

## Metodevarsel for legemiddel

### 1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av pasienter 12 år og eldre:

- med avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom
- som adjuvant behandling ved stadium IIB-, IIC- eller III-melanom hos pasienter som har gjennomgått fullstendig reseksjon

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har fått MT i Norge og EU etter vurdering av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA), og er innført i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF02

Virkestoffnavn: Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-innehaver: Merck Sharp & Dohme (MSD) (1)

#### 1.3 Metodetype

- Legemiddel  
 Annet:

#### 1.4 Tag (merknad)

- Vaksine  
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)  
 Medisinsk stråling  
 Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;  
Hudkreft

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering  
 Kan være egnet for FINOSE

##### Kommentar:

Indikasjonsutvidelsen kan deles i tre:

1. Aldersutvidelse avansert melanom: ingen metodevurdering (inkludere i ID2014\_034)
2. Aldersutvidelse adjuvant melanom stadium III: ingen metodevurdering (inkludere i ID2018\_067)
3. Adjuvant melanom stadium IIB og IIC: forenklet vurdering

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

##### Kommentar:

Statens legemiddelverk er ansvarlig for å utarbeide metodevarsler. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Alle metodevarsler publiseres av Folkehelseinstituttet i MedNytt, som er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres i tillegg på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Legemiddelverkets nettsider](http://Legemiddelverkets nettsider).

\*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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Melanom (føflekkreft) oppstår når normale pigmentflekker endres til kreftceller, og er den alvorligste formen av hudkreft (2). Føflekkreft oppstår vanligvis i huden men kan også forekomme i øyet og i sjeldne tilfeller i slimhinner. Sykdomsprogresjonen er klassifisert etter stadium ved hjelp av det som kalles TNM-klassifikasjon (3). Pasienter med stadium IIB eller IIC har T3b (svulster fra 2,01 mm–4 mm, med sårdannelse) eller T4 (svulst større enn 4 mm) med en negativ vaktpostlymfeknutebiopsi. Pasienter med stadium III melanom har kreftceller som har spredt seg i huden, lymfekar eller lymfekjertler nær det opprinnelige kreftstedet, mens fase IV-pasienter har kreftceller som har spredt seg til andre deler av kroppen. Selv etter kirurgisk fjerning av detekterbar sykdom (fullstendig reseksjon) har pasienter med stadium III og IV av sykdommen stor risiko for tilbakefall og død (4, 5).

I 2021 ble det registrert 2 443 nye tilfeller av melanom i Norge. Av disse hadde 2 072 pasienter lokalisert sykdom (6). Antall pasienter aktuelle for behandling innenfor denne nye metoden er ikke kjent.

### Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer, sist oppdatert i 2020 (7). Adjuvant behandling er tilleggsbehandling etter primærbehandling, i dette tilfelle kirurgi, for å redusere risikoen for tilbakefall av kreft og dermed øke sykdomsoverlevelse. Anbefalt medikamentell adjuvant behandling er:

- Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
- Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
- Dabrafenib (Tafinlar) i kombinasjon med trametinib (Mekinist) kan benyttes til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon der PD-1 hemmer er uegnet.

I Handlingsprogrammet er det ikke anbefalt adjuvant medikamentell behandling hos pasienter med stadium IIB eller IIC.

For medikamentell behandling hos pasienter med avansert sykdom bør det vurderes om de kan inkluderes i utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil bli tilbudt systemisk behandling, som består av PD-hemmer i første behandlingslinje (7).

### 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 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 (8).

### Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra før indisert til behandling av en rekke andre kreftformer. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (8).

### Ny indikasjon

Dette varselet omfatter følgende endringer av indikasjonsordlyd (tillegg til tidligere indikasjon i fet skrift) (9):

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling av **voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med** avansert (inoperabelt eller metastatisk) melanom (*utvidelse fra kun voksne*).

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av **voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med stadium IIB-, IIC- eller III-melanom** som har gjennomgått fullstendig reseksjon (*utvidelse fra kun voksne og til lavere sykdomsstadier*).

### 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
- Det er **ikke vurdert** 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 én klinisk studie:

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 12 år og eldre med kirurgisk resekert melanom (stadium IIB eller IIC) som tidligere ikke har mottatt behandling etter reseksjon. (n = 976)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst (IV) hver 3. uke (Q3W) inntil 17 sykluser (~1 år). Etterfulgt av en åpen studiefase med samme doseringsregime inntil 35 sykluser (~2 år).	Placebo IV Q3W inntil 17 sykluser (~1 år). Etterfulgt av en åpen studiefase med pembrolizumab IV Q3W 35 sykluser (~2 år).	Overlevelse uten tilbakefall (RFS)	KEYNOTE-716 NCT03553836 Fase III	Juni 2021 Publikasjon av resultater foreligger (10)

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel, nasjonalt og internasjonalt

<b>Metodevurdering</b>	Samme metode er allerede innført til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom ( <a href="#">ID2014_034</a> ) og adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III ( <a href="#">ID2018_067</a> ). Metoden er også innført, vurdert eller bestilt til en rekke andre indikasjoner, se NyMetoder.  Det foreligger en internasjonal metodevurdering av pembrolizumab til adjuvant behandling av melanom stadium IIB eller IIC (11)
<b>Metodevarsel</b>	Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (1).

## 4. Referanser

- Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service. [hentet: 14. september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- Føflekkreft - malignt melanom: Norsk Helseinformatikk. [sist oppdatert: 26. april 2022]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/foflekker-pigmenterte-utslett/foflekkreft-malignt-melanom/>
- Spredningsmønster og stadier ved melanom: Kreftlex. [hentet: 15. september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftlex.no/Melanom/BAKGRUNN/Utbredelse?CancerType=Foflekkreft>
- Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010;28:3042-7.
- Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant Therapy for Melanoma. Cancer J 2012; 18(2):192-202.
- Tall fra Kreftregisteret [hentet 15. september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://sb.kreftregisteret.no/>
- Helsedirektoratet (2018). Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet (sist faglig oppdatert 22. mai 2020, lest 14. september 2022). Tilgjengelig fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>
- Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 15. september 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf)
- Assessment report Keytruda. Procedure No. EMA/574905/2022: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European medicines agency. 19. mai 2022. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- Luke JJ, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub 2022 Apr 1.
- Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2 melanoma with high risk of recurrence [ID3908]: National institute for Care and Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10786>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
07.10.2022	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](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.