

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR) endometrie-, mage-, galle-, tynntarm- eller tykktarmskreft fra andrelinje

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: L01XC18

Virkestoffnavn:
Pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

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

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet:
- #### 1.4 Tag (merkna)
- Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

- Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

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:

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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Metoden favner om fem ulike krefttyper (endometrie-, mage-, galle-, tynntarm-, eller tykktarmskreft) med høyt uttrykk av microsatellite instability-high (MSI-H) eller mismatch repair deficient (dMMR). MSIH- eller dMMR kreft oppstår når det genetiske materialet ikke fungerer som det skal med hensyn til reparasjon og dannelsen av DNA. Når et cellereparasjonssystem slutter å fungere, begynner feil i DNA å samle seg og kan forårsake kreft. Kreft med MSI-H/dMMR er vanligvis preget av en høy mutasjonsbelastning og tumorspesifikk neoantigen-belastning mediert av MSI og vanlige defekter i MMR, og kan demonstrere svært oppregulert uttrykk av PD-1 og PD-L1, så vel som andre immunkontrollpunkter, og dermed gi en vitenskapelig begrunnelse for PD-1-blokade med pembrolizumab for behandling av pasienter med MSI-H-kreft. Den prognostiske effekten av MSI-H/dMMR status varierer etter tumortype og stadium (2).

Frekvensen av MSI-H er rapportert til å være fra under 3 % til om lag 10 % hos de ulike krefttypene (2). Pasientgrunnlaget for denne metoden er derfor svært usikkert.

Dagens behandling

De eneste godkjente metodene for behandling av pasienter med MSI-H eller dMMR-svulster er dostarlimab (Jemperli) til behandling av endometriekreft (EC) som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime, pembrolizumab til behandling av tykktarmskreft i første behandlingslinje og Ipilimumab (Yervoy) kombinert med Nivolumab (Opdivo) til behandling av tykktarmskreft i andre behandlingslinje. Jemperli og Yervoy/ Opdivo er under metodevurdering og følgelig ikke innført til bruk, mens pembrolizumab er innført til bruk av nye metoder (for status se [NyeMetoder](#) ID2020_086, ID2020_103 og ID2020_078). Det er for tiden ingen behandlinger anbefalt for behandling av MSI-H eller dMMR-svulster spesifikt i mage-, galle-, eller tynntarmskreft. Dagens behandling er derfor hovedsakelig på linje med primærkreftbehandlingen og kan bestå av operasjon, kjemoterapi, radioterapi, hormonterapi, immunterapi og eller/mårettet medikamentell behandling.

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 (3). Pembrolizumab antas å kunne hjelpe immunsystemet og gjenkjenne kreftceller med MSI-H/ dMMR slik at immunsystemet kan angripe kreftcellene.

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab monoterapi er fra før indisert som førstelinjebehandling av voksne med MSI-H eller dMMR metastatisk kolorektalkreft.

Pembrolizumab er også godkjent til behandling av en rekke andre kreftformer med faste tumorer, blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (3).

Ny indikasjon

KEYTRUDA som monoterapi er indisert til behandling for følgende MSI-H- eller dMMR- tumorer hos voksne med:

- inoperabel eller metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidin-basert kombinasjonsbehandling,
- avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller stråling,
- inoperabel eller metastatisk kreft i -mage-, -tynntarm eller -galle som har sykdomsprogresjon under eller etter minst en tidligere behandling

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

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med avansert eller metastatisk kolorektal carcinoma med lokalt bekreftet MMR deficient or MSI-H status som tidligere har blitt behandlet med standardterapi eller systemisk behandling (n=124)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst (IV) hver 3. Uke (Q3W) inntil ca. 4 år	Ingen	Objektiv responsrate etter RECIST 1.1 <u>Relevante sekundærutfallsmål:</u> - Progresjonsfri overlevelse - Total overlevelse	NCT02460198 KEYNOTE-164 Fase II studie	Februar 2021
Voksne pasienter med avansert, solid tumor av ulike kreftformer* som har feilet på minst en tidligere systemisk behandling (n=1 595)	1. pembrolizumab 200 mg IV Q3W inntil ca. 2 år 2. 400 mg IV hver 6. uke (Q6W) inntil ca. 2 år	Ingen	Objektiv responsrate etter RECIST 1.1 <u>Relevante sekundærutfallsmål:</u> - Progresjonsfri overlevelse - Total overlevelse	NCT02628067 KEYNOTE-158 Fase II studie	Juni 2026 Publikasjon foreligger

*En av følgende:

- Anal Squamous Cell Carcinoma
- Biliary Adenocarcinoma (gallbladder or biliary tree (intrahepatic or extrahepatic cholangiocarcinoma) except Ampulla of Vater cancers)
- Neuroendocrine Tumors (well- and moderately-differentiated) of the lung, appendix, small intestine, colon, rectum, or pancreas
- Endometrial Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded)
- Cervical Squamous Cell Carcinoma
- Vulvar Squamous Cell Carcinoma
- Small Cell Lung Carcinoma
- Mesothelioma
- Thyroid Carcinoma
- Salivary Gland Carcinoma (sarcomas and mesenchymal tumors are excluded)
- Any advanced solid tumor, with the exception of colorectal carcinoma (CRC), which is Microsatellite Instability (MSI)-High (MSI-H) OR
- Any advanced solid tumor (including Colorectal Carcinoma [CRC]) which is Mismatch Repair Deficient (dMMR)/MSI-H in participants from mainland China who are of Chinese descent. (CRC participants will have a histologically proven locally advanced unresectable or metastatic CRC which is dMMR/MSI-H that has received 2 prior lines of therapy.) OR
- Any advanced solid tumor that has failed at least one line of therapy and is TMB-H (≥ 10 mut/Mb, F1CDx assay), excluding dMMR/MSI-H tumors.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst et internasjonalt metodevarsel (1).

4. Referanser

1. Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service. [hentet: 01. september 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0109: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European medicines agency. 24. Mars 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3. Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
16.09.2022	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. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.