



## Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av blærekreft (urotelkarsinom)

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft; Nyre og urinveier

Generisk navn: pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

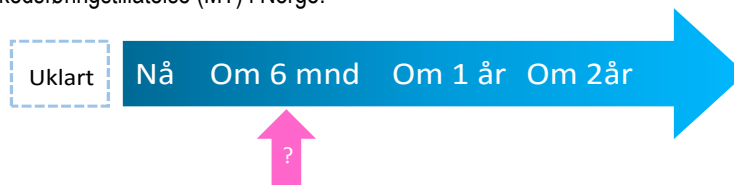
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme Ltd

Synonymer virkestoff: MK-3475; SCH 900475; lambrolizumab

Synonymer indikasjon: ENG: urologic neoplasms; ureteral neoplasms; urethral neoplasms; urinary bladder neoplasms; 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

Forventet indikasjon er pembrolizumab til behandling av tilbakevendende blærekreft. Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmed cell death-1) uttrykt på T-celler. Pembrolizumab blokkerer interaksjonen mellom PD-1 reseptoren og dens ligander (PD-L1, PD-L2). Ligandene uttrykkes av tumorcellene og hemmer PD-1 aktivitet. Aktivering av PD-1 reseptoren ved ligandbinding fører til en deaktivering av T-cellenes funksjon. T-cellenes aktivering opprettholdes ved å blokkere PD-1 reseptoren. Pembrolizumab administreres intravenøst.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Blærekreft (urotelkarsinom) utgjør 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. Insidenstillene 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.

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 stadieinndeling. TUR med bimanuell palpasjon er primærprosedyre ved alle blæresvulster. TNM-klassifisering og graderingen, sammen med pasientens alder, allmenntilstand og evt. kompliserende lidelser danner grunnlaget for valg av videre behandling. For pasienter som har respondert på førstelinjebehandling og som residerer 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 ≤1) kan det være aktuelt med andrelinjes behandling. Likeledes kan andrelinjes behandling være aktuelt hos pasienter som residerer 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

Det foreligger flere norske metodevurderinger om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se NyeMetoder [ID2014\\_041](#); [ID2014\\_031](#); [ID2014\\_034](#); [ID2016\\_061](#); [ID2017\\_005](#))

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert.

#### Metodevarslser

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarslser (1,3-5)

#### 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>
3. 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.hsrc.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/>

4. Pembrolizumab (Keytruda) for advanced or metastatic urothelial cancer – second line. (2015). Birmingham: Horizon Scanning research & Intelligence Centre, NHS. Tilgjengelig fra: <http://www.hsrc.nihr.ac.uk/topics/pembrolizumab-keytruda-for-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-second-line/>
5. 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/>

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

Første varsel	24.04.2017 utkast Legemiddelverket
Siste oppdatering	20.05.2017