



Ansøgningsskema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde.

Lægemiddel/behandling:

KEYTRUDA er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungecarcinom (NSCLC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1, og som har fået mindst ét forudgående kemoterapieregime. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor skal også have været i godkendt behandling for disse mutationer inden behandling med KEYTRUDA.

Godkendelse fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er opnået 29.07.16.

Anmodning fremsendt af: Karin Holmskov Hansen på vegne af DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Bilag*:

Mini-MTV	PembrolizumabNSCLCmini-mtv.pdf
Andet	ProduktresuméKEYTRUDA.pdf GaronKN001_NEJM.pdf HerbstKN010_Lancet.pdf

Beskrivelse af lægemidlets/behandlingens anvendelse:

Behandling af inkurabel NSCLC har gennem mange år været 1. linie kemoterapi med platin-doublet, hvor der i DK hyppigst har været anvendt platin + enten navelbine eller pemetrexed (til non-squamous) i alt 4 serie. Non-squamous patienter der er egnede til såkaldt vedligeholdelsesbehandling (maintenance, MT) behandles typisk med pemetrexed MT indtil forværring af sygdommen (progression) eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger (toxicitet).

Ved progression efter 1. linie behandling vurderes patienten med henblik på 2. linie behandling, hvor valg af lægemiddel afhænger af hvad patienten er behandlet med i 1. linie. Non-squamous

patienter der har modtaget pemetrexed i 1. linie incl MT tilbydes typisk docetaxel, og patienter der aldrig har modtaget pemetrexed tilbydes dette som 2. linie kemoterapi. Squamous NSCLC tilbydes typisk docetaxel som 2 linie efter progression på platin-doublet.

Siden KRIS godkendelsen af Nivolumab til først squamous og senest non-squamous som 2. linie behandling efter tidligere platin-doublet er nivolumab blevet standard behandling for patienter, der i øvrigt opfylder kriterierne for immunterapi.

Med FDA og EMAs godkendelse af pembrolizumab til NSCLC er der nu endnu et godt alternativ til kemoterapi, hvor valg af behandling til immunterapi egnede patienter skal tages mellem nivolumab og pembrolizumab, der begge er et gode alternativer til docetaxel i forhold til effekt og toxicitet. Der foreligger ikke head-to-head undersøgelser mellem nivolumab og pembrolizumab. Der foreligger heller ikke head to head undersøgelser mellem pemetrexed og pembrolizumab.

EMAs godkendelse af pembrolizumab er på baggrund af KEYNOTE-010, et åbent, kontrolleret multicenterstudie af behandling af fremskredent NSCLC hos patienter, der tidligere har fået platinbaseret kemoterapi. Patienterne havde positiv PD-L1-ekspression (tumour proportion score [TPS] $\geq 1\%$ baseret på PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM-analysen). Patienter med EGFR-aktiverende mutationer eller ALK-translokation havde også sygdomsprogression, mens de var i godkendt behandling for disse mutationer inden behandling med pembrolizumab. Patienterne blev randomiseret i forholdet (1:1:1) til at få pembrolizumab i en dosis på 2 mg/kg (n=344) eller 10 mg/kg (n=346) hver 3. uge eller docetaxel i en dosis på 75 mg/m² hver 3. uge (n=343) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den anbefalede dosis af KEYTRUDA er 2 mg/kg intravenøst i løbet af 30 minutter, administreret hver 3. uge. Patienterne skal behandles med KEYTRUDA indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter med NSCLC skal udvælges til behandling på basis af PD-L1-tumorekspression, som er bekræftet af en valideret test.

Vigtigste karakteristika for patienter i KEYNOTE 010 var planocellulær (21%) og ikke-planocellulær (70%); M1 (91%); stabile hjernemetastaser (15%), og forekomsten af mutationer var EGFR (8%) og ALK (1%). Forudgående behandling inkluderede platinbaseret dublet-regime (100%); patienterne havde fået en (69%) eller to eller flere (29%) behandlingslinjer.

De primære virkningsmål var OS og PFS baseret på BICR-vurdering (blinded independent central review) i henhold til RECIST 1.1. De sekundære virkningsmål var ORR og responsvarighed.

OS var signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel men ingen forskel imellem de 2 dosisniveauer af pembrolizumab.

Ingen statistisk signifikant forskel på de 2 dosisniveauer af pembrolizumab eller i forhold til docetaxel. For patienter med mindst 50% tumorceller med ekspression af PD-L1 var PFS signifikant længere for pembrolizumab end for docetaxel.

De fleste immunrelaterede bivirkninger, der forekom under behandlingen med pembrolizumab, var reversible og blev håndteret ved hjælp af afbrydelse af behandlingen med pembrolizumab, behandling med kortikosteroider og/eller understøttende pleje. Immunrelaterede bivirkninger

er også observeret efter den sidste dosis af pembrolizumab. Ved mistanke om immunrelaterede bivirkninger skal det sikres, at der foretages tilstrækkelig udredning for at bekræfte ætiologi eller udelukke andre årsager.
Kort begrundelse for anmodningen: Pembrolizumab synes ud fra effekt- og toxicitetsdata at være et fornuftigt valg til immunterapi egnede patienter med NSCLC efter progression på tidligere platin-douplet behandling. Behandlingen ønskes godkendt som standard behandling i DK, og kan være et ligeså attraktivt valg som nivolumab pga kort infusionstid (30 min) og administration hver 3. uge.
Anmodningen er drøftet med relevante faglige fora: Anmodningen om KRIS godkendelse indsendes som formand på vegne af DOLG. Beslutning om indsendelse af miniMTV er taget på DOLG møde 14.06.16 og miniMTVen har været rundsendt til DOLG gruppen til godkendelse inden indsendelse til KRIS
Lægemidlets ibrugtagning: Pembrolizumab har for behandling af lungekræft udelukkende været anvendt som led i forsøgsbehandling i kliniske protokoller. Herlev og OUH har deltaget i fase 2/3 studiet MK-3475 (KEYNOTE 010), hvor pembrolizumab blev undersøgt overfor docetaxel i 2. eller senere linie til NSCLC. I DK pågår for nuværende 1. linie studie (Keynote 189), hvor pembrolizumab/placebo gives i kombination med platin/pemetrexed incl maintenance til non-squamous NSCLC hvor RH, Næstved og OUH deltager. Og som adjuverende behandling undersøges pembrolizumab/placebo aktuelt i Pearls protokollen med deltagelse af Herlev og OUH. Enkelte afdelinger i DK har således allerede erfaring med anvendelse af pembrolizumab til lungekræft patienter. Indførelsen af pembrolizumab som standard behandling til lungekræftpatienterne afventer KRIS godkendelse.
Kort resumé af mini-MTV: Pembrolizumab (Keytruda) er nu FDA og EMA godkendt til behandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) hos patienter der tidligere har modtaget mindst et kemoterapi regime og som har kræftsvulster, der ved supplerende analyse af vævsprøven viser positivitet for PD-L1. Pembrolizumab er undersøgt overfor kemoterapi stoffet docetaxel og har vist sig at være kemoterapien overlegen både hvad angår effekt og bivirkningsprofil. Det er den potentielle langtidseffekt man går efter ved behandling med immunterapi, medens man yderst sjældent ser langtidseffekt af kemoterapi. Docetaxel er ofte behandlings tilbuddet ved forværring af sygdommen efter tidligere kemoterapeutisk behandling, men valget af kemoterapi afhænger af tidligere givne behandling. Efter KRIS godkendelserne af nivolumab til NSCLC efter tidligere kemoterapi er immunterapien allerede indført til denne patientgruppe og valget vil således typisk stå mellem nivolumab og

pembrolizumab. Der foreligger ikke undersøgelser hvor disse to præparater er undersøgt overfor hinanden. Godkendes pembrolizumab af KRIS vil der således foreligge to godkendte immunbehandlinger til stort set samme indikation og valg af foretrukken behandling i DK vil afgøres ved en RADS lignende proces.

Kravet om positivitet for PD-L1 kræver ofte supplerende vævsprøver, men det vil ikke være realistisk at opnå vævsprøver med tilstrækkeligt materiale for alle patienter, hvorfor der er nogen usikkerhed omkring det nøjagtige antal af patienter egnede til denne immunterapi.

Test for PD-L1 vil belaste de udredende afdelinger og de patologiske afdelinger der udfører analyserne har behov for indkøb af ekstra udstyr til dette.

Det er ikke alle patienter, der er egnede til behandling med immunterapi, da der er visse krav, der skal være opfyldt herunder positivitet for PD-L1 bestemt ved vævprøven, fravær af autoimmune sygdomme (hvor ens eget immunsystem er for aktivt og udløser sygdom) og patienterne må ikke have behov for binyrebarkhormon som daglig behandling.

Ansøgningen om godkendelse af pembrolizumab til NSCLC er således med ønske om at få godkendt endnu et stof til behandling af uhelbredelig lungekræft. En behandling der overfor kemoterapi har vist god effekt og acceptabel bivirkningsprofil. Manglende eller ukorrekt håndtering af immunrelaterede bivirkninger kan ligesom insufficient håndtering af kemoterapibivirkninger medføre alvorlige/livstruende komplikationer. Bivirkninger til pembrolizumab synes i de gennemførte studier håndterbare.

Øvrige bemærkninger: [Eventuelt øvrige bemærkninger]