



## Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av urotelkarsinom

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft; Nyre og urinveier

Generisk navn: pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

MT søker/innehaver: Merck Sharp &amp; Dohme Ltd

Synonymer virkestoff: MK-3475; SCH 900475; lambrolizumab

Synonymer indikasjon: ENG: urothelial carcinoma; urothelial cancer; urothelial tumors; urothelial neoplasms

NO: urotelkarsinom; urotelcarcinom; urotelkreft; urotelsvulster

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA (1).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blå resept	<input type="checkbox"/>	
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>	
Usikkert	<input type="checkbox"/>	

### Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er et potent og høyt selektivt humanisert monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til «programmed cell death 1» (PD-1) reseptoren uttrykt på T-celler. Dette blokkerer interaksjonen mellom reseptoren og dens ligander (PD-L1, PD-L2). Ligandene uttrykkes av tumorcellene. Aktivering av PD-1 reseptoren ved ligandbinding fører til en deaktivering av T-cellens funksjon. T-cellenes aktivering opprettholdes ved å blokkere PD-1 reseptoren. Pembrolizumab 200 mg administrert intravenøst, 30 minutters infusjon, hver 3. uke.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Uroteliale karsinomer i blæren er de vanligste svulstene i urinveiene. Den histologiske klassifikasjon baseres på svulstcellenes grad av atypi som igjen bidrar til vevsmønsterets arkitektur og organisasjon. Ca. 95% av blæresvulstene er overgangsepitelkarsinom. De øvrige svulstene utgjøres av adeno- og plateepitelkarsinom, enten som rene slike karsinomer eller som blandingssvulster sammen med overgangsepitelkarsinom. Kreftregisteret rapporterte at 1700 var diagnostisert med kreft i blære, urinrør og urinleder i Norge i 2015.. Insidenstallene viser noe geografisk variasjon. Forholdet mellom menn og kvinner er ca. 3:1. Denne kreftformen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder. Ved utgangen av 2009 levde 10724 personer i Norge med diagnosen blærekreft (prevalens). Nærmere 60 % av disse (6308) hadde hatt diagnosen i mer enn 5 år, og 34 % (3687) hadde levd med sykdommen lengre enn 10 år. For flertallet av pasientene er derfor dette en sykdom med forholdsvis lange utsikter, som bl.a. medfører et langsiktig kontrollopplegg for mange av pasientene.

Prognosen avhenger av histologisk type (differensieringsgrad) og grad av infiltrerende vekst. Ca. 75-85 % av pasientene presenterer seg med svulster som er begrenset til mucosa (stadium Ta-Tis) eller til submucosa (stadium T1). Det er i denne gruppen man finner de fleste langtidsoverlevende. Hos de resterende 15-25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (muscularis propria) (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt alvorligere sykdom, som selv etter omfattende behandling, bidrar mest til sykdomsgruppens mortalitet. Mange vil få gjentatte tilbakefall (residiver) av sine svulster. Ca. 20 % av pasientene dør av kreftsykdommen (2).

### Dagens behandling

Dagens tilbud er avhengig av histologi og stadielinndeling. TUR med bimanuell palpasjon er primærprosedyre ved alle blæresvulster. TNM-klassifiseringen og graderingen, sammen med pasientens alder, allmenntilstand og evt. kompliserende lidelser danner grunnlaget for valg av videre behandling. For pasienter som har respondert på førstelinjehandling og som residiverer etter 12 måneder eller senere, er ny kjemoterapi anført som en aktuell strategi (evidensgrad D). Ved svikt på cisplatin-basert kjemoterapi hos pasienter som fortsatt har en relativt god ECOG-status (ECOG  $\leq$ 1) kan det kan det være aktuelt med andrelinjes behandling. Likeledes kan andrelinjes behandling være aktuelt hos pasienter som residiverer innen 6 måneder etter avsluttet cisplatin-basert kjemoterapi. Det er dessverre sparsomt med dokumentasjon som grunnlag for anbefalinger, men aktuelle regimer i denne situasjonen er enten vinflunin eller kombinasjonen karboplatin/paklitaxel (2). Det er også forventet flere nye preparater for denne pasientgruppen.

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner:

- Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – andrelinjehandling: Vurdering av innsendt dokumentasjon. (2016). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda\\_%20lungekreft%202016.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda_%20lungekreft%202016.pdf)
- Pembrolizumab til behandling av avansert melanom: Vurdering av innsendt dokumentasjon. (2015). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseøkonomiske%20rapporter/K/Keytruda_melanom_2015.pdf)
- Fullstendig metodevurdering av bl.a Pembrolizumab for malignt melanom: Pike E et al. (2015). A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients. (Report from Kunnskapssenteret no. 22-2015). Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2015/fullstendig-metodevurdering-av-de-nye-legemidlene-for-pasienter-med-inopera/>

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert.

##### Metodevariser

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel:

- Pembrolizumab - Keytruda · Urothelial cancer, metastatic or locally advanced/unresectable that has recurred or progressed following platinum-based chemotherapy. [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 24. Mars 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- Pembrolizumab - Keytruda · Urothelial cancer, advanced/unresectable or metastatic, in patients who are ineligible for cisplatin-based therapy - first-line. [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 24. Mars 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- Pembrolizumab (Keytruda) for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy – first line. (2017). Birmingham: Horizon Scanning research & Intelligence Centre, NHS. Tilgjengelig fra: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/pembrolizumab-keytruda-for-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-in-adults-who-are-not-eligible-for-cisplatin-containing-chemotherapy-first-line/>
- Pembrolizumab (Keytruda) for advanced or metastatic urothelial cancer – second line. (2015). Birmingham: Horizon Scanning research & Intelligence Centre, NHS. Tilgjengelig fra: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/pembrolizumab-keytruda-for-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-second-line/>
- Läkemedel för ordnat införande nivå 2. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting. [oppdatert 20. mars 2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.janusinfo.se/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Nationellt-inforande-av-nya-lakemedel/Beslut-om-samverkansniva/Lakemedel-for-ordnat-inforande-niva-2/>

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter med avansert eller metastatisk urotelkarsinom (n=990)	Pembrolizumab med eller uten kjemoterapi	Kjemoterapi	PFS, OS	<a href="#">NCT02853305</a> (Fase III)	Mars 2020
Pasienter med avansert urotelkarsinom (n=542)	Pembrolizumab	Paclitaxel, Docetaxel eller Vinflunine	OS, PFS	<a href="#">NCT02256436</a> (Fase III)	Mars 2019

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

#### Hovedkilder til informasjon

1. Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 24. mars 2017. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av blærekreft. (2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2548). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-blerekreft>

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel	30.03.2017
Siste oppdatering	24.04.2017