

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_039
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIX Kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av inoperabelt eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS \geq 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Phillip Kittel
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phillip.kittel@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
MSD ber om at det bestilles en hurtig metodevurdering, spor C. I Keynote-studien 355 (KN-355) for pasienter med TNBC ble effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med en av tre kjemoterapiregimer nab-paklitaxsel, paklitaxsel eller gemcitabin/karboplatin evaluert vs. Placebo+kjemoterapi.

Gjennomføring av en foreslått forenklet vurdering av metoden som er basert på resultater fra KN-355 studien, vil bety en indirekte sammenligning av relativ effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab i kombinasjon med de tre ulike kjemoterapiregimene versus atezolizumab (som kun er godkjent sammen med nab-paklitaksel - indikasjonen er basert på resultater fra Impassion130 studien). Videre er sjekkpunkthemmeren pembrolizumab en PD-1 hemmer mens atezolizumab er en PD-L1 hemmer slik at disse to medikamentene har ulik virkningsmekanisme i cellen. Metoden benyttet for seleksjon av PD-L1 positive pasientgrupper i studiene foreslått sammenliknet, er også ulike basert på sensitivitet, klon og plattform.

Oppsummert, så har man ikke selektert samme PD-L1 positive pasientpopulasjon i KN-355 og IMP130, kjemoterapi-alternativene benyttet er begrenset til nab-paklitaksel for atezolizumab kombinasjonen, men involverer nab-paklitaksel, paklitaksel og gemcitabin/karboplatin for pembrolizumab. De to sjekkpunkthemmerene binder til ulike cellulære proteinene og har ulik virkningsmekanisme. En slik indirekte sammenligning er ikke egnet.

En kost-nytte analyse av pembrolizumab i tråd med studien KN-355 vil gi et godt bilde av kostnadseffektiviteten for denne behandlingen.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak-det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det å er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

En lang rekke indikasjoner er regulatorisk godkjent i EMA og Norge.

Per 8.3.2021 er følgende indikasjoner godkjent av Beslutningsforum:

- ID-nr 2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom
- ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft
- ID-nr 2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
- ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom
- ID-nr 2017_060: Pembrolizumab (Keytruda) til andrelinjebehandling av blærekreft (urotelkarsinom).
- ID-nr 2018_043: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
- ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
- ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

- ID2018_125: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.
- ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Legemidlet Keytruda fikk første godkjenning av Beslutningsforum 25.11.2015

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hele Norge

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Pasientpopulasjon i KN-355 studien var kvinner ≥ 18 års alder, diagnostisert med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Pasientene ble randomisert 2:1 til å få pembrolizumab i kombinasjon med utprøvers valg av kjemoterapi (nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin-karboplatin) eller placebo i kombinasjon med kjemoterapi (Cortes J. et al, Lancet 2020).

Tumorene ble testet mot PD-L1 uttrykk og pasientene ble stratifisert til to behandlingsarmene basert på PD-L1 uttrykk målt med en Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 (PD-L1- positiv tumor) eller CPS < 1 (PD-L1-negativ tumor). CPS er definert som antall PD L1- positive celler (tumorceller, lymfocytter, makrofager) delt på det totale antallet av levende tumorceller multiplisert med 100.

PD-L1 uttrykk ble analysert ved bruk av PD-L1 Dako 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies) som benyttes i Norge i dag.

I KN-355 var primære endepunkter, PFS og OS, evaluert hos pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og CPS ≥ 1 , samt i hele populasjonen (ITT populasjon). Denne metoden er aktuell for pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft, der tumor uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet:

I Keynote-355 studien ble pembrolizumab brukt i kombinasjon med en av tre kjemoterapiregimer

- nab-paklitaksel
- paklitaksel
- gemcitabin/karboplatin

Alle tre regimer brukes for behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft i norsk klinisk praksis. Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel benyttes også i Norge og ble innført i Norge for omtrent et år siden. Denne kombinasjonen var ikke tilgjengelig da KN-355 ble designet og startet.

I Impassion130 studien ble atezolizumab gitt i kombinasjon med nab-paklitaxel. Merk at Impassion 131 studien, som undersøker effektene til atezolizumab i kombinasjon med paklitaxel ikke ble brukt i metodevurderingen til Sak ID2019_002. Impassion131 studien er rapportert negativ på det primære endepunktet (PFS)(se Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkref, S 163)

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Metastatisk trippelnegativ brystkreft har en dårlig prognose med en relativ 5-års overlevelsesrate på 11%. Behandlingsalternativer for metastatisk brystkreft har inntil nylig vært kjemoterapi. Introduksjon av sjekkpunkthemmere for denne gruppen av pasienter er svært viktig. Atezolizumab i kombinasjon med kun nab-paklitaxel er nylig innført i Norge. Pembrolizumab er i KN-355 testet i kombinasjon med flere relevante kjemoterapiregimer (nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin-karboplatin) og vil kunne øke muligheten for kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer og tilpasset behandling for pasientene. Når man står ovenfor et valg av hvilke pasienter som skal behandles med ulike skjekkpunkthemmere er først og fremst den godkjent indikasjonen av betydning. Videre er både virkningsmekanismen (anti-PD-1 eller PD-L1), men også antistoff-klonen og scoringsalgoritmen som er benyttet for å si noe om hvilke pasienter som responderer på de ulike behandlingene av betydning. Pembrolizumab er en PD-1 hemmer og atezolizumab er en PD-L1 hemmer.

De to PD-L1 antistoff-klonene (VENTANA SP142, 22C3 pharmDx) har både ulik spesifisitet og sensitivitet og i tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffer på ulike plattformer (Ventana og Dako). Begge er i bruk i Norge i dag. Videre kan PD-L1 positivitet skåres på ulike måter (TPC, CPS og IC). Ved korrekt test til undersøkt behandling sikrer man persontilpasset behandling og størst mulig sannsynlighet for respons hos pasienten. Siden den PD-L1 positive populasjonen i KN-355 og IMP130 er bestemt med utgangspunkt i både ulike anti PD-L1 klon og skåringsalgoritme er en indirekte sammenlikning ikke egnet. Ulike pasientpopulasjoner selekteres (Rugo HS, San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 10-14, 2019. PD1-07).

I KN-355 kombineres pembrolizumab med nab-paklitaxel, paklitaxel eller gemcitabin-karboplatin, mens i IMP130 kombineres atezolizumab kun med nab-paklitaxel. I KN-355 resulterer pembrolizumab+kjemoterapi forlenget median PFS vs. placebo+kjemoterapi (mPFS 9,7 mnd for pembrolizumab+kjemoterapi vs 5,6 for placebo+kjemoterapi, HR: 0.65 (95% CI, 0.49–0.86); P = 0.0012).

I IMP130 gir atezolizumab+nab-paklitaxel en mPFS på 7,5 mnd vs. 5,0 –paklitaxel (HR: 0.63 (95% CI 0.50–0.80); P < 0.0001) (Schmid P. et al Lancet Oncol, 2020).

Videre, resultater fra IMP131 studien som evaluerer effekt av atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel har nylig blitt rapportert og viste at studien ikke har oppnådd signifikant PFS og OS gevinst for atezolizumab + paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene (PFS (PD-L1 IC $\geq 1\%$) HR: 0.82 (95% CI, 0.60–1.12); P = 0.20, OS (PD-L1 IC $\geq 1\%$) HR: 1.12 (95% CI, 0.76–1.65) (Miles D.W et al, ESMO 2020, Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325).

For subgruppen av pasienter som fikk pembrolizumab+paklitaksel (n=44) i KN-355 var HR for PFS 0.33 (95% KI: 0.14 til 0.76).

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

NA

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Keytruda fikk første gang MT 17.juli 2015.

Indikasjonen er for tiden under behandling av EMA.

10. Andre kommentarer

Se punkt 3.

MSD bemerker at det allerede er etablert testing for PD-L1 for TNBC i Norge.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet:

Innspiller arbeider hos MSD Norge AS. Merck Sharp & Dohme B.V innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab).