

Nivolumab (Opdivo)

vid huvud-halscancer

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-03-07

Datum för leverans: 2017-04-19

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 begränsad innan det godkänts 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 koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Nivolumab är en så kallad Programmed Death-1-hämmare (PD-1-hämmare) som ursprungligen togs fram av Ono Pharmaceuticals men nu marknadsförs av Bristol Myers Squibb. Läkemedlet ges intravenöst med dosen 3 mg/kg varannan vecka.

Under tumörprogressionen lyckas cancercellerna på olika sätt undslippa immunsystemets försvarsmekanismer som skall skydda oss mot främmande angrepp. Man finner vid huvud-halscancer exempelvis en nedsatt NK-cellsaktivitet, nedsatt funktion av dendritceller, låg lymfocytinfiltration, låg förmåga till antigenpresentation, ökad aktivitet av regulatoriska T-celler (s.k. Treg) korrelerat till tumörprogression [1].

Immunterapi syftar till att hjälpa kroppens eget immunförsvar att känna igen och rikta sitt angrepp mot cancercellerna genom att försvaga denna förmåga som maligna tumörer har att undkomma immunförsvaret. Detta kan ske vid så kallade ”checkpoints”, där kontrollmekanismer i försvaret mot inkräktare är nedtryckta. Aktivering och nedreglering av T-cellsaktiviteten sker via receptorer och dess ligander. En blockering av nedreglerande receptorer och dess ligander är ett sätt att aktivera immunförsvaret. Nivolumab är en antikropp riktad mot PD-1-receptorn som har T-cellshämmande funktion.

Nivolumab är, under namnet Opdivo, sedan tidigare godkänt av EMA vid indikationerna; malignt melanom, icke-småcellig lungcancer, njurcellscancer och Hodgkins lymfom.

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringsgodkännande är inskickad till EMA i juli 2016. Beräknat godkännande är våren 2017. Aktuell indikation tros bli patienter med återfall eller metastaserande sjukdom som tidigare har behandlats för huvud-halscancer av skivepiteltyp.

Kliniskt behov och patientpopulation

Huvud-halscancer delas in i undergrupper, beroende av anatomisk lokalisering av tumören. Årligen insjuknar c:a 1400 patienter med en skivepitelcancer i huvud-halsregionen.

Incidensen av tonsillcancer, tungbascancer och tungrandscancer ökar, med en medianålder kring 60 år (något yngre än för diagnosgruppen i stort). I cirka 70 % av tonsill- och tungbascancerfallen kan närvaro av HPV (Humant Papillom Virus) påvisas. 5-årsöverlevnaden vid huvud-halscancer av skivepiteltyp är drygt 60 %, men med betydande skillnader beroende på lokaliseringen av primärtumören, exempelvis är 5-årsöverlevnaden för tonsillcancer cirka 75 % medan patienter med hypofarynxcancer har en cirka 25 %-ig chans till fem års överlevnad. Det finns en ökad risk att senare i livet drabbas av en ny huvud-halscancer, jämfört med befolkningen i övrigt. Fortsatt rökning ökar denna risk.

Vid återfall, efter primärbehandling sjunker chansen till bot och vid fjärrmetastaserad sjukdom finns ingen möjlighet till bot. Dagens medicinska behandlingsmöjligheter (cytostatika och EGFr-hämmning) är av otillräcklig effekt. I dessa patientgrupper finns det ett stort behov av utökade behandlingsmöjligheter.

Förskrivarkategori

Specialistläkare i onkologi.

Rekommenderad behandling idag

Huvud-halscancer av skivepiteltyp, med ursprung i slemhinnorna i munhåla, svalg, stämband, näs- och bihålor sammanförd under begreppet "huvud-halscancer". Tumörer med ursprung i spottkörtlar tillhör också gruppen huvud-halscancer men dessa omfattas inte i denna översikt, inte heller sköldkörtelcancer eller tumörer av annan ursprungsvävnad i området.

Kurativt syftande behandling vid huvud-halscancer är kirurgi eller strålbehandling, enskilt eller i kombination med varandra. Medicinsk behandling med cellhämmande droger kan ges i samband med strålbehandlingen, i några fall neoadjuvant före kurativt syftande strålbehandling men någon indikation för adjuvant behandling finns inte idag.

Vid tumöråterfall, eller då tumör kvarstår efter primärbehandling, och då varken kirurgi eller strålbehandling är någon lämplig behandling, samt vid spridd sjukdom, finns ingen botande behandling. Symtomlindrande (palliativ) medicinsk behandling med cytostatika (i första hand platinapreparat som cisplatin och carboplatin, paclitaxel, 5-fluorouracil) och med annan medicinsk behandling (EGFr-hämmning) kan ges, men överlevnaden ligger generellt under ett år. Långtidspalliationer med god sjukdomskontroll kan ses vid framförallt nasofarynxcancer som uppvisar en hög grad av känslighet för cytostatika.

Immunmodulerande terapier med monoklonala antikroppar mot EGFr (Epidermal Growth Factor receptor), cetuximab, finns inregistrerat för behandling av huvud-hals cancer, ensamt eller i kombination med strålbehandling eller cytostatika. Egeneffekten i palliativa situationer är dock låg (kring 10 %).

Klinisk effekt

I fas III-studien CheckMate 141, i palliativ situation, inkluderades 361 patienter med recidiverande eller metastaserande huvud-halscancer, med återfall kort efter (< 6 månader) avslutad behandling såväl efter primärbehandling (kemoradioterapi) som efter första linjens cisplatin-innehållande kemoterapi. Randomisering skedde 2:1 mellan nivolumab (3 mg/kg varannan vecka) och singeldrog kemoterapi (metotrexate, docetaxel eller cetuximab). Primär effektvariabel var overall survival (OS).

Medianöverlevnaden var 7,5 månader (95 % KI 5,5-9,1) i nivolumabarmen versus 5,1 månader (95 % KI 4,0-6,0) i den grupp som fick standardterapi. Den totala överlevnaden var större i gruppen som fick nivolumab (hazard ratio för död, 0,70 (97.73% KI, 0.51 - 0.96; P = 0.01). Mot denna studie kan anföras att singeldrog kemoterapi har förväntad låg respons. Responsen var i nivolumabgruppen 13,1 % och i kontrollarmen 5,8 %. Behandlingsrelaterade biverkningar var fler i kontrollgruppen. Undersökning av livskvaliteten visade att den var bibehållen i nivolumabarmen, men försämrade i kontrollarmen. Dock var svarsfrekvensen låg. Patienter med p16-positiva tumörer (surrogatmarkör för HPV-positivitet) hade en förlängd överlevnad jämfört med patienter med p16-negativa tumörer i båda armarna. Graden av PD-L1 uttryck var inte prediktiv för terapirespons [2].

Kliniska observanda

Biverkningarna är immunrelaterade och skiljer sig från de biverkningar som ses vid traditionell kemoterapi. Trötthet, hudreaktioner (rodnade utslag och klåda), diarré och kolit av varierande allvarlighetsgrad är vanliga, och mindre vanligt också påverkan på endokrina organ med inflammatoriska tillstånd och åtföljande underfunktion, leverpåverkan (vanligen övergående stegring av levervärden) och pneumonit, irit och hypofyspåverkan.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Kliniska studier pågår där kombinationer av olika check-point hämmare ges, tex pågår en fas III-studie, CheckMate 651, där ipilimumab och nivolumab ges tillsammans, jämfört med konventionell kemoterapi, som första linjens behandling vid återfall eller metastaserande huvud-halscancer

CheckMate 714 är en pågående fas II-studie, där nivolumab och ipilimumab jämförs mot nivolumab och placebo i första linjens behandling av recidiverande eller metastatisk sjukdom.

Studier pågår med samtidig PD-1 hämning och strålbehandling vid huvud-halscancer. I prekliniska djurförsök har man sett en ökad tumörcellsdöd vid PD-1 blockad och strålbehandling (i experimentella djursystem med andra tumörtyper än huvud-halscancer), där den ökade effekten på tumörerna är beroende av fungerande CD8 T-celler [1,3].

Immunterapi vid cancer är ett expansivt område och kliniska prövningar med nivolumab genomförs vid ett flertal olika cancersjukdomar. Av de indikationer som ännu inte är godkända ligger följande längst fram i klinisk utveckling (fas III); myelom, cancer i urinblåsa och urinvägar, GI-cancer, glioblastom, småcellig lungcancer, mesoteliom samt levercancer,

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Pembrolizumab (Keytruda) godkändes av FDA i augusti 2016 för behandling av patienter med återfall eller metastaserande huvud-halscancer (av skivepiteltyp) efter behandling med platinainnehållande läkemedel. I studien som låg till grund för registreringen, KeyNote 012, en fas Ib-studie, där 174 patienter deltog sågs en objektiv tumörrespons hos 28 patienter (16 %, 95 % KI 11-22 %). Responsen var oberoende HPV-status.

Fas III-studier pågår och i KeyNote 040 erbjuds patienter med recidiverande eller metastaserande sjukdom, där cisplatininnehållande behandling givits tidigare, randomisering mellan pembrolizumab eller i kontrollarmen singeldrogbehandling med metotrexate, cetuximab eller docetaxel. I KeyNote 048 som är en trearmad studie jämförs pembrolizumab mot en kombination av pembrolizumab och cytostatikakombination (platinapreparat + 5-

fluorouracil) eller standardarm med cytostatikakombination (cetuximab + platinapreparat + 5-fluorouracil).

Vidare har man gjort kliniska iakttagelser hos patienter som behandlats med ipilimumab och senare fått strålbehandling där tumörcellsöd utanför strålbehandlingsfältet observerades (abscopal effekt) [1].

Fas III-studier vid huvud-halscancer pågår även för vinflunin, talimogen laherparepvek, afatinib, pelareorep, tremelimumab, Ad5-endostatin, durvalumab, nimorazol, TT-10 och BLHP-004.

Kostnad

Opdivo är godkänt av EMA sedan tidigare och i den senaste hälsoekonomiska utredningen som TLV gjorde för Opdivo (vid njurcellscancer juni 2016) uppgavs priset till 12 908 kronor per injektionsflaska á 100 mg och 5 260 kronor per injektionsflaska á 40 mg. [4].

Läkemedlet ges på sjukhus och hanteras som rekvisitionsläkemedel.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Eftersom detta preparat (inklusive övriga i gruppen) medför nya behandlingsmöjligheter och dessutom ökat sjukvårdsbehov, inklusive ineliggande vård med tanke på biverkningarna, kommer ökade sjukvårdsresurser och kostnader att behövas. Om effekten visar sig vara kliniskt relevant kommer fler patienter än idag med avancerad huvudhalscancer, främst i återfallsituationen eller vid spridd sjukdom, att kunna behandlas. Vinsterna, med ett mindre lidande, kan vara stora då tumörernas läge i huvud och halsregionen medför stora problem med smärtor, problem med näringsintag, kommunikation och även andning.

Uppdatering av vårdprogram kommer att ske när relevant kunskap föreligger.

Uppföljningsmöjligheter

Nationellt kvalitetsregister för huvud-halscancer finns etablerat sedan 2008 med en god täckningsgrad avseende anmälan av nya fall (98 %). I registret kan man följa behandlingsresultat korrelerat till given behandling, men endast vid primärbehandlingen inte vid återfall. Återfall registreras men inte behandling vid återfall. Riktade studier utgående från kvalitetsregister data kan klarlägga recidivbehandling och effekt. Livskvalitet finns inte generellt rapporterat utan det görs diagnosgruppsriktade livskvalitetsundersökningar, eftersom behandlingar och förväntade biverkningar skiljer sig åt mellan de olika undergrupperna.

Andra marknader

Opdivo vid huvud-halscancer vid återfall eller metastaserande sjukdom vid huvud-halscancer av skivepiteltyp godkändes av FDA i nov 2016. Ansökan om marknadsföringstillstånd är också inskickat till de regulatoriska myndigheterna i USA, Japan och Taiwan.

Troliga framtida försäljningsargument

Företaget kommer förmodligen att lyfta fram att detta är den första PD-1-hämmaren vid huvud-halscancer och att vinster i OS har setts hos denna svårt sjuka patientgrupp.

Författare

Eva Brun, docent, överläkare

Vårdenhet onkologi och strålningsfysik, Skånes universitetssjukhus

Extern granskning

Johan Falkenius, bitr överläkare

Sektionen för Huvud-hals, Hud, Thorax, CNS och Barnonkologi, Okända primärtumörer samt Thyreoideacancer, Onkologiska kliniken, Radiumhemmet, Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Eva Brun:

Deltar i styrgruppen i de nationella huvudhalscancerstudierna ARTSCAN I ,II och III. I och II är avslutade.

Deltagit i företagsdrivna läkemedelsstudier vid huvud-halscancer, Genmab I och II (sponsor Genmab), och i studie med Erbitux i palliativt syfte (sponsor MSD).

Kommer att vara PI i Sverige i den nya CheckMate-studien med nivolumab som startar 2017 Q2 (sponsor BMS).

Johan Falkenius:

Medprövare i flertalet läkemedels sponsrade studier vid malignt melanom och lungcancer med målsökande terapi, inkl PD1-hämmare (nivolumab och pembrolizumab).

PI i pågående fas I-studie med radioterapi konkomittant DNAPK-inhibitor inom huvudhals (sponsor Merck Serono).

Medprövare i nationella huvudhalscancerstudierna ARTSCAN.

Referenser

1. Ferris et al. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2015 Oct 10;33(29):3293-304
2. Ferris et al N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867 Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck
3. Sharabi et al. Radiation and checkpoint blockade immunotherapy: radiosensitisation and potential mechanisms of synergy. Lancet Oncology 2015; 16:e498-509
4. Hälsoekonomisk bedömning av Opdivo vid avancerad njurcellscancer efter tidigarebehandling. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.
http://tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Opdivo_underlag_for_landstingen_vid_njurcellscancer.pdf