



Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av tilbakevendende eller metastatisk hode og hals plateepitelkarsinom (HNSCC). Monoterapi etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft

Generisk navn: pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

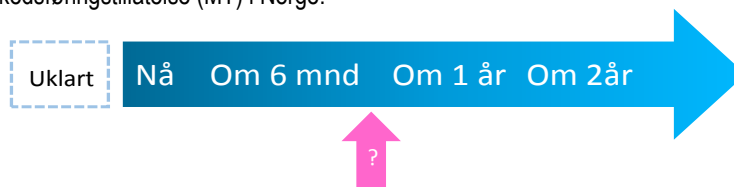
MT søker/innehaver: Merck Sharp og Dohme Ltd.

Synonymer virkestoff: MK-3475; SCH-900475; lambrolizumab

Synonymer indikasjon: ENG: Head and Neck Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell, NO: Svulster i hode og hals; Plateepitelkarsinom

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent bruk i USA(1, 2)

Forventet finansieringsordning

- | | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Blå resept | <input type="checkbox"/> |
| Egenfinansiering | <input type="checkbox"/> |
| Usikkert | <input type="checkbox"/> |

Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er allerede godkjent for mange bruksområder, se preparatomtale Keytruda for fullstendig oversikt over alle markedsførte indikasjoner (3). Dette varslet gjelder en indikasjonsutvidelse, ny forventet indikasjon for pembrolizumab er monoterapi til behandling av tilbakevendende og metastatisk plateepitelkarsinom i hode og halsregionen (HNSCC), etter platinumbasert kjemoterapi. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1). Pembrolizumab binder til PD-1 og hemmer signaloverføringen, noe som resulterer i aktivering av pasientens eget T-celle-mediert immunsystem mot kreftceller (3). Pembrolizumab administreres intravenøst hver 3. uke med en standarddose på 200 mg.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Behandling av hode-halskreft er ofte en kombinasjon av kirurgi og strålebehandling, eventuelt sammen med kjemoterapi. Rækkefølgen er avhengig av tumortype, histologi og utbredelse. I en nylig metodevurdering er det beregnet at i underkant av 700 pasienter diagnostiseres med HNSCC i Norge i 2014, og at 82 pasienter årlig starter med første linjes platinumbasert kjemoterapi, og ca 60-70 % av disse går videre på monoterapi i andre linje (4). Median alder på diagnosetidspunktet er 64 år. 5-års overlevelsen ved metastatisk sykdom er gjennomsnittlig 25 %, men det er stor spredning i langtidsoverlevelse avhengig av hvor sykdommen er lokalisert (4).

Dagens behandling

Arbeid med nasjonale retningslinjer for hode-hals kreft er pågående og antakelig snart ferdigstilt. Vi kjenner ikke til anbefalingene i disse, men ifølge en metodevurdering fra 2017 består behandlingen først og fremst av kirurgi og stråleterapi. Cisplatin gitt samtidig med stråling gir bedre lokal respons. For pasienter som med tilbakevendende eller

metastaserende HNSCC som ikke kan motta kirurgi eller stråling er platinumbasert kjemoterapibenyttet som palliativ behandling. Cetuksimab, metotreksat, docetaxsel og paclitaxsel har vært benyttet i senere linjer.

PD-1 hemmeren nivolumab ble i siste halvdel av 2017 innført til behandling av tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom med utgangspunkt i hode og halsregionen etter førstelinjebehandling (4, 5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoffet pembrolizumab, men med en annen andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2014-014](#), [ID2014_034](#), [ID2016_067](#) og [ID2017_005](#)). I tillegg finnes det tre pågående metodevurderinger av pembrolizumab.

Vi har identifisert en norsk metodevurdering som omfatter deler av indikasjonen HNSCC, men med et annet virkestoff (nivolumab) (se Nye metoder [ID2016_070](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det finnes tre nyere artikler med oppsummert forskning om behandling av hode-halskreft (6, 7, 8).

Metodevarsler

Det er registrert to pågående relevant internasjonal metodevurdering som utføres av NICE (9, 10).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer * og fase	Forventet ferdig
Voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk, plateepitel HNSCC som ikke kan kureres med lokale terapier, og som tidligere er behandlet med platinumbasert kjemoterapi (N=495)	Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uke i opptil 24 måneder	Metotreksat 40 mg/m ² eller 60 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i hver 3-ukers syklus Eller: Docetaxsel 75 mg/m ² på dag 1 av hver 3-ukers syklus Eller: Cetuksimab 250 mg/m ² dag 1, 8 og 15 i hver 3-ukers syklus (400 mg/m ² første dose)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT02252042 (MK-3475-040/KEYNOTE-040) Fase III	15 mai 2017
Voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk, plateepitel HNSCC som ikke kan kureres med lokale terapier, og som tidligere er behandlet med platinumbasert kjemoterapi eller cetuksimab (N=172)	Pembrolizumab 200 mg på dag 1 hver 3. uke i opptil 24 måneder	Ingen, dette er en enarmet studie	Overall Response Rate (ORR), sikkerhet	NCT02255097 (MK-3475-055/KEYNOTE-055) Fase II	Oktober 2018 Primært data cut off: 22 april 2016

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

1. Larkins E. et al, 2017, FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma with Disease Progression on or After Platinum-Containing Chemotherapy, *Oncologist*, 22(7): 873-878
2. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for the meeting on 19-22 February 2018. Hentet 9.mars 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Agenda/2018/02/WC500243987.pdf
3. EMA. Preparatomtale for Keytruda. Hentet 26.02.2018 fra http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
4. Nye metoder, hurtig metodevurdering; Nivolumab (Opdivo) for the treatment of recurrent or metastatic platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. Hentet 26.02.2018 fra <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab%20hode-halskreft-%20HVMV.pdf>
5. Helsedirektoratet, hentet 19.03.2018: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-hode-hals-kreft>
6. Dogan V, et al. (2018). Current studies of immunotherapy in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol*. 43(1):13-21.
7. Janmaat VT, et al. (2017). Palliative chemotherapy and targeted therapies for esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. (11):CD004063.
8. Chan KKW, et al. (2015). Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. (12):CD010341.
9. Pembrolizumab for treating recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-based chemotherapy [ID1066], NICE, hentet 26.02.2018 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10194>
10. Pembrolizumab for untreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (ID1140), NICE, hentet 26.02.2018 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10181>

Dato for første publisering 19.03.2018
Siste oppdatering 19.03.2018

Om metodevarslingsfunksjonen

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).