

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):



- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Kristina Lindemann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Nasjonal kompetansetjeneste Gynekologisk kreft/Avd for gynekologisk kreft; Kreftklinikken, Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	klinde@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	03. January 2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Pembrolizumab hos pasienter med metastatisk, tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Pembrolizumab 200mg iv hver 3. uke i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi med eller uten bevacizumab

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Keynote 826 er en dobbelblindet fase III studien hvor 617 pasienter med metastaserende, tilbakevendende eller persisterende cervix cancer ble randomisert til pembrolizumab (200 mg) eller placebo hver 3. uke i opptil 35 sykler pluss platinumbasert kjemoterapi +/-bevacizumab. I hele gruppen gav tillegg av pembrolizumab en lengre progresjonsfri overlevelse (10.4 mndr vs 8.2 mndr, HR (hazard ratio) 0.65, 95% CI, 0.53 to 0.79; P<0.001). Total overlevelse på 24 mndr var også signifikant høyere i gruppen som fikk pembrolizumab (50.4% [95% CI, 43.8 to 56.6] vs. 40.4% [95% CI, 34.0 to 46.6]; HR, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.84; P<0.001). Median overlevelse var 24.4 mndr i pembrolizumab armen og ca. 16 mndr i kontrollarmen. Forhåndsdefinerte subgruppeanalyser i PD-L1 positive pasienter (PD-L1 kombinert positiv score ≥ 1) viste følgende estimater: PFS 10.4 mndr, 24 mndr OS 53.0% [95% CI, 46.0 to 59.4], median total overlevelse ikke nådd. Pasienter i pembrolizumab gruppen hadde lengre tid til forverring (deterioration) (12-måneder estimat av pasienter uten signifikant forverring, 58.2% vs. 44.8%; HR, 0.75; 95% CI, 0.58 to 0.97) samt forbedret eller stabile verdier på EQ-5D-5L etter 30 uker oppfølging. Halen på overlevelseskurven kan gi holdepunkt på varige remisjoner i pembrolizumab armen.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Patient: Pasienter med metastaserende eller tilbakevendende eller persisterende livmorhalskreft.
 Intervention: Pembrolizumab + platinum basert kjemoterapi +/-bevacizumab
 Comparator: Platinumbasert kjemoterapi +/-bevacizumab
 Outcome: Progresjonsfri overlevelse, total overlevelse, livskvalitet

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Pasienter behandles per i dag med platinumbasert kjemoterapi som i kontrollgruppen i Keynote 826 studien. Siden 01. Oktober 2020 behandles pasienter også med bevacizumab dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner. I studien som lå til grunne for godkjenningen av bevacizumab viste tillegg av bevacizumab en total overlevelse på 16.8 mndr sammenliknet med 13.3 mndr ved kjemoterapi alene. Progresjonsfri overlevelse ble rapportert til å være 8.2 med bevacizumab vs. 5.9 uten bevacizumab. Disse dataene er i tråd med det som rapporteres fra kontrollgruppen i Keynote 826 studien. Behandlingen med kjemoterapi og bevacizumab gis med ikke-kurativ siktemål.
 Metoden som foreslås vil føre til at pembrolizumab legges til dagens standardbehandling. Halen på overlevelseskurven i Keynote 826 studien kan indikere en gruppe med langvarig remisjon av sykdommen.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En ny og innovativ metode | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Norge har deltatt i en utprøvende studie på platinumbasert kombinasjonsbehandling med bevacizumab +/- atezolizumab (NCT03556839). Atezolizumab er en annen sjekkpunkthemmer enn pembrolizumab. Studien er nå stengt for inklusjon.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Lovende responsrater på immunterapi alene (15-26.3%) er anført i handlingsprogrammet. Programmet vil oppdateres for resultater fra den aktuelle studien.

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Gyn-onkologi, gynekologi. Pasienten med metastaserende, tilbakevendende eller persisterende cervix cancer vil berøres. Bedre livskvalitet og lengre progresjonsfri samt total overlevelse vil minimere belastning (mindre sykdomsbyrde, mindre bivirkninger fordi oppstart av ny linje kjemoterapi kan utsettes) hos pasientene men vil også ha positive effekter hos pårørende/barna til pasientene siden pasientene vil leve lengre og bedre. Median alder for pasienter med livmorhalskreft er 45 år, dvs noen kvinner vil også kunne delta i arbeidslivet igjen. En forlenget overlevelse i denne fasen av livet er en svært viktig gevinst for pasientene.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk | <input type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet | <input type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/> |
| Etiske | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input type="checkbox"/> |

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

5 år relativ overlevelse for pasienter med metastaserende sykdom (stadium IV) er 19% (Cancer in Norway 2020). Pasienter med tilbakefall eller metastaser har progresjonsfri overlevelse mellom 6 og 8 mndr og en totaloverlevelse mellom 13 og 16 mndr på standardbehandlingen. Median alder ved diagnose er 45 år.

Forventet effekt

Forlenget tid til progresjon, lengre tid uten sykdom og plager. Lengre total overlevelse med antydning til en andel av pasienter med langtidsremisjon under behandlingen.

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkningsprofilen er i tråd med hva som er kjent fra pembrolizumab. Ingen holdepunkt for økt toksisitet i kombinasjonsbehandling.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 20 pasienter

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pembrolizumab vil gis konkomitant med kjemoterapi men også som vedlikeholdsbehandling i inntil 35 sykler eller sykdomsprogresjon. Pasientene som mottar bevacizumab vil mottar denne infusjonen samtidig. Forbedret livskvalitet og en lengre stabilisering av sykdommen vil minske ressursbruken i helsetjenesten (både i spesialisthelsetjenesten og den kommunale helsetjenesten).

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Colombo et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867
DOI: 10.1056/NEJMoa2112435

Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet 2017;390:1654-1663

Frenel J-S, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. J Clin Oncol 2017;35:4035-4041

Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. Int J Gynecol Cancer 2018;28:1196-1202.

Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 2019;37:1470-1478.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Merck Sharp & Dohme B.V.

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Metodevarsel har blitt utarbeidet og godkjent i samarbeid med referansegruppen for Nasjonal Kompetansetjenesten for gynekologisk onkologi og fagforeningen Norsk forum for gyn onkologi (v/Kathrine Woie).

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Interessekonflikter forslagsstiller: Advisory board: MSD, Astra Zeneca, GSK, Eisai
Research support: GSK