



Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av inoperabel eller metastatisk blærekreft (urotelkarsinom)

Kategori: Legemiddel

Bruksområde og fagområde: Spesialisthelsetjenesten; Kreft; Nyre og urinveier

Generisk navn: nivolumab

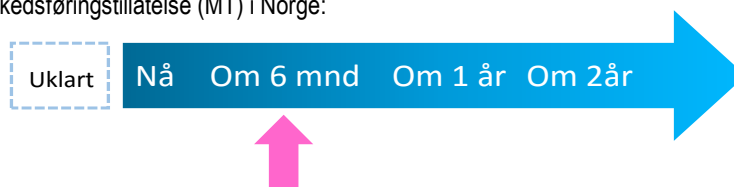
Produsentnavn: Opdivo

Produsent: Bristol-Myer Squibb

Søkestermer/synonymer: nivolumab; Opdivo; BMS-936558; MDX-1106; ONO-4538; **Urethral Neoplasms**; Urinary Bladder Neoplasms; blærekreft; kreft i -urinblære, -urinleder, urinrør

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden har foreløpig ikke MT i Europa for denne indikasjonen, men MT for virkestoffet (nivolumab) foreligger for malignt melanom, lungekreft (NSCLC) og nyrekreft. Det ble i august søkt indikasjonsutvidelse for urotelial karsinom i Europa (1). Virkestoffet er under utprøving også for andre indikasjoner.

Forventet finansieringsordning

- | | |
|------------------|-------------------------------------|
| Sykehus | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Blå resept | <input type="checkbox"/> |
| Egenfinansiering | <input type="checkbox"/> |
| Usikkert | <input type="checkbox"/> |

Beskrivelse av den nye metoden

Nivolumab er et humant monoklonalt antistoff som binder til overflatereseptoren programmed cell death-1 (PD1) på T-celler. Flere typer kreftceller produserer PD1-ligand som nedregulerer immunforsvaret via binding til PD1. Nivolumab er antatt å gi forsterket T-cellemediert immunrespons lokalt i kreftsvulsten ved å blokkere PD1-L evne til å binde til PD1. Behandlingen gis intravenøst. Antatt indikasjonsutvidelse er behandling av pasienter med inoperabel lokalt avansert eller metastatisk urotelial karsinom etter manglende effekt med platinabasert kjemoterapi.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Uroteliale karsinomer i blæren er de vanligste svulstene i urinveiene. Den histologiske klassifikasjon baseres på svulstcellenes grad av atypi som igjen bidrar til vevsmønsterets arkitektur og organisasjon. Ca. 95% av blæresvulstene er overgangsepitelkarsinom. De øvrige svulstene utgjøres av adeno- og plateepitelkarsinom, enten som rene slike karsinomer eller som blandingssvulster sammen med overgangsepitelkarsinom. Hvert år meldes mer enn 1300 nye tilfeller av kreft i blære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene er lokalisert til blæren. Insidenstillene viser noe geografisk variasjon. Forholdet mellom menn og kvinner er ca. 3:1. Denne kreftformen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder. Ved utgangen av 2009 levde 10 724 personer i Norge med diagnosen blærekreft (prevalens). Nærmere 60 % av disse (6308) hadde hatt diagnosen i mer enn 5 år, og 34 % (3687) hadde levd med sykdommen lengre enn 10 år. For flertallet av pasientene er derfor dette en sykdom med forholdsvis lange utsikter, som bl.a. medfører et langsiktig kontrollopplegg for mange av pasientene.

Prognosen avhenger av histologisk type (differensieringsgrad) og grad av infiltrerende vekst. Ca. 75-85 % av pasientene presenterer seg med svulster som er begrenset til mucosa (stadium Ta-Tis) eller til submucosa (stadium T1). Det er i denne gruppen man finner de fleste langtidsoverlevende. Hos de resterende 15-25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (muscularis propria) (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt alvorligere sykdom, som selv etter omfattende behandling, bidrar mest til

sykdomsgruppens mortalitet. Mange vil få gjentatte tilbakefall (residiver) av sine svulster. Ca. 20 % av pasientene dør av kreftsykdommen (2).

Dagens tilbud

Dagens tilbud er avhengig av histologi og stadielinndeling. Kirurgi med (transurethral reseksjon, TUR) er primærprosedyre ved alle blæresvulster. Størrelse av tumor og spredning (TNM-klassifisering) og graderingen, sammen med pasientens alder, allmenntilstand og evt. kompliserende lidelser danner grunnlaget for valg av videre behandling. For pasienter som har respondert på førstelinjebehandling med tilbakefall (residiv) etter 12 måneder eller senere, er ny kjemoterapi anført som en aktuell strategi. Annenlinje kjemoterapi kan vurderes med vinflunin, gemcitabin, evt. gemcitabin/paclitaxel hos pasienter med god "performance status". Flere substanser er forsøkt, og gemcitabin evt. kombinert med paclitaxel ser ut til å være den mest fordelaktige substans, også i annenlinjebehandlingen. Vinflunin er imidlertid et nyere preparat med dokumentert effekt anvendt som annenlinjeparat ved terapivikt på cisplatinbaserte regimer (2). Det er forventet flere nye preparater for denne pasientgruppen.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

- Nivolumab har ikke tidligere vært vurdert i Norge for denne indikasjonen, men er registrert i Nye metoder for flere andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2014_036](#), [ID2015_006](#), [ID2015_0036](#), [ID2015_047](#), [ID2016_030](#)).
- Vi har identifisert et utenlandsk metodevarsel for metoden fra 2016 (3)

Kliniske studier

Den antatt viktigste studien for å vurdere metoden nå(1) er fase II-studien NCT02387996. Andre pågående studier er blant annet en annen fase II-studie og en randomisert kontrollert fase III-studie (se tabell nedenfor). Vi kjenner ikke til fagfellevurderte publikasjoner av resultater.

Populasjon (N= antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Voksne pasienter med metastatisk eller inoperabel overgangsepitelkarsinom i urinveiene (N= 242)	nivolumab	Ingen kontrollgruppe	Primær: ORR Sekundær: PFS og OS	NCT02387996	Oktober 2017 Data foreligger
Pasienter avansert eller metastatisk karsinom blant flere typer karsinomer inkludert blærekreft.	Nivolumab i kombinasjon med Ipilimumab	nivolumab	Primær: ORR Sekundær: AE, PFS og OS	NCT01928394	Desember 2018
Pasienter med invasiv urotelial karsinom med høy risiko for tilbakefall etter operasjon (N=640)	nivolumab	placebo	Primær: DFS Sekundær: NUTRF, DSS og OS	NCT02632409	Oktober 2020

DFS = Disease free survival, PFS = Progression Free Survival, ORR = Objective Response Rate, OS = Overall Survival; AE = Adverse Events *ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter er relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

Hva slags metodevurdering er aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Hovedkilder til informasjon

- 1) Specialist Pharmacy Service, UK [Nivolumab/Opdivo · Metastatic and/or unresectable bladder cancer - second-line](#) (oppdatert nov 2016)
- 2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft](#) (2013)
- 3) The National Horizon Scanning and Intelligence Centre, UK [Nivolumab \(Opdivo\) for metastatic or unresectable urothelial bladder cancer – second line](#) (Jan 2016)

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel	Norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering (3) mars 2016
Siste oppdatering	01.12.2016