

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom (RCC)

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og FDA (1-3).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XC18  Virkestoffnavn: Pembrolizumab  Handelsnavn: Keytruda  Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  MT-søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V. (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet:  <b>1.4 Tag (merknad)</b> <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Genterapi <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Companion diagnostics <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; Kreft i nyrer, urinveier og mannlige kjønnsorganer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
<b>Metodevurderinger</b> <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering  <b>Kommentar:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet <b>Kommentar:</b>  <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etiske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Nyrecellekarsinom (RCC) utgjør ca. 90 % av alle maligne nyresvulster, og er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer som utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene. RCC er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er de viktigste prognostiske faktorene. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, estimerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 % med nyere behandlingsalternativer.

I Norge ble det registrert 911 nye tilfeller av nyrekreft i 2019, hvorav 639 hos menn og 272 hos kvinner. Dette tilsier at i overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder (4-6).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for behandling av RCC, sist oppdatert i 2015 (4). Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og utgjør standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Adjuvant behandling er tilleggsbehandling som gis etter kirurgi for å redusere risiko for tilbakefall. Ifølge de nasjonale behandlingsretningslinjene har adjuvant behandling ikke noen plass i standardbehandlingen ved RCC per i dag.

Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene, og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører etter vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

<b>Virkningsmekanisme</b>	Pembrolizumab: er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD1)-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 anti-tumorresponsen) 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. Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller (7).
<b>Tidligere godkjent indikasjon</b>	Pembrolizumab har allerede markedsføringstillatelse til behandling av RCC i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne.  Pembrolizumab er også indisert til behandling av enkelte typer melanom, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), klassisk Hodgins lymfom (cHL), urotelialt karsinom, plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC), kolorektalkreft (CRC) og øsofageal karsinom.
<b>Mulig indikasjon</b>	Adjuvant behandling som monoterapi hos voksne med nyrecellekarsinom (RCC) med medium-høy eller høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi (1).
<b>Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics</b>	<input type="checkbox"/> Metoden <b>vil medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) <input checked="" type="checkbox"/> Metoden <b>vil ikke medføre</b> bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) <input type="checkbox"/> Det er på nåværende tidspunkt <b>uavklart</b> 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 randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med nyrecellekarsinom som hadde gjennomgått nefrektomi og hadde medium-høy risiko, høy risiko eller M1 NED (fjernmetastaser er kirurgisk fjernet) N=994	Pembrolizumab 200 mg på dag 1 i hver 3-ukers syklus i opptil 17 sykluser	Placebo	Primært utfallsmål: DFS (sykdomsfri overlevelse) innenfor 50 mnd  Sekundære utfallsmål: OS (totaloverlevelse) opp til 72 mnd Sikkerhet Sykdomsspesifikk livskvalitet	<a href="#">NCT03142334</a> KEYNOTE-564 Fase III	Resultater er publisert: <a href="#">Choueiri et al 2021</a>

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering</b> <b>- nasjonalt/lokalt -</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metoden er vurdert og besluttet innført som førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom i kombinasjon med aksitinib (Inlyta). Se NyeMetoder <a href="#">ID2019_045</a></li> <li>- Metoden er vurdert og besluttet innført for adjuvant behandling av annen kreftform. Se NyeMetoder <a href="#">ID2018_067</a></li> <li>- Metoden er under vurdering som kombinasjonsbehandling sammen med lenvatinib (Kisplyx) som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. For status se NyeMetoder <a href="#">ID2021_079</a></li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> <b>- internasjonalt -</b>	- Metoden er under vurdering i England (8).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst to relevante metodevarsel (2, 9).

## 4. Referanser

1. EMA - Keytruda – pembrolizumab – EMEA/H/C/003820/II/018. Tilgjengelig på: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-july-2021-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-july-2021-meeting_en.pdf)
2. Pembrolizumab for renal cell carcinoma – adjuvant therapy post nephrectomy. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20464. <https://www.io.nihr.ac.uk/report/pembrolizumab-for-renal-cell-carcinoma-adjuvant-therapy-post-nephrectomy/>
3. Healio, news Hematology/Oncology 10.August 2021. Tilgjengelig på: <https://www.healio.com/news/hematology-oncology/20210810/fda-grants-priority-review-to-keytruda-for-renal-cell-carcinoma-subset>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
5. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2021). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
6. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. Krefregisteret. (Oktober 2020). Tilgjengelig fra: [https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin\\_report.pdf](https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf)
7. Preparatomtale Keytruda (pembrolizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf)
8. Pembrolizumab for adjuvant treatment of renal cell carcinoma (ID3810) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10693). [oppdatert 16. november 2020; lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10693/documents>
9. Pembrolizumab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [lest 06. august 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
17.09.2021	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](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.