PR) as their best response, 1 (3.8%) patient Stable Disease (SD) and 2 (7.7%) patients Progressive Disease (PD). Best ORR was 88.5%. DCR was 92.3%. Grade 1-2 AEs occurred in all patients. Mostly, these consisted of fatigue, influenza-like symptoms and injection site erythema. All patients underwent prior treatment. Prior treatment did not influence response or toxicity of T-VEC. Best ORR for T-VEC monotherapy at our institute was 88.5% with 61.5% achieving a CR. This prospective study for T-VEC in early metastatic (stage IIIB/C-IVM1a) melanoma demonstrated superior results to the phase 3 OPTiM study and confirms the role of oncolytic immunotherapy for melanoma.

Merk at dette studiet inkluderte pasienter med early stage mm

Det kan ikke vises til så gode resultater for pasienter med mere alvorlig sykdom

For pasienter med mere alvorlig sykdom anbefales det å gjøre mere søk etter relevant litteratur, eventuelt konsultere med "din" onkolog.