

## **Pembrolizumab (Keytruda)**

**för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) malignt melanom hos patienter som progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF- hämmare (om BRAF-mutation)**

### *En preliminär bedömning*

Datum för färdigställande av rapport: 2014-11-26

Datum för leverans: 2015-01-21

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

### **Allmänt om substansen**

Pembrolizumab (tidigare benämnt lambrolizumab, också kallat MK-3475) är en monoklonal antikropp av IgG typ som riktar sig mot receptorn PD-1 (Programmed Death receptor) som finns på T-cellerna. Medlet är utvecklat av Merck (MSD i Sverige). Många tumörer undviker immunsystemet genom en mekanism som hämmar kontrollproteinet PD-1 och detta får som följd en okontrollerad växt av tumörcellerna. Pembrolizumab syftar till att återställa immunsystemets signalväg för att känna igen och söka upp cancerceller genom att selektivt blockera bindningen av två av PD-1-proteinets ligander (PD-L1 och PD-L2) som finns på tumörcellerna. När liganderna på cancercellerna binder till PD-1 på T-cellerna sker en avstängning av T-cellerna. Genom att på detta vis blockera PD-1 receptorn kan pembrolizumab reaktivera immunsystemets T-celler [1].

Pembrolizumab godkändes 2014-09-04 i USA för behandling av patienter med metastaserat eller inoperabelt malignt melanom vars sjukdom progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF-hämmare, om en BRAF V600-mutation funnits. Rekommenderad dos är 2 mg/kg intravenöst var tredje vecka. Pembrolizumab är klassificerad som ”Break Through Therapy” av FDA och prövningen har skett inom FDAs ”Accelerated Approval Program” eftersom medlet har bedömts ha potential att ge en betydligt bättre effekt jämfört med nuvarande behandlingar [2].

### **Förväntat godkännande**

EMA har accepterat ansökan om att pröva pembrolizumab för marknadsgodkännande för behandling av avancerat malignt melanom. Ansökan skickades in i juni 2014. Normalt räknar man med ett godkännande ett år senare för ny substans som inte fått accelererad process. I dag finns ingen PD-1 hämmare som är godkänd på marknaden.

## **Kliniskt behov och patientpopulation**

I Sverige är malignt melanom den sjätte vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor. Mer än 5 % av alla registrerade tumörer i Sverige utgjordes av invasivt malignt hudmelanom 2011. Samtidigt levde drygt 30 000 personer med sjukdomen. Det är också den typ av cancer som har ökat snabbast. Från början av 2000-talet ökade incidensen med drygt 5 % per år för både kvinnor och män och incidensutvecklingen är jämn mellan könen. Män har en högre incidens i äldre åldersgrupper medan kvinnor under 50 år har en högre incidens än män. Trots den ökande incidensen så har överlevnaden vid malignt melanom förbättrats de senaste decennierna främst tack vare tidig diagnos. Den femåriga överlevnaden för patienter med avancerat melanom beräknas vara mindre än 20 %. Varje år drabbas ungefär 3000 personer i Sverige och orsakar runt 500 dödsfall per år. Av dessa var cirka 200 personer äldre än 75 år [3,4].

Baserat på att det är incidensen ca 500 nya fall med stadium IV melanom (med fjärrmetastaser) och ca 50 % kan bli aktuella för pembrolizumab som andra eller tredje linjens behandling skulle det kunna bli aktuellt med ca 250 patienter årligen. Utöver detta kan det tillkomma ett antal patienter med lokalt avancerat melanom.

## **Förskrivarkategori**

Onkologer.

## **Rekommenderad behandling idag**

Den traditionella behandlingen av malignt melanom är kirurgi följt av histopatologisk undersökning. Tumörens tjocklek har betydelse för prognosen. Vid behandling av ett "in situ melanom" med en adekvat excisionsmarginal ( $\geq 5$  mm) är melanomet färdigbehandlat. Patienten behandlas på hudklinik alt. kirurgisk/plastikkirurgisk klinik och kontrolleras enligt vårdprogram.

Vid histopatologisk diagnostik om invasivt melanom med fjärrmetastaser eller metastaser i lymfkörtlar sker först lymfkörtelutrymning och sedan behandlingen på onkologisk klinik.

Strålbehandling kan vara indicerad vid misstanke om kvarvarande tumör vid t.ex. lymfkörtelmetastasering med flera angripna körtlar, hudmetastaser eller operabla hjärnmetastaser. Palliativ strålbehandling kan bli aktuell vid bland annat skelett metastaser med svår smärta.

Vid metastaser eller inoperabelt melanom har standardbehandlingen tidigare varit dakarbacin/temozolomid [4]. Respons sågs hos ca 20-25 % av patienterna. Senaste åren har det kommit upp flera nya läkemedel på marknaden. Ipilimumab är nu godkänt som första linjens behandling och för patienter med BRAF mutation finns även vemurafenib och dabrafenib tillgängliga. Trametinib som är en MEK hämmare kan också ges i kombination med BRAF hämmare (enligt FASS tillhandahålls trametinib inte för närvarande) [4].

## **Klinisk effekt**

Godkännandet i USA baseras på resultatet av en multicenter, öppen, randomiserad (1:1) dosjämförande fas II kohortstudie [5]. Studien publicerades i sin helhet 20 september 2014 och utfördes mellan 28 augusti 2012 och 5 april 2013. I studien ingick 173 patienter med inoperabel eller metastaserande melanom med progression av sjukdomen inom 24 veckor efter behandling med ipilimumab. Patienter som var BRAF V600 positiva, behandlades även med BRAF-hämmare innan de inkluderades. Patienterna randomiserades till antingen pembroluzimab 2 mg/kg (n=89) eller 10 mg/kg (n=84) intravenöst var tredje vecka. Behandlingen fortskred till oacceptabel toxicitet uppstod eller sjukdomsprogress.

I studien exkluderades patienter med autoimmun sjukdom, sjukdom som krävde immunsuppression eller patienter som tidigare drabbats av svåra immunmedierade biverkningar av ipilimumab. Medianåldern för studiedeltagarna var 61 år (64 % yngre än 65 år) och 40 % var kvinnor. 18 % hade BRAF V600 mutation och 39 % hade förhöjt laktatdehydrogenas, 64 % var i stadium M1c samt 9 % var drabbade av hjärnmetastaser. 72 % var tidigare behandlade för avancerad eller metastaserad sjukdom med två eller flera terapier.

Bedömningen av resultatet utfördes av en blindad oberoende granskningskommitté som utvärderade tumörresponsen (Duration of response (DOR)) och ORR (overall response rate) enligt "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST 1.1 kriterierna). ORR visade 24 % (95 % CI: 15, 34) för de som erhållit 2 mg däribland en komplett respons och 20 partiella. Bland dessa 21 patienter med objektiv respons hade tre (14 %) progression av sjukdomen efter 2,8, 2,9 respektive 8,2 månader. Vid den sista inkluderade analysen i oktober 2013 hade resterande 18 patienter fortsatt respons med duration 1,4 till 8,5 månader inklusive åtta patienter med respons sex månader eller längre. Det var positiv respons hos patienter både med och utan BRAF V600 mutation, resultaten var något bättre för de patienter som saknade mutation. Liknande ORR resultat observerades i gruppen som erhållit för 10 mg/kg [5]. Det är ett observandum att den högre dosen inte gav bättre effekt.

För övrigt finns endast en publicerad artikel i nuläget och studien pågick mellan 1 december 2011 och 6 september 2012. Syftet med studien var att i första hand att utvärdera säkerhetsprofilen med pembroluzimab och i andra hand läkemedlets effekt. Studien var en öppen, inte randomiserad kohort 1B multicenterstudie [6].

135 patienter med avancerat melanom inkluderades i studien. Patienterna fick en av tre olika dosregimer; 2 mg/kg var tredje vecka (grupp 1, n = 22), 10 mg/kg varannan vecka (grupp 2, n = 57) alternativt 10 mg/kg var tredje vecka (grupp 3, n = 56). Pembroluzimab gavs som intravenös infusion under 30 minuter. Behandlingen fortskred även här till oacceptabel toxicitet uppstod eller sjukdomsprogress. Patienterna exkluderades om tumören hade okulärt ursprung, primär terapi med en PD-1 eller PD-L1 blockare, pågående immunsuppressiv terapi, aktiv infektion eller autoimmun sjukdom. Totalt var 73 patienter (54 %) i stadium M1c, i grupp 1 var andelen 82 %.

I grupp 1 hade ingen av patienterna erhållit ipilimumab innan studien startade, medan 16 patienter (28 %) i grupp 2 och 32 patienter (57 %) i grupp 3 fått ipilimumab. Var tolfte vecka gjordes en bedömning av tumörresponsen radiologiskt enligt RECIST 1.1-kriterierna. Parallellt gjordes en bedömning av provaren enligt kriterier för immunrelaterad respons. Overall response rate (ORR) visade för samtliga dosregimer 38 % (95 % CI: 25, 44) mätt enligt RECIST 1.1-kriterierna. Den högsta positiva responsen var för dosregimen 10 mg/kg givet varannan vecka, med ORR 52 % (95 % CI 38, 66). Kompletta behandlingsvar erhölls hos 10 % av patienterna i denna grupp. Även hos patienter som tidigare behandlats med ipilimumab hade pembroluzimab effekt. Vid den sista inkluderade analysen efter 11 månader hade medianduration ännu inte uppnåtts. Durationen av behandlingssvaret mätt från första respons var då mellan 28 dagar till 8 månader [6].

### **Kliniska observanda**

I studien som var underlag för godkännandet i USA avbröt endast tre patienter behandlingen på grund av biverkningar och inget läkemedelsrelaterat dödsfall rapporterades. Vanligt förekommande biverkningar ( $\geq 20$  %) trötthet, hosta, illamående, klåda, hudutslag, minskad aptit, förstoppning, ledvärk och diarré [5]. De vanligaste allvarliga biverkningar som

observerats ( $\geq 2$  %) med pembrolizumab var njursvikt, dyspné, pneumoni och cellulit. Ytterligare immunmedierade biverkningar omfattade pneumonit, kolit, hypofysit, hyperrespektive hypotyreos, nefrit och hepatit [5].

I den publicerade studien från 2012 hade någon form av biverkning av olika grad rapporterats hos 79 % av patienterna. Bland de vanligaste biverkningarna sågs bland annat trötthet (30 %), klåda (21 %), hudutslag (20 %) och diarré (20 %) som oftast var av mild grad. Hos 4 % av patienterna uppkom pneumonit som biverkning, inget av dessa fall var av grad 3 eller 4. Hos 13 % av deltagarna rapporterades grad 3 och 4 biverkningar. De flesta biverkningarna uppträdde hos patienter som fått dosen 10 mg/kg varannan vecka (23 % jämfört med 4 % respektive 9 % i de andra grupperna) [6].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

Eftersom Pembrolizumab utövar en generell hämning studeras substansen för närvarande i åtta kliniska prövningar och utvärderas för mer än 30 former av cancer. Förutom metastaserande malignt melanom pågår fas III studier för icke småcellig lungcancer. Studier i fas I-II pågår också bland annat för kolorektalcancer, ventrikelcancer, cancer i huvud-halsområdet, trippelnegativ bröstcancer samt leukemi. Vid melanom pågår en jämförande studie mot ipilimumab och studier där pembrolizumab används i kombination med ipilimumab, dabrafenib/trametinib och talimogene laherparepvec. Det förväntas att i slutet av 2014 kommer det att vara mer än 24 kliniska prövningar registrerade och uppskattningsvis ca 6 000 patienter involverade [7].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Ytterligare en PD1-hämmare, nivolumab, är under utvärdering av EMA för behandling av malignt melanom. Bland de substanser som för övrigt finns under utveckling kan nämnas cobimetinib, som är en MEK-hämmare, ansökan inskickad september 2014 i kombination med vemurafenib. Vidare finns ett cancervaccin under utveckling, talimogen laherparepvec, ansökan inskickad i september 2014. Pågående i fas III studier kan nämnas nab-paklitaxel (Abraxane), som redan finns på marknaden med indikationen metastaserande bröstcancer samt metastaserande adenocarcinom i pancreas.

### **Kostnad**

I USA beräknas priset för Keytruda hamna på runt 60 000 kronor per patient och cykel omräknat till svenska kronor [8]. I studien som FDA baserar sitt godkännande på fick patienterna i median nio cykler pembrolizumab i bägge grupperna. Vid analys av studien stod 42 % fortfarande på behandling [5].

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Godkänd indikationen i USA specificerar, som tidigare nämnts, att patienterna först ska ha provat ipilimumab eller BRAF hämmare om BRAF V600 mutation finns. Ett godkännande av pembrolizumab skulle innebära att ytterligare en linjes behandling kommer att finnas tillgänglig och kan medföra att respons fås även hos patienter som blivit resistenta mot tidigare behandling. Merkostnader för biverkningar och infusioner tillkommer.

Det finns ingen biomarkör för effekten av pembrolizumab.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Nationellt har utvecklats en plattform, INCA, som möjliggör uppföljning av nya behandlingar inom cancervården.

## **Andra marknader**

Pembrolizumab godkändes i USA i september 2014 under namnet Keytruda.

## **Troliga framtida försäljningsargument**

Ny behandlingsprincip med effekt på patienter där ingen etablerad terapi finns.

## **Författare**

Eva Tärning

leg. läkare

Klinisk farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning

Landstinget i Östergötland

Curt Pettersson

Professor, Överläkare

Klinisk farmakologi – enhet för rationell läkemedelsanvändning

Landstinget i Östergötland

## **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden att redovi

## **Referenser**

1. U.S Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information, september 2014  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa\\_docs/label/2014/125514lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfa_docs/label/2014/125514lbl.pdf)

2. Onkologi i Sverige. Den oberoende tidningen för svensk cancervård. Nr 4 2014  
<http://www.onkologiisverige.se/>

3. Cancer i siffror 2013, socialstyrelsen och cancerfonden  
<http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/cancerregistret>

4. Nationellt vårdprogram för malignt melanom från 2014. Fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2013-05-07.  
<http://www.bing.com/search?q=malignt+melanom+v%C3%A5rdprogram&src=IE-SearchBox&FORM=IE10SRFörskrivarkategori>

5. Robert C et al, Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet 2014; 384:1109-17.

6. Hamid O et al, Safety and Tumor Responses with Pembrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. N Engl J Med 2013; 369;2

7. Merck. Clinical Trials  
<http://www.merck.com/clinical-trials/index.html>.

8. LäkemedelsVärlden. Oberoende läkemedel.  
<http://www.lakemedelsvarlden.se/fordjupning/stor-forvantan-pa-pd1-hammare-13185>