

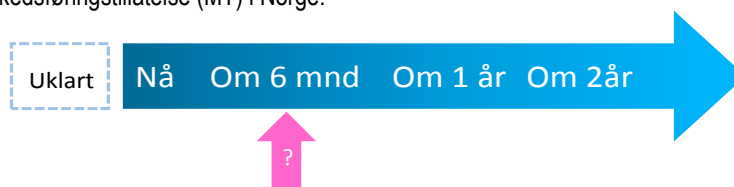


Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier
Virkestoffnavn: Pembrolizumab
Handelsnavn: Keytruda
ATC-kode: L01XC18
MT søker/innehaver: Merck Sharp and Dohme Ltd (MSD) (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har hatt markedsføringstillatelse i USA siden mai 2017 (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

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 (3).

Pembrolizumab er fra tidligere indisert som monoterapi til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 50\%$ «tumour proportion score» (TPS) uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor og hos pasienter med som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. I tillegg er pembrolizumab indisert for behandling av avansert melanom, residiverende eller refraktær klassisk Hodgkins lymfom og urotelialt karsinom.

Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for pembrolizumab til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. Lungekreft deles inn i to undergrupper; småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC). I 2016 ble det diagnostisert 3008 nye lungekrefttilfeller i Norge. Gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunktet var 70,5 år (4).

Røyking er antatt årsak til lungekreft i 8 av 10 tilfeller, men andre risikofaktorer som innpusting av asbeststøv og radongass kan øge bidra til utvikling av sykdommen. Om lag 70 % av alle pasienter med NSCLC blir diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig, enten pga stadium IV (40 %) eller i tidligere stadier med negative prognostiske faktorer (30%) (4).

Dagens behandling

Behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i 2017 (5). Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For 2/3 av pasientene, pasienter som uttrykker $\leq 50\%$ PD-L1, er det fortsatt kjemoterapi som er førstelinjebehandling.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om virkestoff men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2014_041](#), [ID2014_031](#), [ID2018_019](#), [ID2017_005](#), [ID2017_060](#), [ID2017_061](#) og [ID2018_001](#)).

Vi har identifisert 24 norske metodevurderinger om indikasjonen, se [Nye metoder](#).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6-9).

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (10,11).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (12-15).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Kvinner og menn over 18 år med stadium IV ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet for sin avanserte sykdom (N = 646)	Pembrolizumab 200 mg + pemetreksed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² eller karboplatin	Placebo + pemetreksed 500 mg/m ² + cisplatin 75 mg/m ² eller karboplatin	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og total-overlevelse (OS)	NCT02578680 (Fase III)	Januar 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<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 checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra FHI: Metoden er en av mange nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft. Virkestoffet er godkjent for flere indikasjoner. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Hovedkilder til informasjon

- European Medicines Agency: Assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/003820/III/0027, Hentet april 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2017/11/WC500239389.pdf
- Merck & Co; First Approval for an Anti-PD-1 Therapy as a Combination in Metastatic Nonsquamous NSCLC, hentet april 2018 fra: <http://investors.merck.com/news/press-release-details/2017/FDA-Approves-Mercks-KEYTRUDA-pembrolizumab-as-First-Line-Combination-Therapy-with-Pemetrexed-and-Carboplatin-for-Patients-with-Metastatic-Nonsquamous-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-NSCLC-Irrespective-of-PD-L1-Expression/default.aspx>
- Statens Legemiddelverk; Preparatomtale Pembrolizumab (keytruda). Hentet april 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
- Kreftregisteret. Årsrapport lungekreft for 2016. Hentet april 2018 fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Publikasjoner/Årsrapport-krakvalitetsregistre/Årsrapport-for-lungekreft/årsrapport-lungekreft-for-2016/>
- Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Hentet april 2018 fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/innledning/#Hovedpunktervedrevisjonaugust2017>
- Peng TR, et al. (2017). [Indirect comparison between pembrolizumab and nivolumab for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials](#). Int Immunopharmacol. 49, 85-94.
- Ellis PM, et al. (2017). [Immune Checkpoint Inhibitors for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review](#). Clin Lung Cancer. 18(5), 444-459.e1.

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemiddel på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

8. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. (28. juni 2017). (Technology appraisal guidance [TA447]). [London]: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 05. april 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta447>
9. Pembrolizumab for treating PD-L1-positive non-small-cell lung cancer after chemotherapy. (12. september 2017). (Technology appraisal guidance [TA428]). [London]: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 05. april 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/ta428>
10. Pembrolizumab with carboplatin and paclitaxel for untreated squamous non-small-cell lung cancer [ID1306]. (28. september 2017). (In development [GID-TA10245]). [London]: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 05. april 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10245>
11. Moraes, FY, et al. (2017). [Immune checkpoint inhibitors \(anti PD-1 or anti PD-L1\) versus chemotherapy for second- or third-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer.](#) [Cochrane Protocol]. *Cochrane Database Syst Rev.* (4), CD012644.
12. [Orientering om indikationsutvidelse: Keytruda \(Pembrolizumab\).](#) (11. juli 2017). (Horizon Scanning). København: Amgros.
13. Pembrolizumab: Keytruda - Unresectable or metastatic, non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) in adults - first-line in combination with chemotherapy or immunotherapy. (19. mars 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 09. april 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
14. [Pembrolizumab \(Keytruda\) with pemetrexed and platinum chemotherapy for non-small cell lung cancer.](#) (2016). Birmingham: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
15. [Pembrolizumab \(KEYTRUDA®\) in combination with carboplatin-paclitaxel/Nab-paclitaxel for metastatic squamous non small cell lung cancer, first line.](#) (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: Innovation Observatory.

Dato for første publisering	14.05.2018
Siste oppdatering	24.05.2018