

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi

#### 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) (1, 9).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01X C17  Virkestoffnavn: nivolumab  Handelsnavn: Opdivo  Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske  MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> <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"/> Etske 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 [nyemeter.no](http://nyemeter.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

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (ratio for menn/kvinner er 3,2 basert på tall fra 2014-2018). Sykdommen forekommer svært sjeldent før 45-50 års alder, og gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Flere livsstilsfaktorer og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste. Risiko for utvikling av blærekreft er også dobbelt så høy for førstegrads familiemedlemmer til blærekreftpasienter (3-4).

I 2018 ble 1 516 personer rammet av blærekreft i Norge. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residiv (tilbakefall) og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren til sykdomsgruppens mortalitet. Omtrent halvparten av pasienter med muskelinfiltrerende kreftsykdom (T2b-T4) som har fjernet blæren vil få tilbakefall av sykdommen innen fem år, og for de fleste skjer dette innen to år. 5 års relativ overlevelse er henholdsvis 75,1 % (menn) og 69,0 % (kvinner) for pasienter diagnostisert i 2009-2013. I 2019 døde 329 pasienter av blærekreft (3, 5).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for blærekreft oppdatert i 2021 (3). Radikal cystektomi (fjerning av blæren) er standardbehandling av muskelinfiltrerende blærekreft. Kjemoterapi som ledd i kurativ behandling kan enten gis før cystektomi til operable pasienter (neoadjuvant behandling) eller etter radikal kirurgi (adjuvant behandling) for å bedre overlevelsen:

- Preoperativ neoadjuvant cisplatin-basert kombinasjonsbehandling skal vurderes ved muskelinfiltrerende blærekreft uten påvisbare metastaser, stadium T2-T4a NO/NX M0.
- Pasienter som ikke har fått neoadjuvant kjemoterapi, og som etter cystektomi har pT3 eller høyere og/eller regionale lymfeknutemetastaser bør vurderes for adjuvant cisplatin-basert kombinasjonskjemoterapi (3).

Omtrent 10–15 % av pasienter med muskelinfiltrerende blærekreft har påvisbare metastaser (spredning) ved diagnosetidspunkt. Videre vil omtrent halvparten av cystektomerte pasienter få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som lokale residiv i bekkenet, øvrige med fjernmetastaser. Blærekreft med metastaser er en kjemosensitiv sykdom, og cisplatin er det mest effektive cytostatikum ved behandling av urotelialt karsinom. Ved kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi er kombinasjonen karboplatin/gemcitabin best dokumentert (3).

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes (6).

### Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab (Opdivo) er fra tidligere indisert til behandling av voksne pasienter med ulike krefttyper, blant annet ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom og Hodgkins lymfom. I tillegg er nivolumab indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (blærekreft) hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes (6).

### Mulig indikasjon

Adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon (cystektomi) (2, 9).

### 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 (randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med invasiv kreft i blære og urinveier (blære, urinleder og nyrebekken) med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått cystektomi (estimert N = 700)	Nivolumab (240 mg intravenøst annenhver uke)	Placebo	Primært: sykdomsfri overlevelse (DFS) Sekundære: totaloverlevelse (OS), sykdomsspesifikk overlevelse (DSS), tid til lokal- eller metastatisk-sykdomsprogresjon utenfor nyrer og urinveier (NUTRFS)	<a href="#">NCT02632409</a>  CheckMate 274.  Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie.	Ingen resultater foreligger.  Estimert til å være avsluttet i november 2026.

#### 3.2 Metodevurderinger og -varsel

<b>Metodevurdering</b> - nasjonalt/lokalt -	Vi har identifisert totalt 4 legemidler (5 ulike forslag/ID) for behandling av blærekreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert i <a href="#">NyeMetoder</a> ; ingen av disse er til adjuvant behandling av blærekreft.
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

## 4. Referanser

- (1) Nivolumab. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 6 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) European Medicines Agency Validates Bristol Myers Squibb's Application for Opdivo (nivolumab) as Adjuvant Treatment for Patients with Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. Bristol Myers Squibb. [oppdatert 29 mars 2021]. Tilgjengelig fra: <https://news.bms.com/news/details/2021/European-Medicines-Agency-Validates-Bristol-Myers-Squibbs-Application-for-Opdivo-nivolumab-as-Adjuvant-Treatment-for-Patients-with-Muscle-Invasive-Urothelial-Carcinoma/default.aspx>
- (3) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og g oppfølging av blære- og urotelkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 14 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blarekreft-handlingsprogram>
- (4) Hurtig metodevurdering. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. Statens legemiddelverk. [publisert 19 februar 2018]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab\\_urotelial%20cancer%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_urotelial%20cancer%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
- (5) Blærekreft. Krefregisteret. [hentet 15 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>
- (6) Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. [oppdatert 17 mars 2021]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
- (7) Nivolumab for treating resected high-risk invasive urothelial cancer [ID2694]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 16 februar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10742/documents>
- (8) Nivolumab for high risk invasive urothelial carcinoma - adjuvant. National Institute for Health Research. [oppdatert august 2019]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-for-high-risk-invasive-urothelial-carcinoma-adjuvant/>
- (9) Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 19-22 April 2021, European Medicines Agency [oppdatert 19. April 2021]. Tilgjengelig fra: [Publication\\_Agenda CHMP 19-22 April 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/publication_agenda_chmp_19-22_april_2021_en.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
14.05.2021	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](https://www.legemiddelverk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.