

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakefallende ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom

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)(6).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC18
Virkestoffnavn:
Pembrolizumab
Handelsnavn:
Keytruda
Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Merck Sharp & Dohme (1)

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; Brystkreft

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
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner (2). I 2018 var det 3 568 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Til sammenligning rammet sykdommen 1 235 kvinner i 1970. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Ved avansert brystkreft er fjernspredning påvist (stadium IV) og prognosen er betraktelig dårligere enn brystkreft oppdaget i et tidlig stadium. For årene 2014-2018 var fem års relativ overlevelse 29,2 % hvis det forelå fjernspredning på diagnosetidspunktet.

Trippel-negativ brystkreft er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 prosent av pasientene (3). Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette fører til at hormon-blokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft anses å være noe mer aggressiv og kan spre seg oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper.

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (2). Nasjonale retningslinjer anbefaler individuelle behandlingsregimer for lokalavansert og metastatisk brystkreft. Målet med systematisk behandling er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig forlenge overlevelsen.

Ved trippelnegativ brystkreft anbefales nab-paklitaxel (100 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke) i første linje til pasienter som tidligere ikke har mottatt adjuvant kjemoterapi eller avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taksaner) for ≥ 12 måneder siden og som har fått påvist ≥ 1 % PD-L1 positive immunceller i tumor. For øvrige pasienter benyttes enten antracyklinholdige regimer (epirubicin + syklofosamid, epirubicin, doxorubicin) eller taksaner (docetaxel, paklitaxel, nab-paklitaxel). Ved påvist kimcelle BRCA mutasjon anbefales bruk av karboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje.

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 (4). PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Tidligere godkjent indikasjon	Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (4).
Mulig indikasjon	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakefallende ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom (6).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI: Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent VENTANA PD-L1 (SP142) Assay som companion diagnostics til atezolizumab ved urotelialt karsinom, <i>trippelnegativ brystkreft</i> , og ikke-småcellet lungekreft. FHI har tidligere laget metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom , og har på bakgrunn av dette fått oppdrag om nasjonal vurdering om kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [randomisert, kontrollert fase-III-studie (RCT)]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter \geq 18 år med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke har mottatt behandling med kjemoterapi tidligere (n = 882)	<p>Del 1:</p> <p>a) Pembroluzimab 200 mg intravenøst (IV) på dag 1 hver 21-dagers syklus + nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus</p> <p>b) Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus</p> <p>c) Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + gemcitabin 1 000 mg/m² IV og karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus</p> <p>Del 2:</p> <p>Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer:</p> <p>a) nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus,</p> <p>b) paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1 000 mg/m² IV og karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus</p>	<p>Del 2:</p> <p>Placebo IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer:</p> <p>a) nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus,</p> <p>b) paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1 000 mg/m² IV og et karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus</p>	Progresjonsfri overlevelse ¹ (PFS), totaloverlevelse ¹ (OS) og objektiv responsrate ² (ORR)	NCT02819518 , KEYNOTE-355 (fase III-studie)	Estimert januar 2022

¹ Primært utfallsmål

² Sekundært utfallsmål

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder) - Andre metoder som omfatter liknende indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2019_002)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

- (1) Pembrolizumab: Keytruda · Metastatic triple-negative breast cancer - first-line in combination with chemotherapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 14. desember 2020; lest 16. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- (2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2945
- (3) Trippel-negativ brystkreft, Brystkreftforeningen. [hentet 08. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft>
- (4) Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 07. januar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- (5) [Pembrolizumab in addition to chemotherapy for locally recurrent, inoperable or metastatic triple-negative breast cancer – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory, 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID 24236.
- (6) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 25-29 January 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden