

**MSD Oy:n kommentit Fimean arviointikoosteesta****PEMBROLITSUMABI PD-L1-POSITIIVISEN EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA**

Kiitämme mahdollisuudesta kommentoida arviointikoostetta ja haluamme tuoda esille seuraavat seikat.

**Lähtetiedot**

Kuten arviointikoosteessa (Fimea 2016) mainitaan, pembrolitsumabin vaikutuksia ja turvallisuutta kuvaavia tuloksia on julkaistu yhdestä faasin II/III satunnaistetusta tutkimuksesta (KEYNOTE-010, Herbst ym. 2016). KEYNOTE-010 tutkimuksen lisäksi valmisteen myyntilupahakemus perustuu myös ja KEYNOTE-001 (Garon ym. 2015) kohorttien C ja F tuloksiin:

*The application is based on results from the study **KEYNOTE- 010** “A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer”, with supportive data from the phase I trial **KEYNOTE-001, cohorts C and F**. (EMA 2016, sivu 7).*

**Tutkimusnäyttö ikäluokittain**

Sekä KEYNOTE-001 että KEYNOTE-010 tutkimuksissa potilaiden tuli olla vähintään 18 vuotta täyttäneitä. Vaikka Herbst ym. 2016 julkaisussa tuloksia ei raportoitu ikäluokittain, myyntilupaviranomaisen arviointilausunnossa tutkimusten yhdistetyt tulokset on esitetty ikäluokittain seuraavasti: <65 vuotta, 65–74 vuotta ja 75–84 vuotta (EMA 2016, taulukot 38, 70 ja 71).

**Table 38: Efficacy results by age categories**

Pembrolizumab		TPS $\geq$ 50%		TPS >1%	
		2 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>	2 mg/m <sup>2</sup>	10 mg/m <sup>2</sup>
<b>OS</b> (HR vs. docetaxel)	<65 years	0.63	0.43	0.69	0.55
	65-74 years	0.31	0.86	0.76	0.79
	75-84 years	0.56	0.26	0.78	0.31
<b>PFS</b> (HR vs. docetaxel)	<65 years	0.67	0.61	0.88	0.78
	65-74 years	0.58	0.82	1.04	0.99
	75-84 years	0.46	0.32	0.61	0.48
<b>ORR</b> (difference in % vs. docetaxel)	<65 years	19.8	24.2	8.1	10.4
	65-74 years	26.7	17.7	5.2	5.5
	75-84 years	34.8	29.5	21.2	23.3

**Table 70: Adverse Event Summary by Age – Studies P001 (Lung subjects) and P010 treated with pembrolizumab (APaT Population)**

	Pem 2 mg/kg Q3W			Pem 10 mg/kg Q3W			Pem 10 mg/kg Q2W			Total		
	<65	65-74	75-84	<65	65-74	75-84	<65	65-74	75-84	<65	65-74	75-84
Subjects in population	231	128	41	339	228	60	111	64	25	681	420	126
with one or more AE n(%)	224 (97.0)	124 (96.9)	41 (100)	325 (95.9)	219 (96.1)	59 (98.3)	109 (98.2)	61 (95.3)	25 (100)	658 (96.6)	404 (96.2)	125 (99.2)
with no AE n(%)	7 (3.0)	4 (3.1)	0	14 (4.1)	9 (3.9)	1 (1.7)	2 (1.8)	3 (4.7)	0	23 (3.4)	16 (3.8)	1 (0.8)
with drug-related* AE n(%)	134 (58.0)	82 (64.1)	30 (73.2)	222 (65.5)	156 (68.4)	48 (80.0)	84 (75.7)	42 (65.6)	20 (80.0)	440 (64.6)	280 (66.7)	98 (77.8)
with SAE n(%)	78 (33.8)	50 (39.1)	17 (41.5)	123 (36.3)	93 (40.8)	30 (50.0)	39 (35.1)	32 (50.0)	11 (44.0)	240 (35.2)	175 (41.7)	58 (46.0)
with drug-related SAE n(%)	20 (8.7)	14 (10.9)	4 (9.8)	33 (9.7)	25 (11.0)	8 (13.3)	3 (2.7)	7 (10.9)	3 (12.0)	56 (8.2)	46 (11.0)	15 (11.9)
who died n(%)	11 (4.8)	4 (3.1)	4 (9.8)	17 (5.0)	15 (6.6)	4 (6.7)	2 (1.8)	3 (4.7)	2 (8.0)	30 (4.4)	22 (5.2)	10 (7.9)
discontinued due to AE n(%)	18 (7.8)	15 (11.7)	5 (12.2)	37 (10.9)	25 (11.0)	8 (13.3)	15 (13.5)	11 (17.2)	5 (20.0)	70 (10.3)	51 (12.1)	18 (14.3)
discontinued due to drug-related AE n(%)	8 (3.5)	8 (6.3)	3 (7.3)	15 (4.4)	11 (4.8)	4 (6.7)	4 (3.6)	3 (4.7)	1 (4.0)	27 (4.0)	22 (5.2)	8 (6.3)
discontinued due to SAE n(%)	18 (7.8)	13 (10.2)	3 (7.3)	28 (8.3)	19 (8.3)	7 (11.7)	9 (8.1)	10 (15.6)	4 (16.0)	55 (8.1)	42 (10.0)	14 (11.1)
discontinued due to drug-related SAE n(%)	8 (3.5)	6 (4.7)	1 (2.4)	12 (3.5)	8 (3.5)	3 (5.0)	2 (1.8)	3 (4.7)	1 (4.0)	22 (3.2)	17 (4.0)	5 (4.0)

\*Determined by the investigator to be related to the drug  
MedDRA PTs "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.  
Include all treated subjects in PN001 Part C, F1, F2 F3 and all subjects in PN010 treated with pembrolizumab.  
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: 23 Jan 2015)  
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30 Sep 2015)

**Table 71: AEs Summary by Age PN001 and PN010 Lung Subjects Treated with pembrolizumab 2 mg/kg Q3W**

	Age (years)							
	<65		65-74		75-84		85 +	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	231	(100.0)	128	(100.0)	41	(100.0)	0	(.)
with one or more adverse events	224	(97.0)	124	(96.9)	41	(100.0)	0	(.)
who died	11	(4.8)	4	(3.1)	4	(9.8)	0	(.)
with serious adverse events	78	(33.8)	50	(39.1)	17	(41.5)	0	(.)
discontinued† due to an adverse event	18	(7.8)	15	(11.7)	5	(12.2)	0	(.)
CNS (confusion/extrapyramidal)	17	(7.4)	15	(11.7)	2	(4.9)	0	(.)
AE related to falling	10	(4.3)	10	(7.8)	1	(2.4)	0	(.)
CV events	43	(18.6)	28	(21.9)	7	(17.1)	0	(.)
Cerebrovascular events	6	(2.6)	1	(0.8)	2	(4.9)	0	(.)
Infections	84	(36.4)	48	(37.5)	15	(36.6)	0	(.)

† Study medication withdrawn.  
MedDRA preferred terms 'Malignant neoplasm progression', 'Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded.  
AEs were followed 30 days after last dose of study treatment, SAEs were followed 90 days after last dose of study treatment  
(MK-3475 PN001 Database Cutoff Date for Lung: 23JAN2015).  
(MK-3475 PN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).

## **PD-L1-markkerin testaaminen**

PD-L1-markkerin testaus perustuu immunohistokemiaan, joka on nopea, tarkka ja kustannustehokas tapa tunnistaa kudoksissa ilmeneviä proteiineja. Immunohistokemia on yleisimmin käytetty tutkimus patologian alalla (Ristimäki ym. 2013). Käsitksemme mukaan myös PD-L1-markkerin testaamiseen vaadittavat tekniset valmiudet ovat laajasti olemassa useimmissa patologian laboratorioissa ja PD-L1 testi on otettu paikoin jo käyttöön.

KEYNOTE-tutkimuksissa on osoitettu PD-L1-positiivisten potilaiden hyötyvän pembrolitsumabi-hoidosta todennäköisemmin kuin ligandia ilmentämättömät ja tämä on myös pembrolitsumabin käyttöaiheen mukaista hoitoa. Fimea on arvioinut aiemmin julkaisemassaan raportissa, että hoidon kohdentaminen PD-L1-positiivisiin kasvaimiin voi aikaansaada myös merkittäviä budjettisäästöjä (Fimea 2016 b). Siksi testin nopea käyttöönotto myös niissä patologian laboratorioissa, joissa sitä ei vielä käytetä, olisi mielestämme tärkeää. Ajoittamalla PD-L1-markkerin testaaminen mahdollisimman lähellä onkologisen hoidon aloitusta ja yhdistämällä se muuhun rutiinitestaukseen, potilaalle parhaiten soveltuvan hoidon aloittamisviive voitaisiin minimoida.

## **Kustannukset**

Kuten arviointikoosteessa selkeästi tuodaan esille, kustannusvertailuun on liitettävä pelkkien lääkekustannusten lisäksi myös muut hoidon toteuttamisesta aiheutuvat kustannukset esim. lääkeannostelukustannukset. Jos tarkastelu tapahtuu yhteiskunnan näkökulmasta, myös mm. potilaalle ja tämän työnantajalle koituvat kustannukset tulisi sisällyttää laskelmiin. Fimean raportti auttaa seuraavan vaiheen arviointisijoita ottamaan huomioon tärkeitä kustannuksiin vaikuttavia tekijöitä (kuten hoidon kesto), mutta ulkoinen arvioitsija ei voi huomioida kaikkia paikallisia resursseihin vaikuttavia kustannustekijöitä eikä mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia. Onkin tärkeää, että hoitojen soveltuvuutta, resurssienkäyttöä ja niiden kustannuksia arvioidaan moniammatillisena yhteistyönä myös paikallisesti.

## **Viitteet**

EMA (European Medicines Agency), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication variation assessment report, Keytruda (pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820 /II/0007. June 2016.

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. Fimea 2016.

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. Fimea 2016 b.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 21;372(21):2018-28. (KN-001)

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ1, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540-50. (KN-010)

Ristimäki A, Kytölä S, Haglund C, Bono P. Syöpäpotilaan täsmähoito on moniammatillista yhteistyötä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim.* 2013;129(10):1071-9.