

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft hos voksne

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA (3), og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC18

Virkestoffnavn:
pembrolizumab

Handelsnavn: Keytruda

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Merck
Sharp & Dohme B.V. (1,2)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet:

1.4 Tag (merkna)

- Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

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
 Ethiske 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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se 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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Livmorhalsen er den nedre delen av livmoren og forbinder skjede og livmor. Om lag 80 % av tilfellene av livmorhalskreft oppstår i overgangssonen mellom de ulike slimhinnene ytterst i livmorhalskanalen. Den eneste kjente årsaken til livmorhalskreft er infeksjon med humant papillomavirus (HPV). Langvarig infeksjon med kreftfremkallende typer av HPV kan føre til celleforandringer i livmorhalsen, som uoppdaget eller ubehandlet kan utvikle seg til kreft (5). Ved tidlige stadier av livmorhalskreft har man ingen symptomer og celleforandringer oppdages som oftest gjennom nasjonalt screeningprogram. Ved avansert sykdom kan det forekomme symptomer som blødningsforstyrrelser, blødning under eller etter samleie, uvanlig utflod eller underlivssmerter (5,6).

Hvert år får omtrent 350 norske kvinner kreft i livmorhalsen, og rundt 90 kvinner dør av sykdommen. Omkring halvparten av tilfellene rammer kvinner yngre enn 45 år (4,5). Prognosen er knyttet til størrelse og utbredelse av sykdommen ved diagnosetidspunkt. Ifølge tall for perioden 2015-2019 er 5-års total overlevelse 82 % (5). Over 95 % av kvinner i tidlige stadier av sykdommen helbredes med dagens behandlinger. Eventuelle tilbakefall kommer som regel innen tre år etter behandling, og ved kreftspredning til andre organer er prognosen betydelig dårligere med kun en av fem kvinner fortsatt i livet etter fem år eller mer (5).

Metoden omfatter behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft, og det vil antagelig være mindre enn 50 pasienter årlig som er aktuelle for slik behandling i Norge.

Dagens behandling

Livmorhalskreft forebygges hovedsakelig med vaksiner mot HPV-virus og regelmessig prøve fra livmorhalsen i Livmorhalsprogrammet (5). Nasjonale behandlingslinjer for gynekologisk kreft, inkludert livmorhalskreft, oppdatert i 2021 foreligger (6). I omkring halvparten av tilfellene er kreftsvulsten begrenset til livmorhalsen (stadium I), og konisering (fjerning av deler av livmortappen) eventuelt radiokjemoterapi anbefales. Ved mer utviklede kreftsvulster, men ingen spredning, anbefales operasjon med fjerning av livmor og lymfeknuter i området.

Stråling kombinert med kjemoterapi anbefales ved metastaser. Ved residiv eller gjenværende sykdom vil videre behandling variere avhengig av stadium og tidligere behandling. Kirurgi, kjemoterapi eller stråling kan være aktuelt, samt bevacizumab, et monoklonalt antistoff, kombinert med platinumbasert kjemoterapi (5).

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 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 (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av flere ulike former for kreft, blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner, se preparatomtalen til Keytruda (7).

Mulig indikasjon

Extension of indication to include a new indication for Keytruda, in combination with chemotherapy, with or without bevacizumab, for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults (2)

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 randomisert, placebokontrollert klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Kvinner over 18 år med vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft. Estimert n=600	Pembrolizumab + kjemoterapi med eller uten bevacizumab	Placebo + kjemoterapi med eller uten bevacizumab	Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT03635567 Fase III	Estimert avsluttet november 2022
Kvinner over 18 år med lokalavansert livmorhalskreft Estimert n=980	Pembrolizumab + kjemoradioterapi	Placebo + kjemoradioterapi	Progresjonsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT04221945 Fase III	Estimert avsluttet desember 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	<ul style="list-style-type: none"> - En annen behandlingsmetode som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2015_019, ID2018_107) - Virkestoffet er foreslått til nasjonal metodevurdering for flere andre indikasjoner (for status se Nye Metoder; pembrolizumab)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (8) - Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (9)
Metodevarsel	<ul style="list-style-type: none"> - Det foreligger minst et relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

1. Pembrolizumab: Keytruda Recurrent or metastatic, PD-L1 positive cervical cancer [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021; lest 23. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
2. CHMP agenda of the 8-11 November 2021 meeting, EMA, EMEA/H/C/003820/II/0117. [publisert 08.11.2021; lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/chmp/chmp-agendas-minutes-highlights#agendas-section>
3. FDA approves pembrolizumab combination for the first-line treatment of cervical cancer [nettdokument]. FDA. [publisert 13.10.2021; lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-combination-first-line-treatment-cervical-cancer>
4. [Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway](#), Rapport Cancer in Norway 2019, Kreftregisteret, ISSN: 0806-3621.
5. Livmorhalskreft, Norsk Elektronisk Legehåndbok. [sist revidert 15.09.2021; lest 08.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://legehåndboka.no/handboken/kliniske-kapitler/gynekologi/tilstander-og-sykdommer/svulster-og-dysplasi/livmorhalskreft>
6. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2021. IS-3005.
7. Preparatomtale: Keytruda, Statens Legemiddelverk [lest 03.12.2021]. Tilgjengelig fra: [Keytruda, INN-pembrolizumab \(europa.eu\)](#)
8. De Felice F, Giudice E, Bolomini G, Distefano MG, Scambia G, Fagotti A, Marchetti C. Pembrolizumab for advanced cervical cancer: safety and efficacy. Expert Rev Anticancer Ther. 2021;21(2):221-228.
9. Pembrolizumab with chemotherapy for treating recurrent, persistent or metastatic cervical cancer (ID3798) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10669). [oppdatert 05. oktober 2020; lest 23. november 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10669/documents>
10. Pembrolizumab in addition to chemotherapy for persistent, recurrent or metastatic cervical cancer – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26907.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.01.2022	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.