

Nivolumab (Opdivo)

för behandling av avancerat (inoperabelt eller metastaserande) malignt melanom hos patienter som progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF- hämmare (om BRAF-mutation)

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-02-24

Datum för leverans: 2015-05-06

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Regulatorisk information, uppdatering

CHMP har givit positive opinion för indikationen:

"Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults".

Från CHMP:s Summary of opinion:

The benefits obtained with Opdivo are an increase in overall survival over dacarbazine (HR = 0.42; 99.79%CI: 0.25, 0.73; p-value < 0.0001) in patients with advanced (unresectable or metastatic) melanoma in **adults who have not received prior therapy** and an improvement in overall response rate for nivolumab compared to investigator's choice of treatment (31.7% versus 10.6%, respectively) in **adults who had received previous therapy**.

Observera att denna rapport fokuserar på effekten hos patienter som progredierat efter behandling med antingen enbart ipilimumab eller ipilimumab plus BRAF-hämmare (om BRAF-mutation påvisats).

Allmänt om substansen

Nivolumab (Opdivo) är en human monoklonal IgG4-antikropp som binder till PD-1 (Programmed Death) receptorn på T-cellerna. Läkemedlet är utvecklat av det japanska företaget Ono Pharmaceutical i samarbete med det amerikanska Medarex, vilket senare förvärvats av Bristol Myers Squibb, som nu marknadsför preparatet.

Nivolumab har samma verkningsmekanism som pembrolizumab och syftar till att återställa immunsystemets signalväg för att känna igen och söka upp cancerceller genom att selektivt blockera PD1-receptorn. När liganderna på cancercellerna binder till PD-1 på T-cellerna sker en avstängning av T-cellerna. Genom att på detta vis blockera PD-1 receptorn kan de nya substanserna aktivera immunsystemets T-celler så att de angriper tumörceller.

Nivolumab fick ett "accelerated approval" i USA 2014-12-12 för behandling av patienter med metastaserat eller inoperabelt malignt melanom vars sjukdom progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF-hämmare i de fall en BRAF V600-mutation funnits [1]. Rekommenderad dos är 3 mg/kg intravenöst var annan vecka till progression eller oacceptabel toxicitet.

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsgodkännande för Opdivo vid malignt melanom skickades in till EMA i september 2014 och den har beviljats "accelerated assessment". Baserat på detta förväntas ett europeiskt godkännande under senare delen av andra kvartalet 2015. Om man följer FDA blir indikationen patienter vilkas "sjukdom progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF-hämmare, om en BRAF V600-mutation funnits". Men nu finns belägg för att nivolumab även har bra effekt på tidigare obehandlade patienter [2], vilket kan öppna möjligheter för en vidgad indikation. Opdivo är sedan sommaren 2014 också godkänt i Japan.

Kliniskt behov och patientpopulation

I Sverige är malignt melanom den sjätte vanligaste cancerformen hos både män och kvinnor. Mer än 5 procent av alla registrerade tumörer i Sverige utgjordes av invasivt malignt hudmelanom 2011. Samtidigt levde drygt 30 000 personer med sjukdomen. Det är också den typ av cancer som har ökat snabbast. Från början av 2000-talet ökade incidensen med drygt 5 procent per år för både kvinnor och män och incidensutvecklingen är jämn mellan könen. Män har en högre incidens i äldre åldersgrupper medan kvinnor under 50 år har en högre incidens än män. Trots den ökande incidensen så har överlevnaden vid malignt melanom förbättrats de senaste decennierna främst tack vare tidig diagnos. Den femåriga överlevnaden för patienter med avancerat melanom beräknas vara mindre än 20 procent. Varje år drabbas ungefär 3 000 personer i Sverige och orsakar runt 500 dödsfall per år. Av dessa var cirka 200 personer äldre än 75 år [3,4].

Baserat på att det är ca 500 nya fall med stadium IV melanom och ca 50 procent bedöms kunna bli aktuella för nivolumab eller pembrolizumab som andra linjens behandling skulle det kunna bli aktuellt med ca 250 patienter årligen. Skulle indikationen bli tidigare obehandlade patienter ökar antalet potentiella patienter till alla 500 med stadium IV.

Förskrivarkategori

Onkologer.

Rekommenderad behandling idag

Den traditionella behandlingen av malignt melanom är kirurgi följt av histopatologisk undersökning. Tumörens tjocklek har avgörande betydelse för prognosen. Vid behandling av ett "in situ melanom" med en adekvat excisionsmarginal (≥ 5 mm) är melanomet färdigbehandlat. Patienten behandlas på hudklinik alternativt kirurgisk/plastikkirurgisk klinik och kontrolleras enligt vårdprogram. Vid invasivt melanom med lymfkörtelmetastaser sker först lymfkörtelutrymning och sedan behandling vid onkologisk klinik. Vid fjärrmetastasering sker behandling redan från början vid onkologisk klinik.

Strålbehandling kan vara indicerad vid misstanke om kvarvarande tumör vid t.ex. lymfkörtelmetastasering med flera angripna körtlar, hudmetastaser eller operabla hjärnmetastaser. Palliativ strålbehandling kan bli aktuell vid bland annat skelettmastaser med svår smärta.

Vid avancerad sjukdom har standardbehandlingen tidigare varit dakarbacin/temozolomid. Respons ses hos ca 20 procent av patienterna [4]. Under de senaste åren har det kommit flera nya läkemedel på marknaden med nya verkningsmekanismer. För patienter med BRAF-mutation finns vemurafenib och dabrafenib tillgängligt; indikationen är till vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom. Trametinib, som är en MEK-hämmare är godkänd men ej tillgängligt i Europa. I USA, men ännu ej i Europa, är trametinib godkänt att ges i kombination med BRAF-hämmare. Ytterligare ett alternativ idag är ipilimumab som kan ges oberoende av BRAF-mutation. Nivolumab är, liksom pembrolizumab som också är en PD1-hämmare, godkänd i USA men ännu inte i Europa.

Klinisk effekt

Det amerikanska godkännandet av Opdivo baseras på de objektiva behandlingssvaren och svarens duration vid en interimanalys av de första 120 patienterna med minst 6 månaders uppföljningstid i en öppen, randomiserad fas III-studie omfattande 370 patienter behandlade med antingen nivolumab 3 mg/kg intravenöst varannan vecka (268 patienter) eller kemoterapi efter provarens val, (dakarbazin eller karboplatin och paklitaxel). Patienterna är tidigare behandlade med ipilimumab och en BRAF-hämmare (om BRAF V600-mutation). ”Objective response rate” bedömt enligt RECIST 1.1 av en blindad oberoende kommitté var 32 procent med 4 kompletta remissioner och 34 partiella bland de 120 patienter som fick nivolumab. Studien är ännu bara rapporterad i abstractform [5]. Ett observandum är att antalet patienter i de båda grupperna skiljer sig åt mellan ESMO-abstractet och FDA-sammanfattningen. ”Objective response rate” anges till 32 procent (samma som i FDA redogörelsen) i nivolumabgruppen och 11 procent i kontrollgruppen.

En doseskaleringsstudie (från 0,1 mg/kg till 10 mg/kg) på tidigare förbehandlade (2–5 regimer) patienter med avancerat malignt melanom visade uppmuntrande resultat med en totalöverlevnad på 16,8 månader (median, alla dosnivåer sammantaget) [6]. Aktivitet sågs vid alla dosnivåerna med bäst effekt vid 1 mg/kg och 3 mg/kg medan 10 mg/kg gav något sämre effekt.

Nyligen publicerades en fas III-studie av nivolumab på tidigare obehandlade patienter med avancerat malignt melanom utan BRAF-mutation [2]. Studien omfattade 418 patienter randomiserade till nivolumab (3 mg/kg) intravenöst varannan vecka eller dakarbazin (1000 mg/m²) intravenöst var tredje vecka. Primär endpoint var totalöverlevnad hos alla randomiserade patienter. Efter 1 år levde 72,9 procent av patienterna i nivolumabgruppen jämfört med 42,1 procent i dakarbazingruppen. Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller 4 noterades hos 11,7 procent av patienterna i nivolumabgruppen jämfört med 17,6 procent i dakarbazingruppen.

Kliniska observanda

Biverkningarna av nivolumab förefaller beskedliga. I den amerikanska registreringsstudien var klåda vanligare i nivolumabgruppen än i kemoterapigruppen (16 procent jämfört med 2 procent). Alla andra biverkningar var vanligare i kemoterapigruppen. Den vanligaste biverkningen av nivolumab var hudutslag. Grad 3-4 biverkningar sågs hos mindre än 5 procent av patienterna. De vanligaste var buksmärta, hyponatremi, förhöjda transaminaser och lipas. Bedömningen av biverkningar är emellertid osäker eftersom relativt få patienter ännu behandlats. Baserat på verkningsmekanismen skulle man kunna förvänta sig immunrelaterade biverkningar såsom autoimmuna reaktioner men detta har inte noterats hittills.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Eftersom PD1-hämning förefaller vara en generell mekanism för att angripa tumörer pågår studier av nivolumab vid många tumörformer. Längst i utvecklingen är lungcancer, njurcancer och lymfom. Dessutom pågår en mängd studier där nivolumab kombineras med andra substanser, exempelvis ipilimumab och olika former av kemoterapi. En fas I-studie av nivolumab kombinerat med ipilimumab med lovande resultat har publicerats [7].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera PD-1 hämmare är under tidig utveckling till exempel [pidilizumab](#) (CT-011, Cure Tech). Utveckling av läkemedel som påverkar liganderna för PD-1 receptorn är också under tidig utveckling exempelvis [BMS 936559](#) (Bristol Myers Squibb) och [MPDL3280A](#) (Roche). Bland de substanser som för övrigt finns under utveckling kan nämnas cobimetinib, som är en MEK-hämmare, ansökan inskickad september 2014 i kombination med vemurafenib. Vidare finns ett cancervaccin under utveckling, talimogen laherparepvec, ansökan inskickad i september 2014 (SLL skriver rapport). Pågående i fas III-studier kan nämnas nab-paklitaxel (Abraxane), som redan finns i marknaden med indikationen metastaserande bröstcancer samt metastaserande adenocarcinom i pankreas.

Kostnad

I USA beräknas priset för Opdivo vara 12 500 USD per månad, vilket är i nivå med priset för Keytruda (pembrolizumab) [8].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Godkänd indikationen i USA specificerar, som tidigare nämnts, att patienterna först ska ha provat ipilimumab eller BRAF-hämmare om BRAF V600-mutation finns. PD1-hämmarna innebär att ytterligare en behandlingslinje kommer att finnas tillgänglig.

Uppföljningsmöjligheter

Nationellt har utvecklats en plattform, INCA, som möjliggör uppföljning av nya behandlingar inom cancervården.

Andra marknader

Opdivo godkändes i Japan sommaren 2014 och i USA i december 2014.

Troliga framtida försäljningsargument

Ny behandlingsprincip med effekt på patienter där ingen etablerad terapi finns.

Författare

Curt Peterson, prof. em. Överläkare
Universitetssjukhuset Linköping

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden att redovisa

Referenser

1. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm427807.htm>
2. Robert C et al, Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *New Engl J Med*, Published online November 16, 2014.
3. Cancer i siffror 2013, socialstyrelsen och cancerfonden
<http://www.socialstyrelsen.se/register/halsodataregister/cancerregistret>
4. Nationellt vårdprogram för malignt melanom från 2014. Fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2013-05-07.
<http://www.bing.com/search?q=malignt+melanom+v%C3%A5rdprogram&src=IE-SearchBox&FORM=IE10SRFörskrivarkategori>
5. Weber J et al, A phase 3 randomized open-label study of nivolumab (anti.PD1; BMS-936558; ONO-4538) versus investigator's choice chemotherapy (ICC) in patients with advanced melanoma with prior anti-CTLA-4 therapy. Presented at the 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014, September 26-30, Madrid, Spain.
6. Topalian S et al. Survival, durable tumor remission and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1020-30.
7. Wolchok J D et al, Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med* 2013; 369: 122- 133.
8. <http://www.fiercebiotech.com/story/bristol-myers-pioneering-pd-1-drug-opdivo-okd-fda-melanoma/2014-12-22>.