

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonutvidelse og en ny kombinasjon av to kjente virkestoff. Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [1, 2][12, 13, 14].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18 og L01EX08

Virkestoffnavn:
pembrolizumab og lenvatinib

Handelsnavn: Keytruda og Lenvima

Legemiddelform: Keytruda pulver til konsentrat til infusjonsvæske. Lenvima kapsel

MT-søker/innehaver:
Keytruda: Merck Sharp & Dohme B.V. [3]
Lenvima: Eisai Ltd. [4]

1.3 Metodetype

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

1.4 Tag (merknað)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
gynecologisk kreft

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.

*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

Metoden omhandler behandling av pasienter med endometriekreft som har hatt sykdomsprogresjon etter tidligere behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling. Endometriekreft utgår fra livmorslimhinnen (endometriet), og omtales også som livmorkreft. Livmorkreft forekommer som genetisk form og sporadisk form med ukjent etiologi. Det første symptomet er ofte postmenopausal blødning (blødning etter at menstruasjon har opphørt) [5]. Risikofaktorer for å utvikle livmorkreft er langvarig, økt (endogen/eksogen) ensidig østrogenstimulering, høy alder, få/ingen barnefødsler, overvekt, diabetes mellitus, polycystisk ovariesyndrom, østrogenproduserende svulster og antiøstrogen-behandling (tamoxifen) [6, 7].

I 2018 fikk 797 kvinner livmorkreft i Norge [8], og det vil si at dette er den 4. hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge [5]. Sykdommen rammer i hovedsak eldre kvinner. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 65 år. Kreftformen forekommer også hos premenopausale kvinner [6, 7].

Det er ukjent hvor mange pasienter metoden vil være aktuell for.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. Dagens behandling for den aktuelle pasientgruppen er kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel [6].

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et 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.[9]

Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som selektivt hemmer kinaseaktiviteten til enkelte vaskulær endotelveksfaktor (VEGF)-reseptorer, i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastveksfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFR α , KIT og RET. [10]

Tidligere godkjent indikasjon

Kombinasjonsbehandlingen har ingen tidligere godkjent indikasjon. Pembrolizumab har fra tidligere godkjent indikasjon til enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialit karsinom, plateepitel i hode og hals, nyrecellekarsinom og kolorektalkreft [9]. Lenvatinib har fra tidligere godkjent indikasjon til enkelte typer tyroideakarsinom og hepatocellulært karsinom [10].

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med avansert endometriekreft, som har sykdomsprogresjon etter tidligere systemisk behandling og ikke er aktuelle for kurativ kirurgi eller strålebehandling [11][12].

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)
- 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 pågår to fase 3 kliniske studier.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
<p>Patients 18 years or older with histologically confirmed diagnosis of endometrial carcinoma, documented evidence of advanced, recurrent or metastatic EC and has radiographic evidence of disease progression after 1 prior systemic, platinum-based chemotherapy regimen for EC.</p> <p>N=827</p>	<p>Lenvatinib 20 mg + Pembrolizumab 200 mg.</p> <p>Participants will receive pembrolizumab 200 milligram (mg) administered by intravenous (IV) infusion on Day 1 of each 21-day cycle plus lenvatinib 20 mg administered orally (PO) once daily (QD) during each 21-day cycle for up to 35 cycles.</p>	<p>Treatment of Physician's Choice.</p> <p>Participants will receive either of the following treatments: doxorubicin 60 milligram per square meter (mg/m²) administered by IV on Day 1 of each 21-day cycle for up to a maximum cumulative dose of 500 mg/m² OR paclitaxel 80 mg/m² administered by IV on a 28-day cycle: 3 weeks receiving paclitaxel once a week and 1 week not receiving paclitaxel.</p>	<p>PFS (progression free survival) and OS (overall survival)</p>	<p>NCT03517449 Phase 3</p>	<p>Estimated January 2023</p>
<p>Patients 18 years or older with Stage III, Stage IV, or recurrent, histologically-confirmed endometrial carcinoma with disease that is either measurable or nonmeasurable but radiographically apparent, per RECIST 1.1 as assessed by BICR</p> <p>N = 875</p>	<p>Levatinib + pembrolizumab</p> <p>Participants receive lenvatinib daily and pembrolizumab once at the start of each 3-week treatment cycle.</p>	<p>Paclitaxel + Carboplatin</p> <p>Participants receive paclitaxel and carboplatin once at the start of each 3-week treatment cycle.</p>	<p>PFS and OS</p>	<p>NCT03884101 Phase 3</p>	<p>Estimated April 2023</p>

3.2 Metodevurderinger og -varsel

<p>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</p>	<p>- Andre behandlingsmetoder for endometriekreft/livmorkreft er foreslått til nasjonal metodevurdering. For status, se Nye Metoder: ID2020_086 Dostarlimab, ID2021_032 Trastuzumab - Indikasjon III</p>
<p>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</p>	<p>- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering:</p> <p>Lenvatinib with pembrolizumab for previously treated advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer (ID3811) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10692). [oppdatert 25. november 2020; lest 09. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10692/documents</p>
<p>Metodevarsel</p>	<p>- Det foreligger flere relevante metodevarsler:</p> <p>Lenvatinib in combination with pembrolizumab for advanced endometrial cancer – second line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 5245.</p> <p>Lenvima · Endometrial cancer - second-line combination therapy with pembrolizumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 26. februar 2021; lest 08. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/</p> <p>Pembrolizumab: Keytruda · Endometrial cancer - second-line combination therapy with lenvatinib [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 31. mars 2021; lest 08. april 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/</p>

4. Referanser

1. Keytruda (pembrolizumab), EMA [oppdatert 11-2019]. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_en.pdf.
2. Lenvima (lenvatinib), EMA [oppdatert 07-2018]. 2019; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lenvima-epar-medicine-overview_en.pdf.
3. Keytruda, Felleskatalogen [oppdatert 09.04.2021]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/keytruda-msd-602857>.
4. Lenvima, Felleskatalogen [oppdatert 03.12.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/lenvima-eisai-601768>.
5. Livmorkreft, Kreftlex. Available from: <https://kreftlex.no/Gyn-livmorkreft>.
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft. 2020; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/gynekologisk-kreft-handlingsprogram>.
7. Livmorkreft, Gynkreftforeningen. Available from: <https://www.gynkreftforeningen.no/livmor/>.
8. Cancer in Norway 2018, Cancer Registry of Norway. 2019; Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>.
9. Keytruda preparatomtale, EMA. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
10. Lenvatinib preparatomtale, EMA Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_no.pdf.
11. EUROPEAN MEDICINES AGENCY ACCEPTS THE MARKETING AUTHORISATION APPLICATIONS FOR TWO ADDITIONAL INDICATIONS OF ANTI CANCER AGENT LENVATINIB IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB AS A TREATMENT FOR ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA AND ADVANCED ENDOMETRIAL CARCINOMA, Eisai. 2021; Available from: <https://www.eisai.com/news/2021/news202122.html>.
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 19-22 April 2021. [Oppdatert 19. April 2021]. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 19-22 April 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/publication_agenda_chmp_19-22_april_2021_en.pdf)
13. Lenvatinib, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert 26.02.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lenvatinib/>
14. Pembrolizumab, Specialist Pharmacy Service [Oppdatert 11.04.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

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](https://www.legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.