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](mailto: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\*: | ID2020\_078 |
| Metodens tittel: | Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XVI  MAGE- OG TARMKREFT - Førstelinjebehandling av pasienter med dMMR eller MSI-H metastatisk eller ikke-resekterbar kolorektal kreft. |

\*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020\_XXX

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Opplysninger om den som gir innspill | |
| Navn | Sylvi Nguyen |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass | MSD (Norge) AS |
| Kontaktinformasjon (e-post / telefon) | Sylvi.nguyen@merck.com / 902 98 309 |

|  |
| --- |
| 3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle) |
| I metodevalget til ID2020\_078 er det foreslått hurtig metodevurdering (CUA). **MSD ønsker å foreslå en forenklet vurdering løp D, andre forenklinger.**  Leveutsiktene for CRC har gjennomgått en stadig forbedring de siste 30 årene. Overlevelse etter fem år er 90 % for pasienter som opereres for lokalisert sykdom, cirka 76 % for pasienter med spredning til lymfeknuter, men kun 13% for pasienter med fjernspredning (Kreftlex).  Fase III-studien (Keynote-177), som ligger til grunn for søknaden om ny indikasjon for Keytruda til metastatisk mismatch-repair deficiency-high (MSI-H) kolorektal kreft (mCRC), viser en signifikant forbedring og dobling av progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons (DoR) for pasienter behandlet med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi. Studien viser også en forbedret bivirkningsprofil sammenlignet med kjemoterapi samt bedret livskvalitet.  MSI-H CRC utrykker 10-100 ganger så mange somatiske mutasjoner som MSI-stabil tumor, og har en høy grad av tumorinfiltrerende lymfocytter noe som henger sammen med immunrespons. MSI-H forekommer i en liten fraksjon av pasienter med mCRC. I årsrapporten for tykk- og endetarmskreft 2019 rapporteres det at færre enn 10 pasienter ble diagnostisert med mCRC MSI-H i 2019. I 2016-2018 var det 8-28 nye pasienter med CRC MSI-H.  Per dags dato foreligger det et unntak for bruk under metodevurdering på pasientgruppenivå for behandling med PD-1 hemmer i andre linje for MSI-H pasienter med metastatisk kolorektal kreft. Et slikt unntak understreker det store behovet denne pasientgruppen har for ny behandling. Ved innføring av Keytruda for tidligere ubehandlet metastatisk og MSI-H kolorektal kreft flyttes behandlingen av immunterapi fra andre linje til første linje og vil omfatte få nye pasienter hvert år. Budsjettkonsekvenser ved innføring av denne indikasjonsutvidelsen vil derfor være begrenset.  Keytruda er et etablert legemiddel som nå har gjennomgått 10 hurtige metodevurderinger og vist god effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved flere tumortyper. En forenklet vurdering vil være vil kunne gi raskere tilgang til ny effektiv og tolerabel behandling til denne pasientgruppen. |

**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 tiltakdet 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.  Beslutningsforum har godkjent ulike indikasjoner i Norge. Per 14.10.2020 er følgende 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 behandling 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.   To ytterligere indikasjoner er ferdigstilt hos Legemiddelverket og skal til Beslutningsforum for nye metoder i løpet av kort tid.   * 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: 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:  Foreløpig indikasjonstekst er: *KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of unresectable or metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) colorectal cancer in adults.* |

|  |
| --- |
| 6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO) |
| Beskriv kortfattet:  I de nasjonale retningslinjene for tykktarm og endetarm (publisert 09/2019) anbefales ulike kombinasjoner av kjemoterapi som førstelinjebehandling for pasienter med tykk- og endetarmskreft. Behandlingene anses som palliativ behandling. Kjemoterapi gitt som infusjonsregimer kombinert med antistoff synes å gi størst regress. Valg av kombinasjonsterapi avhenger av RAS status, pasientens allmenntilstand, toleranse for antistoffbehandling og alder. Det finnes per dags dato ingen nasjonale retningslinjer som beskriver behandling av ubehandlede mCRC pasienter med MSI-H siden dette er den første nye metoden for denne pasientgruppen. |

|  |
| --- |
| 7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO) |
| 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:  Ved en median oppfølgingstid på 32,4 måneder (24,0 - 48,3), viser fase III-studien Keynote-177 en signifikant gevinst i PFS ved behandling med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi med henholdsvis mPFS på 16,5 måneder vs. 8,2 måneder (HR 0,60, 95% KI: 0,45-0,80) respektivt. Studien viser en statistisk signifikant forbedret varighet av respons hos pasienter behandlet med Keytruda sammenlignet med kjemoterapi, der henholdsvis 83% mot 35% fremdeles hadde respons etter 24 måneder.  Behandling med Keytruda viser en forbedret bivirkningsprofil sammenlignet med kjemoterapi. For behandling med Keytruda ble det observert 22% legemiddelrelaterte bivirkninger (grad 3-5), sammenlignet med 66% for pasienter behandlet med kjemoterapi. Resultater fra pasientrapporterte utfall målt gjennom EORTC QLQ-C30 GHS/QoL i Keynote-177 viser forbedrete helserelaterte livskvalitet over tid ved behandling med Keytruda, sammenlignet med kjemoterapi som viser en forverring av helserelaterte livskvalitet over tid. |

|  |
| --- |
| 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: |

|  |
| --- |
| 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:  Metoden omfatter en ny indikasjon for Keytruda. Metoden er under vurdering hos EMA. |

|  |
| --- |
| 10. Andre kommentarer |
| Mikrosatelitt ustabilitet (MSI) er en genetisk tilstand der det forekommer høy grad av mutasjoner in arvematerialet på grunn av tap av DNA reparasjonsproteiner (mismatch repair deficency/dMMR). Fire DNA reparasjonsproteiner jobber vanligvis sammen i par om å reparere slike DNA skader (MLH1/PMS2/MSH2/MSH6). Ved funksjonstap av et eller flere av disse proteinene kan ikke rammeforskyvningsmutasjoner som ofte forekommer i DNA mikrosatelitter av repetitivt DNA, korrigeres effektivt. Dette forårsaker mikrosatelitt ustabilitet (MSI). Tumor med høy grad av mikrosatelitt ustabilitet (MSI-H) uttrykker 10-100 ganger mer neo-antigener enn mikrosatelitt stabile (MSS) svulster og er assosiert med høyt nivå at tumor infiltrerende lymfocytter (TILs) og høyt utrykk av sjekkpunktmolekyler slik som PD-L1 (Llosa, et al. *Cancer Discov*. 2015;5:43-51). Disse tumorene er ofte derfor også mer følsomme for immunterapi. MSI-H er ansett som en prediktiv biomarkør for sjekkpunkthemmere |

|  |
| --- |
| **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:  MSD (Norge) AS markedsfører Keytruda. |