

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (ESCC)

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).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC17/L01XC11

Virkestoffnavn:
nivolumab/ipilimumab

Handelsnavn:
Opdivo/Yervoy

Legemiddelform:
konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Bristol-Myers Squibb (1)

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; Mage- og tarmkreft

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
Kommentar:

Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 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 nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler 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

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med i underkant av 300 nye tilfeller diagnostisert hvert år (2). Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (ESCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom (AC), som utgår fra kjertelvev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol (3), og insidensen har vært synkende de senere årene (2). Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals (ØNH)-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet er prognosen dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable (2). Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017, med noe bedre overlevelse for menn. Gjennomsnittsalder ved diagnostetidspunkt er rundt 70 år, og tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen (2, 3). I en tidligere metodevurdering har det blitt estimert at omtrent 20 pasienter har ESCC i avansert stadium (metastatisk og utbredt sykdom) ved diagnostetidspunkt hvert år i Norge (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (3). Disse påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt.

- Førstelinjebehandling:

- Som hovedregel bør et tostoffs regime med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin, irinotekan eller et taksan vurderes.
- Trippelregimer kan vurderes til yngre pasienter i god allmenntilstand (ECOG 0-1) (3).

Virkningsmekanisme

Metoden går ut på å kombinere nivolumab og ipilimumab, to humane monoklonale antistoffer:

- Nivolumab er en PD-1 (programmert celledød-1)-hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller (5).
- Ipilimumab er en CTLA4 (cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4)-hemmer som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller. Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (6).

Kombinert nivolumab- (anti-PD-1) og ipilimumab- (anti-CTLA-4)-mediert hemming resulterer i forbedret antitumorrespons (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Andre godkjente indikasjoner for kombinasjonsbehandling med nivolumab og ipilimumab er melanom, nyrecellekarsinom, ikke-småcellet lungekreft, malignt pleuralt mesoteliom og dMMR eller MSI-H kolorektalkreft.

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab og ipilimumab se preparatomtalen til Opdivo (5) og Yervoy (6).

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC) (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:

¹ ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie [randomisert, kontrollert studie (RCT)].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk ESCC som ikke er tidligere behandlet (n = 970)	Nivolumab + ipilimumab eller nivolumab + cisplatin + fluorouracil	Cisplatin + fluorouracil	<u>Primære:</u> totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære:</u> Inkluderer objektiv responsrate (ORR)	NCT03143153 CheckMate 648 Randomisert, åpen fase III-studie.	Resultater for primære utfallsmål foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Per 1. september 2021 er tre metoder (to legemidler) registrert i Nye metoder for behandling av spiserørskreft (ID2020_026 (nivolumab), ID2019_063 og ID2021_030). - Per 1. september 2021 er nivolumab registrert 25 ganger i Nye metoder alene eller i kombinasjon med et annet legemiddel. Ipilimumab er registrert åtte ganger, en gang som monoterapi, ellers i kombinasjon med nivolumab.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (7).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 8).

4. Referanser

- (1) Nivolumab. Specialist Pharmacy Service. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) Cancer in Norway 2019. Krefregisteret. [publisert oktober 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf
- (3) Spiserørskreft – handlingsprogram. Helsedirektoratet. [oppdatert 7 februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserorskreft-handlingsprogram>
- (4) Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 12 februar 2021]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_026_Nivolumab_Opdivo_spiser%C3%B8rskreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf
- (5) Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (6) Preparatomtale Yervoy. Statens legemiddelverk. [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf
- (7) Nivolumab with ipilimumab for untreated unresectable metastatic oesophageal squamous cell carcinoma [ID1629]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). [hentet 13 september 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10576>
- (8) Nivolumab in combination with ipilimumab for oesophageal squamous cell carcinoma – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. [publisert april 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-in-combination-with-ipilimumab-for-oesophageal-squamous-cell-carcinoma-first-line/>

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.