

Nivolumab BMS

För behandling av patienter med metastatisk icke-småcellig lungcancer av skivepitelstyp som progredierat på eller efter platinumbaserad kemoterapi

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2015-04-20

Datum för leverans: 2015-06-25

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkännts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

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

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

Regulatorisk information – komplettering 2015-10-21
--

Godkänt av Europeiska kommissionen: 2015-07-20
--

(Under namnet Opdivo godkänt på indikationen malignt melanom 2015-06-19.)

ATC-kod: L01XC17

Nivolumab BMS ingår i det nationella ordnade införandet av nya läkemedel och införande- och uppföljningsprotokoll är under framtagning.

Allmänt om substansen

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

Nivolumab verkar genom att återställa immunsystemets signalväg för att känna igen och söka upp cancerceller. När ligander på cancercellerna binder till PD-1 receptorn på T-cellerna sker en avstängning av T-cellerna. Genom att blockera PD-1 receptorn kan nivolumab aktivera immunsystemets T-celler så att de angriper tumörceller [1].

Nivolumab godkändes av FDA i mars 2015 för behandling av avancerad, tidigare behandlad icke-småcellig lungcancer av skivepitelstyp [1]. Det är tidigare godkänt av FDA för behandling av patienter med metastaserat eller inoperabelt malignt melanom vars sjukdom progredierat efter behandling med ipilimumab och BRAF-hämmare, om en BRAF V600-mutation funnits. Rekommenderad dos vid båda tillstånden är 3mg/kg intravenöst var annan vecka till progression eller oacceptabel toxicitet.

Förväntat godkännande

EMA behandlar för närvarande ansökan om marknadsgodkännande av Nivolumab BMS vid avancerad, tidigare behandling av icke-småcellig lungcancer av skivepitelstyp. Ansökan mottogs av EMA i september 2014 [2] och preparatet fick positive opinion av CHMP i maj 2015 [3].

Man behandlar även ansökan om godkännande vid malignt melanom där nivolumab också fått positive opinion under namnet Opdivo

Kliniskt behov och patientpopulation

Lungcancer är en vanlig och allvarlig sjukdom. I Sverige drabbas årligen ca 3 600 personer. Cirka 85 procent är av typen icke-småcellig och av dessa är ungefär 25 procent skivepitelcancer. Omkring hälften av dessa har spridd sjukdom vid diagnosen. Den relativa femårsöverlevnaden (alla former) är 14 procent för män och 19 procent för kvinnor och lungcancer är den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige [4]. Gissningsvis kan ca 200 patienter per år bli föremål för behandling med nivolumab.

Förskrivarkategori

Onkologer, lungmedicinare

Rekommenderad behandling idag

Vid lokal sjukdom (stadium I och II) är kirurgisk behandling med adjuvant kemoterapi standard. Kurativt syftande strålbehandling, i kombination med kemoterapi, kan användas vid lokoregionalt avancerad sjukdom (stadium III). Vid metastatisk sjukdom är kemoterapi standardbehandling. För icke-småcellig lungcancer används i första hand kombinationskemoterapi med platinasubstans i kombination med vinorelbin, gemcitabin, pemetrexed eller taxaner. På senare tid har det introducerats flera målinriktade behandlingar, till exempel EGF-receptorhämmare som kan användas då EGFR-mutation föreligger, vilket dock är ovanligt vid skivepitelcancer. Efter progress på platinumbaserad kemoterapi av skivepitelcancer kan docetaxel ges, alternativt bästa understödande behandling.

Klinisk effekt

I en fas I-studie med nivolumab omfattande ca 300 patienter med avancerade solida tumörer fick 14 av 76 patienter med icke-småcellig lungcancer en objektiv tumörrespons. Dosen 3 mg/kg gav högst responsfrekvens. Patienter med skivepitelcancer hade bättre respons än de med annan histologi. I denna studie noterade man att endast PD-L1-positiva patienter svarade på behandlingen vilket indikerar att detta kan vara en möjlig biomarkör för att selektera patienter som svarar bättre på behandlingen [5]. En fas II studie (CheckMate-063) har publicerats [6] i vilken 117 patienter behandlades och 17 fick objektiv respons enligt en oberoende radiologisk bedömningskommitté. 42 procent av patienterna levde efter ett år. Till skillnad från fas I studien noterade man i denna studie svar på behandlingen oavsett PD-L1-status.

Den pivotala studien för FDA-godkännandet var CheckMate-017, en fas III-studie som ännu inte är publicerad men beskriven på FDA:s hemsida [1] och i ett pressmeddelande från Bristol-Myers Squibb [7]. Den var en öppen, randomiserad multicenterstudie som jämförde nivolumab (3mg/kg iv under 60 minuter varannan vecka (n=135)) med docetaxel (75 mg/m² iv var tredje vecka (n=137)) på patienter med metastaserande icke-småcellig lungcancer av skivepiteltyp som hade progredierat under eller efter tidigare platinumbaserad kemoterapi. Primär endpoint var totalöverlevnad. Patienterna hade ett relativt gott allmäntillstånd med ECOG performance status 0 (22 procent) eller 1 (78 procent). I median gavs patienterna sex doser och behandlades i median 2,3 månader. Patienterna som fick nivolumab levde i median 3,2 månader längre än de som fick docetaxel. Enligt pressmeddelandet från företaget var överlevnaden i nivolumabarmen 9,2 månader (95 procent CI: 7.3, 13.3) jämfört med sex månader i docetaxelarmen (95 procent CI: 5.1, 7.3). Dessa data härrör från en förutbestämd interimsanalys när 199 events inträffat (86 procent av det planerade för den slutliga analysen).

Företaget bakom nivolumab har meddelat att de arbetar med utveckling av ett diagnostiskt test för att identifiera de patienter som har störst sannolikhet att dra nytta av behandlingen [8]. Det ges inga detaljer men utifrån rubriken på pressmeddelandet och tidigare presenterade data (se ovan) får man anta att det handlar om analys av PD-L1 som prediktiv markör för respons.

Kliniska observanda

Biverkningarna av nivolumab förefaller i sammanhanget vara beskedliga. De vanligaste är trötthet, aptitlöshet, andningspåverkan, muskelsmärk, hosta, illamående och förstoppning, vilket drabbade mer än 20 procent av patienterna. I CheckMate 063-studien (5) drabbades 17 procent av patienterna av grad 3-4 biverkningar bland annat trötthet (4 procent) pneumonit (3 procent) och diarré (3 procent).

FDA listar under avsnittet Varningar och försiktighet ett antal immunmedierade biverkningar som om de uppträder bör behandlas med kortikosteroider. Bland dessa kan nämnas immunmedierad pneumonit, kolit och hepatit [1].

Bedömningen av biverkningar är emellertid osäker eftersom relativt få patienter ännu behandlats. Baserat på verkningsmekanismen skulle man, eventuellt med en längre uppföljningstid, kunna förvänta sig långsiktiga autoimmuna biverkningar utöver de som nämns ovan. Vid den nu aktuella indikationen är dock den förväntade överlevnaden så kort att detta sannolikt inte hinner manifesteras.

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. Vid njurcellscancer har fas II-data publicerats med uppmuntrande resultat [9]. Fas III-studier pågår. Nivolumab studeras även vid exempelvis glioblastom [10] och huvud-halscancer [11].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera PD-1 hämmare är under tidig utveckling t ex pidilizumab (CT-011, Cure Tech), BMS 936559 (Bristol Myers Squibb), and MPDL3280A (Roche). Utveckling av medel som påverkar liganderna för PD-1 receptorn pågår också.

Kostnad

I USA beräknas priset för Opdivo vara 12500 USD per månad vid melanom [12]. Detta pris torde väl även gälla lungcancer och med en behandlingstid (median) om 2-3 månader hamnar kostnaden i så fall runt drygt 30 000 USD per behandlad patient.

Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården

Nivolumab kommer sannolikt skjuta upp andra linjens behandling med taxan eller annat cytostatikum alternativt rent palliativ behandling vilket innebär att ytterligare en linjes behandling adderas. Läkemedelskostnaden blir vid denna indikation avsevärt högre då nivolumab ersätter behandling med i huvudsak generiska läkemedel. Nivolumab såväl som de aktuella cytostatika ges som infusioner, antalet infusioner kan dock komma att skilja sig åt.

Uppföljningsmöjligheter

Nationella kvalitetsregistret Nya läkemedel inom cancervården har utvecklats för att möjliggöra uppföljning av nya behandlingar inom cancervården. Eventuellt kan även det nationella lungcancerregistret komma att användas.

Andra marknader

Nivolumab är sedan mars 2015 godkänt av FDA för behandling av NSCLC.

Troliga framtida försäljningsargument

Ny behandlingsprincip med effekt på patienter där ingen etablerad terapi finns. Visad förlängd överlevnad med relativt beskedliga biverkningar.

Författare

Curt Peterson, professor

Henrik Lövborg docent

Regionala expertgruppen för bedömning av cancerläkemedel, Regionalt Cancercentrum Sydöst.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga potentiella bindningar eller jävsförhållanden att redovisa.

Referenser

1. FDA Highlighths of Prescribing information Opdivo. Mars 2015
2. European Medicines Agency Validates the Marketing Authorization Application for Nivolumab in Non-Small Cell Lung Cancer. FDA Approves Opdivo (nivolumab) for the Treatment of Patients with Previously Treated Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer Pressmeddelande sept 2014
3. Summary of opinion Nivolumab BMS. EMA Committee for Medicinal Products for Human Use 21 maj 2015.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003840/WC500187124.pdf
4. Cancer i siffror 2013. Cancerfonden, Socialstyrelsen. 2013.
5. Topalian SL et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 366:244-245, 2012
6. Rizvi NA et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):257-65.
7. FDA Approves Opdivo (nivolumab) for the Treatment of Patients with Previously Treated Metastatic Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Pressmeddelande 4 mars 2015
8. ONO Pharmaceuticals and Dako, an Agilent Technologies company announce collaboration on development of PD-L1 companion diagnostic test for investigational cancer drug Opdivo (nivolumab). Pressmeddelande ONO Pharmaceuticals och Dako. 2015-02-16.
9. Motzer et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2014 Dec 1.
10. www.clinicaltrials.gov, NCT02017717
11. www.clinicaltrials.gov, NCT02105636
12. <http://www.fiercebiotech.com/story/bristol-myers-pioneering-pd-1-drug-opdivo-okd-fda-melanoma/2014-12-22>