

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) as monotherapy for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) [8] og US Food and Drug Administration (FDA).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18 Virkestoffnavn: pembrolizumab Handelsnavn: Keytruda Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, pulver til konsentrat til infusjonsvæske. MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme	<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; Blod-beinmargs- og lymfekreft
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 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

Lymfom, også kalt lymfekreft, oppstår i lymfeceller og er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet. Lymfekreft deles vanligvis opp i det som kalles Hodgkins lymfom (HL) og non-Hodgkins lymfom (NHL). I 2018 var det 154 personer (92 menn og 62 kvinner) som fikk HL [2]. Det er størst hyppighet i aldersgruppene 10-30 år og over 60 år [3]. Prognosen er god, særlig hos yngre pasienter. De fleste pasienter med Hodgkins sykdom (60–80 prosent) helbredes. Andre lever i årevis ved livsforlengende og lindrende kjemoterapi og strålebehandling [3]. I 2010 responderte om lag 90 % av pasientene på førstelinjebehandling, hvor om lag 10 % fortsatt hadde progresjon [4]. Det vil derfor trolig være færre enn 10 % av pasientene med HL som er aktuelle for behandling med pembrolizumab [4].

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for klassisk HL er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i januar 2019 [5]. For pasienter med residiverende eller refraktær klassisk HL etter ASCT (autolog stamcelletransplantasjon) er ulike kjemoterapiregimer et alternativ. Brentuksimab vedotin er et nyere behandlingsalternativ som er tatt i bruk for noen pasienter [6]. PD-1 hemmere (pembrolizumab og nivolumab) er et nytt behandlingsalternativ med immunologisk effekt. Mange pasienter i palliativ situasjon vil respondere på gjentatte regimer som Brentuksimab vedotin, CEKP, BOP, gemcitabin, og trofosamid. Lokal strålebehandling kan gi god palliasjon ved kjemoresistent sykdom [5].

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-celle-medierte immunsystem mot kreftceller. Pembrolizumab administreres intravenøst [1].

Tidligere godkjent indikasjon

Keytruda (pembrolizumab) er fra tidligere godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft, klassisk Hodgkins lymfom (bare hos voksne), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals, og nyrecellekarsinom. Se prepratortalen for Keytruda [1].

Mulig indikasjon

Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of adult and paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least one prior therapy when ASCT is not a treatment option.

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-randomiserte, fase-II studier).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥18 år) med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL (N=304).	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	Brentuksimab vedotin (1,8 mg/kg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 35 sykluser).	<u>Primære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS). <u>Sekundært:</u> totalrespons (ORR).	NCT02684292 KEYNOTE-204-studie. Åpen, randomisert kontrollert, fase-III studie.	Ingen resultater foreligger. Estimert til å være avsluttet i juli 2025.
Voksne pasienter (≥18 år) med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL der behandling med ASCT og/eller brentuksimab vedotin har vært mislykket (N=211)	Pembrolizumab (200 mg i.v. på dag 1 av hver 21-dagers-syklus, maks 24 sykluser).	Ingen.	<u>Primære:</u> totalrespons (ORR), sikkerhet. <u>Sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), varighet av respons (DOR), +	NCT02453594 KEYNOTE-087-studie. Åpen, fase-II studie uten kontrollarm.	Publikasjoner foreligger.
Barn (6 måneder – 17 år) med tilbakevendende melanom, lymfom, solid svulst, klassisk HL, eller MSI-H solid svulst (N=310).	Pembrolizumab (startdosering 2 mg/kg i.v. hver 21 dager)	Ingen.	<u>Primære:</u> totalrespons (ORR), sikkerhet. <u>Sekundære:</u> AUC for pembrolizumab, +	NCT02332668 KEYNOTE-051-studie. Åpen, fase I-II studie uten kontrollarm.	Publikasjon foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	For indikasjonen tilbakevendende eller behandlingsrefraktær klassisk HL har vi identifisert 2 bestillinger, hvor en av de gjelder pembrolizumab (for status se NyeMetoder ID2017_005 , ID2016_030). Brentuksimab (komparator i KEYNOTE-204-studien) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014_002 , ID2017_003). 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 [7].
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

- [1] 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
- [2] Cancer in Norway 2018. Krefregisteret. [oppdatert oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
- [3] Hodgkins sykdom. Store medisinske leksikon. [oppdatert 18 juli 2019]. Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/Hodgkins_sykdom
- [4] Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom (HL). Statens legemiddelverk. [oppdatert 18 januar 2017]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2017_005_Varsel.pdf
- [5] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. Helsedirektoratet. [oppdatert 9 januar 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- [6] Hurtig metodevurdering Keytruda (pembrolizumab) for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom. Statens legemiddelverk. [oppdatert 1 november 2017]. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport%20Pembrolizumab%20Hodgkins%20lymfom.pdf>
- [7] Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after stem cell transplant or at least 1 prior therapy [ID1557]. NICE. [oppdatert 6 august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10485>
- [8] Committee for medicinal products for human use (CHMP), Agenda for the meeting on 22-25 June 2020. [Hentet 26 august 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-june-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
23.09.2020	Endring i tittelen