

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
oppløsning, pulver til konsentrat til infusjonsvæske

MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V (1, 5)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Mage- og tarmkreft;

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet

Kommentar:

Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

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. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spiserørskreft er ondartet svulst i spiserøret (øsofagus). Svulster i den gastroøsofageale overgang som er i den øvre begrensning av magesekkkfoldene klassifiseres som spiserørskreft, mens svulster som sitter på ventrikkelsiden klassifiseres som magesekkreft (2,3). Denne definisjonen endret seg noe ved TNM 8 klassifikasjonen av 2018 som kan påvirke insidenstall for spiserørs- og magesekkreft (2).

Spiserørskreft er den åttende vanligste kreftformen på verdensbasis. De fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium, og prognosen er totalt sett dårlig. Ca. 7/10 av pasientene er inoperable på grunn av avansert sykdom og komorbiditet. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom og adenokarsinom, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca 4/5) i Norge og i Vest-Europa og Nord-Amerika (2). Risikofaktorer for utvikling av spiserørskreft er røyking, alkoholmisbruk, overvekt og gastroøsofageal refluks (4).

Basert på tall fra Kreftregisteret ble det i 2017 diagnostisert 285 nye tilfeller av spiserørskreft (2). Adenokarsinom i spiserøret er den kreftformen som prosentvis øker mest i verden – også i Norge – og en antar at dette er relatert til økende overvekt og gastroøsofageal refluks.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonal faglig retningslinje for behandling av spiserørskreft, denne ble sist oppdatert februar 2020 (2). Ved metastatisk og utbredt sykdom er det vist at kombinasjonskjemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet. Det finnes derfor ikke et regime som er å foretrekke framfor de andre. Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oxaliplatin, irinotecan eller et taxan vurderes. Aktuelle regimer er CapOx, FOLFOX eller FLOX. FOLFIRI kan også være aktuelt ved adenokarsinom. Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (PS 0–1). Aktuelle regimer er modifisert DCF eller FLOT (2).

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til programmert celledød-1 (PD-1) -reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons (5). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra før godkjent til behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals samt nyrecellekarsinom (5).

Mulig indikasjon

I kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageale overgang (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med lokalt avansert ikke-resektabel eller metastatisk karsinom i øsofagus eller HER-2 negativ gastroøsofageal overgang adenokarsinom (n=749)	200 mg pembrolizumab intravenøst (IV) hver tredje uke + 80 mg/m ² cisplatin hver tredje uke + 800 mg/m ² 5-FU daglig	200 mg placebo intravenøst hver tredje uke + 80 mg/m ² cisplatin hver tredje uke + 800 mg/m ² 5-FU daglig	Totaloverlevelse (OS)	NCT03189719 Fase III	Mai 2023

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Metoden er foreslått til nasjonal vurdering til en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder) - Minst en annen metode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_026)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	<ul style="list-style-type: none"> - Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 07-10 December 2020 [Publisert 07.12.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft](#) (2020). Nasjonale faglige retningslinjer (IS- 2878). Oslo: Helsedirektoratet.
3. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken \(ventrikkelkreft\)](#) (2018). Nasjonale faglige retningslinjer (IS-2643). Oslo: Helsedirektoratet
4. spiserørskreft. Store medisinske leksikon. [Oppdatert: 02.09.2019]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/spiser%C3%B8rskreft>
5. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
6. Xu C, Chen Y, Du X, Liu J, Huang C et al. [Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta-analysis](#). BMJ, 2018;363:k4226

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.01.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden