

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resektabel kolorektal kreft

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). Metoden har MT i USA [1].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform: konsentrat
til infusjonsvæske, pulver til
konsentrat til
infusjonsvæske.

MT-søker/innehaver: Merck
Sharp & Dohme

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

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Pembrolizumab er forventet brukt som behandling av dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability high) metastatisk kolorektal kreft (CRC). Kolorektal kreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformene i Norge [2]. Det ble registrert 4428 nye tilfeller av kolorektal kreft i Norge i 2018 [3]. Antall tilfeller av tykktarmskreft har vært økende de siste årene. Desto eldre man blir, desto større er sjansen for å utvikle kreft i tykktarmen. Rundt 85 prosent oppstår etter 60-års alder [2]. Om lag 3–5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR) [4]. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning. 5-års overlevelse ved fjernspredning er 10-15% [4].

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for tykk- og endetarmskreft er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2019 [4]. Kjemoterapi anses som den viktigste komponenten av behandlingen. Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress.

- Dersom tumor er RAS villtype og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) gir 1. linjebehandling med EGFR-hemmer kombinert med infusjonsregimene FOLFIRI eller FOLFOX størst tumorregress.
- Dersom tumor er RAS mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) og tumorregress er ønskelig finnes flere kjemoterapikombinasjoner, ev. i kombinasjon med bevacizumab.
- For pasienter som ikke er velegnet for antistoffbehandling kan FLOX/FLIRI være et alternativ.
- Eldre pasienter eller pasienter hvor det ikke er viktig å få tumorregress kan etter vurdering tilbys capecitabin, eventuelt i kombinasjon med bevacizumab, eller nordisk FLv.
- Dersom tumor er BRAF mutert og pasienten er i god allmenntilstand (ECOG 0-1) bør det i 1. linje vurderes trippelregimet FOLFOXIRI i kombinasjon med bevacizumab.

I henhold til retningslinjen har pasienter med metastatisk CRC med MSI vist i fase II studier å respondere på immunterapi med pembrolizumab og nivolumab (501). I USA har FDA nylig godkjent immunterapi for pasienter med MSI-H svulst som har vært gjennom standard behandling, men det er ikke godkjent ennå i Europa [4].

Virkningsmekanisme

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-cellemedierte immunsystem mot kreftceller. Pembrolizumab administreres intravenøst [5].

Tidligere godkjent indikasjon

Keytruda (pembrolizumab) er fra tidligere godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom, urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, og nyrecellekarsinom. For fullstendig omtale se prepratomtalen for Keytruda [5].

Mulig indikasjon

For the first-line treatment of patients with unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal cancer (CRC) [1,7].

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

[Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver FHI om testen her]

- 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 kliniske studier (en randomisert, fase-III studie, og ikke-randomisert, fase-II studie).

Populasjon (N=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft (N=308).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Dagens standardbehandling (deltakerne får 1 av 6 mulige standard kjemoterapiregimer; mFOLFOX6, mFOLFOX6+bevacizumab, mFOLFOX6+cetuximab, FOLFIRI, FOLFIRI+bevacizumab, eller FOLFIRI+cetuximab).	<u>Primære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS). <u>Sekundært:</u> totalrespons (ORR).	NCT02563002 KEYNOTE-177-studie. Åpen, randomisert kontrollert, fase-III studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i desember 2021.
Voksne pasienter (≥18 år) med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft som har fått minst 1 linje med behandling (N=124).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Ingen.	<u>Primært:</u> totalrespons (ORR). <u>Sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), sikkerhet, disease control rate, ++	NCT02460198 KEYNOTE-164-studie. Åpen, fase-II studie uten kontrollarm.	Resultater foreligger. Publikasjoner foreligger.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	For indikasjonen dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft har vi identifisert 1 bestilling (Nivolumab (Opdivo), ID2017_022). Pembrolizumab, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (se NyeMetoder.no).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [6].
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- [1] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Pembrolizumab. [hentet 18 august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>
- [2] Tykktarmskreft og endetarmskreft. NHI.no. [oppdatert 9 mars 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft/>
- [3] Cancer in Norway 2018. Krefregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
- [4] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. Helsedirektoratet. [oppdatert september 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/produkter/_attachment/inline/4a5fa48e-8d76-4618-98b3-43af5a85b76e:4c4a29f71e7a68ff93a19dd82848f36a49abff81/IS-2849%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm.pdf
- [5] Preparatomtale Keytruda. European medicines agency. [hentet 18 august 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- [6] Pembrolizumab for untreated metastatic colorectal cancer with high microsatellite instability or mismatch repair deficiency ID1498. NICE. [oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10420>
- [7] Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 20-23 July 2020. Hentet 27.08.2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-july-2020-meeting_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.09.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden