



Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Type metode: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft;Nyrer og urinveier

Generisk navn: Ipilimumab og nivolumab

Handelsnavn: Yervoy og Opdivo

MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (begge legemidler)

Synonymer virkestoff: Ipilimumab: MDX-010; MDX-101; MDX-CTLA-4; anti-CTLA-4 MAb; BMS734016

Nivolumab: BMS-936558; MDX-1106; ONO-4538

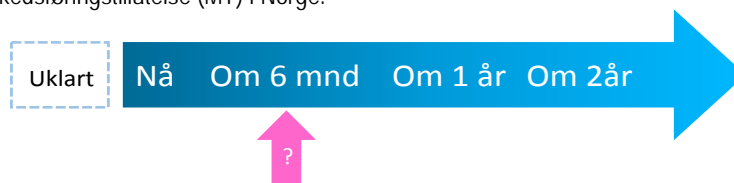
Synonymer indikasjon: Engelsek:Renal Cell Carcinoma; Nephroid Carcinoma; Renal Cell Adenocarcinoma; Renal Cell Cancer; Hypernephroma; Grawitz

Tumor; Hypernephroid Carcinoma; Clear Cell Renal Carcinoma; Collecting Duct Carcinoma; RCC, mRCC

Norsk: Nyrecellekarsinom; Karsinom i nyrenes samlør

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



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)

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

Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse for både nivolumab og ipilimumab: førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom: nivolumab + ipilimumab gitt intravenøst hver 3. uke de fire første syklusene, deretter nivolumab hver 2. uke frem til progresjon eller intoleranse.

Nivolumab er en PD-1 hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller, mens ipilimumab er en CTLA4-inhibitor 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 (1,2, 3). Nivolumab er fra tidligere indisert ved behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling, samt ikke-småcellet lungekreft, klassisk hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals og urotelialt karsinom. Ipilimumab og nivolumab (som monoterapi eller i kombinasjon) er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge får ca 500 personer diagnosen nyrecellekarsinom (eng. renal cell carcinoma, RCC) årlig, dette utgjør ca 80-90 % av alle maligne nyresvulster. De to best dokumenterte risikofaktorene er tobakk og overvekt. De aller fleste tilfellene er sporadiske, men pasienter med langtkommet nyresykdom har økt forekomst av RCC. 5 års overlevelse ved stadium 3b/c svulster er 39-68 %, mens den er 0-20 % ved stadium 4. (4).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2015 (4). Som førstelinjes behandling for pasienter som har RCC i stadium III eller IV hvor det ikke er grunnlag for kurativ kirurgi eller stråleterapi anbefales en tyrosinkinasehemmer: sunitinib (50mg x1), alternativt pazopanib (800 mg x 1) ved kontraindikasjoner eller intolerable bivirkninger (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurdering om både nivolumab og ipilimumab, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015_053](#), [ID2014_029](#), [ID2014_036](#), [ID2015_006](#) og [ID2015_021](#), [ID2015_047](#) og [ID2017_012](#), [ID2016_030](#), [ID2016_092](#), [ID2016_095](#), [ID2017_022](#), [ID2017_040](#), [ID2017_092](#), [ID2017_105](#))

Det finnes flere norske igangsatte eller ferdigstilte metodevurderinger om andre virkestoff til behandling av RCC (se Nye metoder [ID2015_046](#), [ID2017_045](#), [ID2017_072](#), [ID2017_079](#), [ID2017_081](#) og [ID2017_096](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifiserte metodevurderinger.

Det foreligger en Cochrane oversikt oppdatert i 2017 over relevante studier for nyrecellekarsinom (5). Oversikten omfatter ikke resultater fra den mest relevante studien for indikasjonen.

Metodevarsler

Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (6)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Tidligere ubehandlede pasienter med klarcellet, avansert eller metastatisk RCC, hvor det ikke er grunnlag for kurativ kirurgi eller stråleterapi (N=1407)	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg I.V. hver 3. uker i 4 sykluser, deretter nivolumab 3 mg/kg hver 2 uke frem til progresjon eller toksitet	Sunitinib 50 mg x 1 i 4 uker, deretter 2 uker pause og etterfølgende behandlingsrunder frem til progresjon eller toksitet	Progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS) og Objektiv resposnsrate (ORR)	NCT02231749 Fase 3 (Andre studienumre: CA209-214 (CheckMate 214), 2014-001750-42 og JPRN-JapicCTI-152852)	Primær analyse var 26 juni 2017 Planlagt pågående frem til september 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Kommentar fra FHI: Ved oppdatering av behandlingsretningslinjer for RCC eller prisforhandlinger knyttet til virkestoffene kan det være aktuelt med en fullstendig metodevurdering.

Hovedkilder til informasjon

1. Pressemelding: *European Medicines Agency Validates Bristol-Myers Squibb's Type II Variation Application for Opdivo (nivolumab) Plus Yervoy (ipilimumab) in Intermediate- and Poor-Risk Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma.* Hentet 13. desember 2017, fra: <https://news.bms.com/press-release/bmy/european-medicines-agency-validates-bristol-myers-squibbs-type-ii-variation-applic>
2. Preparatortale Opdivo (nivolumab) : http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

3. Preparateomtale Yervoy (ipilimumab) : [http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
4. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)*. (2015). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 08. desember 2017, fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-nyrecellekreft>
5. Unverzagt S, et al. (2017). Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. (5), CD011673.
6. *Nivolumab (Opdivo) and ipilimumab (Yervoy) for advanced or metastatic renal cell carcinoma – first line*. (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Hentet 08. desember 2017, fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-opdivo-and-ipilimumab-yervoy-for-advanced-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-first-line/>

Dato for første publisering 25.01.2018
Siste oppdatering 25.01.2018

Om metodevarslingsfunksjonen

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslingsfunksjonen. Metodevarslingsfunksjonen skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. Statens legemiddelverk har ansvar for informasjonen gitt i metodevarsler om legemidler. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).