

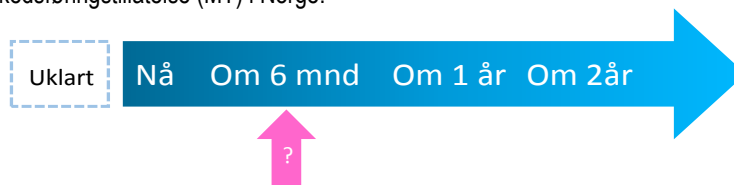


Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

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

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikationsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

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 (2). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Pembrolizumab har godkjent indikasjon som monoterapi ved 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. Pembrolizumab er også godkjent for behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før behandling med pembrolizumab starter. Pembrolizumab har i tillegg indikasjon for behandling av andre kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (2).

Dette varselet omhandler utvidelse av indikasjon for pembrolizumab til å inkludere førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som monoterapi, hvor tumor uttrykker PD-L1 med $\geq 1\%$ TPS. Pembrolizumab er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller (3).

Dagens behandling

Behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker $\geq 50\%$ PD-L1. For pasienter med PD-L1 status $< 50\%$ uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert totalt 15 legemidler (27 unike forslag/ID) for [ikke-småcellet lungekreft funnet på nyemetoder.no](http://ikke-småcellet.lungekreft.funnet.på.nyemetoder.no), hvorav minst ett av dem gjelder PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Pembrolizumab har 10 unike registrerte forslag/ID i nyemetoder.no, fire av dem for ikke-småcellet lungekreft (5-10).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering/systematisk oversikt (11,12).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 13)

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 lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv (TPS ≥ 1%) NSCLC som ikke tidligere er behandlet (N = 1445)	Pembrolizumab 200 mg intravenøst dag 1 i en 21 dagers syklus, opptil 35 behandlinger	Karboplatin (AUC 5 eller 6) Paklitaksel 200 mg/m ² Pemetreksed 500 mg/m ²	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR)	KEYNOTE-42 NCT02220894 (Fase III-studie)	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 type="checkbox"/>	Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike behandlingalternativene.

Hovedkilder til informasjon

1. Pembrolizumab: Keytruda · Non-small cell lung cancer (NSCLC) - advanced, previously untreated with PD-L1 expression (≥1%) – monotherapy. (03. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 07. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Hentet september 2018 fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
3. Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret [oppdatert 11. januar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
4. Helsedirektoratet. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.](#) (17. juli 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745). Oslo
5. [ID2014_041 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon I](#) Andrelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Status: Implementering
6. [Pembrolizumab \(Keytruda\) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – andrelinjebehandling: Vurdering av innsendt dokumentasjon.](#) (10. oktober 2016). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk.
7. [ID2016_067 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon III](#) Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Status: Beslutning foreligger
8. [Pembrolizumab \(Keytruda\) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med ≥ 50 %: Vurdering av innsendt dokumentasjon.](#) (09. mars 2017). (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk.
9. [ID2017_061 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon V](#)
Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft i kombinasjon med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi
Status: Til metodevurdering
10. [ID2018_043 Pembrolizumab \(Keytruda\). Indikasjon IX](#)
Kombinasjonsbehandling med pemetreksed og platinumbasert kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
Status: Behandlet på Bestillerforum RHF

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 legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

11. *Pembrolizumab for untreated PD-L1 positive non-small-cell lung cancer with at least 1% tumour proportion score [D1247]*. (24. juli 2018). (In development [GIDTA10271]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 03. august 2018, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10271>
12. Syn NLX, et al. (april 2018). [Immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy versus chemotherapy or immunotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a generic protocol](#). *Cochrane Database Syst Rev.* (4), CD013009.
13. [Pembrolizumab \(Keytruda®\) for non-small cell lung Cancer](#). (april 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering	17.09.2018
Siste oppdatering	17.09.2018