

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) som førstelinjebehandling av avansert ventrikkcelkreft i kombinasjon med kjemoterapi.

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	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01CX17 Virkestoffnavn: Nivolumab Handelsnavn: Opdivo Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☒ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ 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 metodevarslings. Metodevarslings 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

Ventrikkelfrekst er ondartet svulst i magesekken. Typen adenokarsinom representerer 95 % av all kreft i magesekken, mens resten fordeles mellom lymfomer, gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og andre sjeldne former. I 2019 ble det registrert 440 tilfeller av magesekkreft i Norge, 279 var menn og 161 var kvinner. Antallet er avtagende. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 75 år. Røyking og kronisk infeksjon med bakterien *Helicobacter Pylori* øker risikoen for ventrikkelfrekst (2). Spesifikke symptomer mangler tidlig i forløpet av sykdommen. Ventrikkelveggen har stor bevegelighet, og svulstene kan bli store før de gir plager. Tidlige symptomer er dyspepsi, og vanlige symptomer er tretthet, anemi, appetittløshet, tidlig metthet, oppkast, smerter som ikke lindres ved matinntak og lett/moderat vekttao.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelfrekst), sist oppdatert juli 2018 (3). Fordi kreft i magesekken gir få og uspesifikke symptomer, oppdages den dessverre sent. På diagnosetidspunktet har 35 % lymfeknutemetastaser og 40 % har fjernmetastaser. Kirurgi er den eneste behandling som kan gi kurasjon. Krefttypen er imidlertid ofte avansert ved diagnosetidspunktet, da 75 % av pasientene har lymfeknutemetastaser eller fjernmetastaser. Mulighetene for kurativ kirurgi er dermed begrensede og kjemo-/stråleterapi kan være aktuelt. Ved lokalisert sykdom kan radikal kirurgi være kurativt rettet.

Andelen pasienter som tilbys operasjon er ca. 70 %, og av disse vil halvparten være potensielt kurable. Av de som behandles kirurgisk tilbys pasienten cytostatika både pre- (neoadjuvant) og postoperativt (adjuvant). Dette er standard behandling i Norge og gis i form av såkalt ECX (epirubicin, cisplatin og kapecitabin)- eller EOX (epirubicin, oksaliplatin og kapecitabin)-kur. For pasienter med operabel ventrikkelfrekst i stadium II–III, som er under 75 år og i god allmenntilstand anbefales neoadjuvant og adjuvant kjemoterapibehandling med ECX, alternativt EOX.

Avansert ventrikkelfrekst med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er palliativ. Mange pasienter kan få stabilisering av sykdommen, god lindring av plager, forlenget sykdomsfri periode og forlenget levetid. Det er ikke definert noe standard kjemoterapi regime i palliativ fase, men pasienter i god allmenntilstand bør informeres om mulighet for kjemoterapi. For yngre pasienter med god allmenntilstand anbefales EOX eller ECX regimet. For eldre pasienter (>70–75 år), eller pasienter med redusert allmenntilstand foreslås ELF (etoposid, 5-FU, kalsiumfolinat).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med 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. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (4)

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) som førstelinjebehandling av avansert ventrikkelfrekst i kombinasjon med kjemoterapi.

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:

Effekt virker å utøves ved at legemidlet bindes til PD-1 på T-celler. Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx som companion diagnostics ved nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved *ikke-småcellet lungekreft*. FHI har tidligere laget [metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom](#).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år som har ventrikkeltkreft eller kreft i den gastroøsofageale overgangen som ikke kan behandles kirurgisk og som enten er avansert eller har progrediert (Estimert N = 2 032)	- Nivolumab (spesifikke doser på utvalgte dager) og enten XELOX (oksaliplatin + kapecitabin) eller FOLOX (oksaliplatin + leukovorin + fluorouracil) - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i 4 behandlingsrunder, deretter nivolumab monoterapi (begge med spesifikke doser på utvalgte dager)	- XELOX (oksaliplatin + kapecitabin) eller FOLOX (oksaliplatin + leukovorin (folsyre)+ fluorouracil)	Primære utfallsmål: Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02872116 , CheckMate 649 (Fase III-studie)	Estimert avsluttet oktober 2022 Estimert primæranalyse mai 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder). - Det foreligger minst én ferdigstilt metodevurdering for indikasjonen, men med en annen metode (ID2013_017).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Oncolex, kreft i magesekken (hentet 25.01.2021). Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/KreftlexHome/Magesekkreft>
3. Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft), Helsedirektoratet, Juli 2018 (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20\(ventrikkeltkreft\)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/131381dd-0319-4a84-9370-9434f00a69fb:78f40a84df0f8468d489da0b49ba232746b86ef5/Kreft%20i%20magesekken%20\(ventrikkeltkreft\)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkeltkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/131381dd-0319-4a84-9370-9434f00a69fb:78f40a84df0f8468d489da0b49ba232746b86ef5/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkeltkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf)
4. Felleskatalogen, Nivolumab – Opdivo SPC (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110>
5. Nivolumab in combination with chemotherapy for untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ID1465) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10352). [oppdatert 23. november 2020; lest 17. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10352/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden