

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og gjelder en ny kombinasjon av kjente og markedsførte virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1-4).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: (I) L01XC18; (II) L01EX08 Virkestoffnavn: (I) Pembrolizumab; (II) Lenvatinib Handelsnavn: (I) Keytruda; (II) Kisplyx Legemiddelform: (I) Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning; (II) Kapsel, hard MT-søker/innehaver: (I) MSD; (II) Eisai (1,2,10,11)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input checked="" type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> 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.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er de viktigste prognostiske faktorene. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosestidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret. I Norge ble det registrert 911 nye tilfeller av nyrekreft i 2019, hvorav 639 hos menn og 272 hos kvinner. Dette tilsier at i overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder (5-7).

Dagens behandling

Det finnes et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)*» fra Helsedirektoratet fra 2015 (5). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte kliniske eksperter ikke oppdatert med hensyn til dagens praksis.

Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse, og pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert/metastatisk RCC: pazopanib, sunitinib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus. I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib indikasjon til bruk i førstelinje. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) ble denne besluttet (17.06.2019) ikke innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (8). Tilsvarende gjelder at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib ble besluttet (31.08.2020) ikke innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av avansert nyrecellekarsinom (9).

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. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) 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. Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller (10).

Lenvatinib: er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til vaskulær endotelvekskfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKer forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvekskfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert veksfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. I kreftmodeller hos mus gir kombinasjonen av lenvatinib og en PD-1-hemmer reduksjon i tumorassosierte makrofager, økning i aktiverte cytotoksiske T-celler, og gir en større antitumoraktivitet enn hvert av legemidlene alene (11).

Tidligere godkjent indikasjon (10,11)

Pembrolizumab (Keytruda) har allerede markedsføringstillatelse (MT) til behandling av nyrecellekarsinom (RCC) med følgende godkjente indikasjon:

- i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne.

Pembrolizumab (Keytruda) er også indisert til behandling av enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgkins lymfom (cHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) og kolorektalkreft (CRC) (10).

Lenvatinib (Kisplyx) har allerede MT for følgende godkjente indikasjon:

- i kombinasjon med everolimus til behandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC) etter én tidligere vaskulær endotelvekskfaktor (VEGF)-rettet behandling (11).

Mulig indikasjon	Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne (1-4).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" 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:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Studien er en randomisert, åpen, fase III-studie som sammenlikner kombinasjonene lenvatinib og pembrolizumab eller lenvatinib og everolimus versus sunitinib (monoterapi) som førstelinjebehandling hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC). Dette metodevarsel omhandler kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/lenvatinib.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥ 18 år med avansert nyrecellekarsinom (RCC) med klarcellet histologi, (n=1069)	Lenvatinib 20 mg peroralt 1x daglig + pembrolizumab 200 mg i.v. hver 3. uke; eller (Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg begge peroralt 1x daglig)	Sunitinib 50 mg 1x daglig (4/2 sykklus; 4 uker på behandling, deretter 2 ukers opphold)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) opptil ca. 47 mnd. En rekke sekundære utfallsmål, bl.a. objektiv responsrate (ORR) og totaloverlevelse (OS)	NCT02811861 ; EudraCTnr 2016-000916-14; E7080-G000-307; KEYNOTE-581; (CLEAR) Fase III	Studien forventes avsluttet i april 2021. Publiserte resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Metoden er en av flere nye metoder til behandling av nyrecellekarsinom (RCC). - Kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab (Keytruda) + aksitinib (Inlyta) har tidligere vært gjennom nasjonal metodevurdering for indikasjonen RCC og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2019_045). Tilsvarende gjelder også for kombinasjonsbehandlingene ipilimumab (Yervoy) + nivolumab (Opdivo) og avelumab (Bavencio) + aksitinib (Inlyta) (se NyeMetoder ID2018_006 og ID2019_065). - Kombinasjonsbehandlingen lenvatinib (Kispilyx) + everolimus er til nasjonal metodevurdering for indikasjonen RCC (for status se NyeMetoder ID2017_072). Tilsvarende gjelder også for kombinasjonsbehandlingen kabozantinib (Cabometyx) + nivolumab (Opdivo) (for status se NyeMetoder, ID2020_105). - Pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Kispilyx) har for øvrig vært og/eller er til nasjonal metodevurdering for en rekke andre indikasjoner.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (12). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (13).
Metodevarsel	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,2,14).

4. Referanser

- 1) Pembrolizumab - Keytruda - Advanced renal cell carcinoma - first-line in combination with lenvatinib. Specialist Pharmacy Service, SPS. (31.03.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- 2) Lenvatinib - Kispplx - Advanced renal cell carcinoma in adults - first-line in combination with everolimus or pembrolizumab. Specialist Pharmacy Service, SPS. (26.02.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/>
- 3) Keytruda - pembrolizumab - EMEA/H/C/003820/II/0104. EMA. (19.04.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
- 4) Kispplx - lenvatinib - EMEA/H/C/004224/II/0045. EMA. (19.04.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2021-meeting_en.pdf
- 5) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
- 6) European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2021). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
- 7) Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Kreftregisteret. (Oktober 2020). Tilgjengelig fra: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
- 8) Kabozantinib (Cabometyx) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (17.06.2019). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>
- 9) Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. (31.08.2020). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/etoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>
- 10) Preparatomtale Keytruda (pembrolizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- 11) Preparatomtale Kispplx (lenvatinib). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispplx-epar-product-information_no.pdf
- 12) Quhal F, Mori K, Bruchbacher A, Resch I, Mostafaei H, Pradere B, Schuettfort VM, Laukhtina E, Egawa S, Fajkovic H, Remzi M, Shariat SF, Schmidinger M. First-line Immunotherapy-based Combinations for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 2021 Mar 20:S2588-9311(21)00045-6. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d803d102d5b9d98e3c83d0ad9c5445d6c8bc08c0>
- 13) Lenvatinib with everolimus or pembrolizumab for untreated advanced renal cell carcinoma (ID3760). In development (GID-TA10629). National Institute for Health and Care Excellence. (23.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10629/documents>
- 14) Lenvatinib in addition to everolimus or pembrolizumab for advanced renal cell carcinoma – First line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 13252. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/lenvatinib-in-addition-to-everolimus-or-pembrolizumab-for-advanced-renal-cell-carcinoma-first-line/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.