

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller i EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). Metoden ble nylig innført i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Merck
Sharp & Dohme (MSD) (2)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Brystkreft

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
 Etske 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

*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

Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner. I 2019 var det 3 753 nye tilfeller av brystkreft, som er det høyeste antallet som noen gang er registrert i Norge (3). Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasing (spredning til andre deler av kroppen). Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreft-sykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasing (cN2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser. Lokalavansert brystkreft har en betraktelig bedre prognose enn brystkreft hvor fjernspredning er påvist (4).

Trippel-negativ brystkreft (TNBC) er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 % av pasientene (5). Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette fører til at hormon-blokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft anses å være noe mer aggressiv og kan spre seg oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper (4, 5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft oppdatert i 2021 (4). Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/ eller strålebehandling). I mange tilfeller inkluderer neoadjuvant behandling bruk av kjemoterapi. EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling er anført som foretrukket neoadjuvant behandling for pasienter med TNBC. Alternative behandlingsoptions (etter individuell vurdering) er taxan + carboplatin i 12 uker etterfulgt av EC90 x 4 eller dose dense behandling i form av EC90 x 4 (q2w) etterfulgt av docetaxel x 4 (q2w) eller paklitaxel x 12 (1qw). Det kan være aktuelt å gi pasienter med TNBC som ved operasjon etter neoadjuvant behandling ikke har fått patologisk komplett respons (pCR) ekstra behandling postoperativt (adjuvant behandling). Aktuell behandling er capecitabine i 8 sykluser, med 1000 mg/m² x 2 i 14 av 21 dager (4).

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 (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (6).

Mulig indikasjon

Indikasjonsutvidelsen vil trolig omfatte pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av monoterapi som adjuvant behandling etter operasjon hos voksne med lokalavansert, inflammatorisk eller tidlig trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall (1).

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 nylig diagnostisert med lokalavansert TNBC som ikke er tidligere behandlet. (n=1 174)	4 sykluser* med: pembrolizumab hver 3. uke (Q3W) + paclitaxel ukentlig + carboplatin (ukentlig/Q3W) Etterfulgt av neoadjuvant behandling før kirurgi i 4 sykluser* med: pembrolizumab Q3W + (doxorubicin eller epirubicin) + cyclophosphamide Q3W Etterfulgt av adjuvant behandling etter operasjon i 9 sykluser med: pembrolizumab Q3W. *Hver syklus er 21 dager	4 sykluser* med: placebo hver 3. uke (Q3W) + paclitaxel ukentlig + carboplatin (ukentlig/Q3W) Etterfulgt av neoadjuvant behandling før kirurgi i 4 sykluser* med: placebo Q3W + (doxorubicin eller epirubicin) + cyclophosphamide Q3W Etterfulgt av adjuvant behandling etter operasjon i 9 sykluser med: placebo Q3W. *Hver syklus er 21 dager	1. Patologisk komplett respons (pCR) 2. Hendelsesfri overlevelse	NCT03036488 KEYNOTE-522 Fase III-studie	September 2025 Publikasjon av foreløpige resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for en rekke andre indikasjoner (for status se NyeMetoder) Minst en annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_037)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-9).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Draft agenda for CHMP written procedure 16-19 August 2021. European Medicines Agency. 16. August 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-16-19-august-2021-meeting-written-procedure_en.pdf
2. Pembrolizumab: Specialist Pharmacy Service. [hentet: 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
3. Brystkreft. Kreftregisteret. [oppdatert 21. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>
4. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-2945
5. Trippel-negativ brystkreft. Brystkreftforeningen. [hentet: 07. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>
6. 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
7. Ali MA, Aiman W, Shah SS, Hussain M, Kashyap R. [Efficacy and safety of pembrolizumab based therapies in triple-negative breast cancer: A systematic review of clinical trials](#). Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Jan;157:103197.
8. Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. [Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials](#). Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Mar;159:103223.
9. Miyashita H, Satoi S, Cruz C, Malamud SC. [Neo-adjuvant therapy for triple-negative breast cancer: Insights from a network meta-analysis](#). Breast J. 2020 Sep;26(9):1717-1728.
10. Pembrolizumab in combination with chemotherapy for neoadjuvant treatment of triple negative breast cancer (ID1500) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10399). [oppdatert 26. august 2021; lest 01. september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10399/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	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](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.