

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01X C17

Virkestoffnavn: nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

Legemiddelform:
konsentrat til infusjons-
væske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Bristol-Myers Squibb

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;
Kreft i nyrer, urinveier og
mannlige kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar: Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte vurdering.

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: Metoden påvirker nasjonale behandlingsretningslinjer (2).

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

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5-års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 %. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5-års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, om lag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder.

I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret (2,3).

Dagens behandling

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)» fra Helsedirektoratet fra 2015 (2). Handlingsprogrammet er ifølge konsulterte kliniske eksperter ikke oppdatert med hensyn til dagens praksis.

Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse, og pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Medikamentell behandling av metastatisk og avansert nyrekreft har gjennomgått en stor utvikling de seneste årene og det finnes nå flere systemiske behandlinger tilgjengelig på markedet, både som monoterapi og ulike kombinasjonsbehandlinger. Behandlingsvalg avhenger primært av hvilken prognosegruppe den enkelte pasient tilhører, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier), men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene for terapiområdet.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert/metastatisk RCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus. I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib indikasjon til bruk i førstelinje. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (4). Tilsvarende gjelder at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib nylig er besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av avansert nyrecellekarsinom (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).

Kabozantinib hemmer flere reseptortyrosinkinaser involvert i tumorvekst og nydannelse av blodkar (angiogenese), patologisk beinremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib er identifisert som en hemmer av hepatocyttevekstfaktorreseptorprotein (MET-reseptorene) og vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser (inkludert GAS6-reseptoren [AXL], RET, ROS1), samt en rekke andre reseptorer (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab (Opdivo) er indisert til en rekke ulike indikasjoner (6). Følgende indikasjoner vurderes som relevante og er relatert til nyrecellekarsinom (RCC):
- som monoterapi til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne.

	- i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediaær/høy risiko.
Mulig indikasjon	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen omfatter bruk av nivolumab i kombinasjon med kabozantinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom, dvs. hos tidligere ubehandlede voksne pasienter (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 en pivotal klinisk studie, som oppsummert under. Studien er en randomisert, åpen, fase III studie som sammenlikner kombinasjonen kabozantinib/nivolumab versus sunitinib. Opprinnelig var det også en tredje studiearm som inkluderte trippelkombinasjonen kabozantinib/ipilimumab/nivolumab, men inklusjon til denne ble avbrutt (ved protokollending), ifølge opplysninger på ClinicalTrials.gov.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥ 18 år med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) (klarcellet) som ikke tidligere er behandlet (n=638)	Kabozantinib (Cabometyx) + nivolumab (Opdivo)	Sunitinib (Sutent)	Primært utfallsmål er progresjonsfri overlevelse (PFS). Sekundære utfallsmål er totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR), i tillegg til sikkerhet/bivirkninger.	NCT03141177, EudraCTnr 2017-000759-20, CheckMate 9ER (CA2099ER), Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet mai 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden er en av flere nye metoder til behandling av nyrecellekarsinom (RCC), og har tidligere vært gjennom nasjonale metodevurderinger med indikasjonen RCC. Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2015_047, ID2017_012 og ID2018_006).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8-11). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (12).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,13).

4. Referanser

1. Nivolumab: Opdivo - Metastatic renal cell carcinoma - first-line in combination with cabozantinib. Specialist Pharmacy Service, SPS. (05.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2364). (2015). Oslo: Helsedirektoratet. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/nyrecellekreft-handlingsprogram>
3. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma. (2020). Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
4. Kabozantinib (Cabometyx) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (17.06.2019). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>
5. Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. (31.08.2020). Nye Metoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>
6. Preparatomtale Opdivo (nivolumab). Statens legemiddelverk. Hentet 07.10.2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
7. Preparatomtale Cabometyx (kabozantinib). Statens legemiddelverk. Hentet 05.10.2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf
8. Wiecek W, Karcher H. Nivolumab versus cabozantinib: Comparing overall survival in metastatic renal cell carcinoma. PLoS ONE. 2016;11(6):e0155389. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e03128b0853de2937c9f8520ba528bf00c093a7a>
9. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, Goldberg H, Boorjian SA, Leibovich B, Kulkarni GS, Shah PS, Bjarnason GA, Heng D, Satkunasivam R, Finelli A. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. European urology. 2018;74(3):309-321. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/57097cac2dccd7aa60b9f42958dcca3c1afd4b9b>
10. Hale P, Hahn AW, Rathi N, Pal SK, Haaland B, Agarwal N. Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis. Journal of geriatric oncology. 2019;10(1):149-154. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/c9796e5064fd47eba012f6e4fdf0d343731acb95>
11. Cao G, Wu X, Wang Z, Tian X, Zhang C, Wu X, Zhang H, Jing G, Yan T. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. BMJ open. 2020;10(8):e034626. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/ea6ecdbbc9bcca63d778110c8982e82e2de63358>
12. Nivolumab with cabozantinib for untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma (ID1625). London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10643). (18.06.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10643>
13. Nivolumab in combination with cabozantinib for metastatic renal cell carcinoma – first-line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 18319. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/05/18319-Nivcabo-for-mRCC-V1.0-APR2019-NONCONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden