

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR* eller MSI-H** metastatisk kolorektalkreft (CRC)

*mismatch repair deficient, ** microsatellite instability high

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonstvidelse og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1)(2).

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 (3),
(4)

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
 Juridiske konsekvenser
 Etske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Kommentar:

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.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kolorektalkreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformer i Norge og på verdensbasis. Det ble registrert mer enn 4 428 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2018 (10), og det er dermed den nest hyppigste kreftdiagnosen blant menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft). Antall tilfeller av tykktarmskreft har vært økende de siste årene. Sykdommen inntreffer sjeldent før 40-50 årsalderen. Rundt 85 % av tilfellene oppstår etter 60-års alder. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 10-20 %. Om lag 3-5 % av pasienter med metastatisk CRC har en såkalt mikrosatelitt instabil (MSI) tumor på grunn av svikt i reparasjonsgenet (dMMR) (4).

Dagens behandling

Behandlingsanbefalinger for tykk- og endetarmskreft er gitt i nasjonale retningslinjer, sist oppdatert i 2019. Testing på MSI, enten ved PCR metodikk eller ved immunhistokjemi av «mismatch repair» (MMR) enzymer, antas å ha betydning for terapivalg i nær fremtid og bør utføres (5).

5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin eller irinotekan er førstelinjes behandlingsalternativ hos de fleste pasienter. I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI. 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX). Monoterapi med 5-FU/kalsiumfolinat eller kapecitabin gis oftest til biologisk eldre pasienter og pasienter som ikke vil forventes å tåle en mer toksisk kombinasjonsbehandling. Bevacizumab eller EGFR-hemmer kan også være aktuelt (5).

Generelt anbefales at man ved progresjon på irinotekanholdig kombinasjonsbehandling kan skifte til oksaliplatinholdig kombinasjonsbehandling, og vice versa, i annen linje. Det anbefales ikke å fortsette med bevacizumab eller EGFR-hemmer ved progresjon. Ved progresjon på monoterapi med 5-FU/kapecitabin kan kombinasjonsbehandling vurderes i annen linje. Pasienter kan være aktuelle for tredje linjes behandling med EGFR-hemmer enten med eller uten irinotekan (5).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (6).

Ipilimumab er et rekombinant, humant IgG₁, monoklonalt antistoff rettet mot T-cellereseptoren cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) som er en hovedregulator av T-celle-aktivitet. Ipilimumab er en «immune checkpoint inhibitor» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (7).

Tidligere godkjent indikasjon

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (6).
For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for ipilimumab, se preparatomtalen til Yervoy (7).

Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av voksne med dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektalkreft (CRC) (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	<input type="checkbox"/> Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
	<input checked="" type="checkbox"/> Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
Kommentar fra FHI:	

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, ikke-randomisert fase II studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år med histologisk bekreftet residiv eller metastatisk kolorektalkreft med MSI-H og ikke-MSI-H status (Estimert N = 340)	<p>C1: Nivolumab monoterapi 3 mg/kg intravenøst (IV) hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon</p> <p>C2: Nivolumab 3 mg/kg IV + ipilimumab 1 mg/kg IV hver 3. uke i 4 doser etterfulgt av nivolumab 3 mg/kg IV hver 2. uke inntil sykdomsprogresjon, samt ulike doseeskaleringer av disse kombinasjonene</p> <p>C3: Nivolumab IV hver 2. uke + ipilimumab IV hver 6 uke</p> <p>C5: Nivolumab IV hver 2. uke + BMS-986016 hver 2. uke</p> <p>C6: Daratumumab IV hver uke i 1-8 uker, deretter hver 2. uke fra uke 9-24, så hver 4. uke fra uke 25 + nivolumab hver 2. uke fra og med uke 3 og hver 4. uke fra uke 25</p>	Ingen	Objektiv responsrate (ORR) blant alle MSI-H og ikke-MSI-H pasienter i inntil 34 måneder	NCT02060188 , CheckMate 142, (Fase II-studie)	Estimert juli 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Nivolumab (Opdivo) er foreslått til nasjonal vurdering for aktuell indikasjon (for status se NyeMetoder ID2017_022).
---	---

	<ul style="list-style-type: none">- Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_006, ID2016_092, ID2018_104, ID2020_056).- Nivolumab (Opdivo), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014_036, ID2015_047 og ID2017_012, ID2016_095, ID2016_030, ID2016_070, ID2016_075, ID2019_022, ID2017_115, ID2020_026).- Ipilimumab (Yervoy), men med annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2014_029).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8), (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (10).

4. Referanser

- (1) Agenda for the meeting on 09-12 November 2020, CHMP [oppdatert 9. November 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
- (2) FDA grants accelerated approval to ipilimumab for MSI-H or dMMR metastatic colorectal cancer, FDA [oppdatert 11. juli 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-ipilimumab-msi-h-or-dmmr-metastatic-colorectal-cancer>
- (3) Nivolumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 5. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (4) Ipilimumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 23. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ipilimumab/>
- (5) Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm, Helsedirektoratet [oppdatert september 2019]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/produkter/_attachment/inline/4a5fa48e-8d76-4618-98b3-43af5a85b76e:4c4a29f71e7a68ff93a19dd82848f36a49abff81/IS-2849%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20kreft%20i%20tykktarm%20og%20endetarm.pdf
- (6) Preparatomtale: Opdivo, Statens legemiddelverk [23. april 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
- (7) Preparatomtale: Yervoy, Statens legemiddelverk [21. april 2016]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf
- (8) Toh JW, de Souza P, Lim SH, Singh P, Chua W, Ng W, Spring KJ. [The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy](#). Clinical colorectal cancer. 2016;15(4):285-291.
- (9) Wang P.-F., Chen Y., Song S.-Y., Wang T.-J., Ji W.-J., Li S.-W., Liu N., Yan C.-X. [Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: A meta-analysis](#). Frontiers in Pharmacology. 2017;8(OCT):730.
- (10) [Nivolumab \(Opdivo\) + Ipilimumab \(Yervoy\) for metastatic colorectal cancer patients with deficient DNA mismatch repair mechanism \(dMMR\) or high microsatellite instability \(MSI-H\)](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12638.
- (11) Cancer in Norway 2018. Kreftregisteret. [oppdatert 24 oktober 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
05.01.2021	Endret dokumentasjonsgrunnlag.
DD.MM.AAAA	Endret status for metoden