

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Enfortumab vedotin til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC36
Virkestoffnavn: Enfortumab vedotin
Handelsnavn: -
Legemiddelform: Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver: Astellas (1)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet
- #### 1.4 Tag (merknað)
- 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:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- 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 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Urotelialt karsinom, også kalt overgangsepitelkarsinom, er kreft som vokser ut fra epitelcellene i nyrebekkenet, urinlederne eller urinblæren. I de aller fleste tilfellene er urotelialt karsinom lokalisert i urinblæren. Urotelialt karsinom i blæren er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakreft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (menn/kvinner ratio er 3,2 basert på tall fra 2014-2018). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, og gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Flere livsstils- og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste. Risiko for utvikling av blærekreft er også dobbelt så høy for førstegrads familiemedlemmer til blærekreftpasienter (2,3).

I 2018 ble 1 516 personer rammet av blærekreft i Norge. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene på diagnosetidspunktet. Videre vil omtrent halvparten av cystektomerte pasienter få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som lokale residiv i bekkenet, øvrige med fjernmetastaser. Median overlevelse uten kjemoterapi er samlet 3–6 måneder for pasienter med metastaser. I tidligere metodevurderinger har det blitt estimert at om lag 200-225 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er aktuelle for andrelinjebehandling med PD-1/PD-L1-hemmer hvert år i Norge. En del av disse pasientene vil være aktuelle for tredje linjebehandling med enfortumab vedotin (2-6).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft oppdatert i april 2021 (2). Avansert blærekreft er kjemosensitiv og cisplatin er den mest effektive kjemoterapibehandlingen av urotelialt karsinom. Når det gjelder førstelinjebehandling av metastatisk sykdom har cisplatin i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin, eller i kombinasjon med gemcitabin best dokumentert effekt. Omtrent halvparten av pasientene er ikke aktuelle for cisplatin i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon. Et alternativ ved kontraindikasjon mot cisplatin er karboplatin/gemcitabin. Som andrelinjebehandling finnes det flere PD-1/PD-L1-hemmere (pembrolizumab, atezolizumab og nivolumab), samt vinflunin og taxan. Tredjelinjebehandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG \leq 1). Vinflunin eller taxan kan gis som tredje linjebehandling etter manglende effekt av eller progresjon under immunterapi. Hvis immunterapi er gitt som andrelinjebehandling, kan pasienter med initial respons på gemcitabin og lang progresjonsfri periode før andrelinjebehandling (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med gemcitabin (2).

Virkningsmekanisme

Enfortumab vedotin is an antibody-drug conjugate (ADC) that is administered intravenously. It works by selectively targeting the protein Nectin-4 which is found in high quantities in the cells of bladder cancer patients. When Enfortumab vedotin attaches to Nectin4 it causes the release of an anticancer agent, resulting in cancer cell death (9).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1/PD-L1 hemmer (1).

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:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av kliniske studier (åpne fase II- og III-studier, med/uten kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥ 18 år) med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som har opplevd progresjon etter opplevd progresjon etter behandling med PD-1/PD-L1-hemmer, og som har mottatt platinabasert kjemoterapi tidligere (N = 608)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ kg kroppsvekt intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus	Behandlers valg av docetaxsel, vinflunin eller paklitaxsel gitt på dag 1 i en 28-dagers behandlingssyklus. Mulighet for cross-over	<u>Primært:</u> totaloverlevelse (OS) <u>Viktige sekundære:</u> progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), responsvarighet, sikkerhet, livskvalitet	NCT03474107 EV-301 Fase III	Estimert avsluttet februar 2022 Første datakutt juli 2020 Resultater foreligger.
Voksne (≥ 18 år) med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som har opplevd progresjon etter deres siste behandling, som har mottatt behandling med PD-1/PD-L1-hemmer, og: - har fått behandling med platinabasert kjemoterapi tidligere (kohort 1) - ikke har fått behandling med platinabasert kjemoterapi tidligere, og som er uaktuelle for cisplatin (kohort 2) (N = 219)	Enfortumab vedotin 1,25 mg/ kg kroppsvekt intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus	Ingen	<u>Primært:</u> ORR <u>Viktige sekundære:</u> Varighet av respons, DCR, PFS, OS, sikkerhet	NCT03219333 EV-201 Fase II	Estimert avsluttet Mai 2025 Første datakutt oktober 2020 Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, men som gjelder andre behandlingslinjer er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2016_046 , ID2020_057 , ID2021_034 , ID2016_95 , ID2017_060 og ID2018_001).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant pågående internasjonal metodevurdering (8).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 9).

4. Referanser

- (1) Enfortumab vedotin. Specialist Pharmacy Service. [oppdatert 28 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/enfortumab-vedotin/>
- (2) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og g oppfølging av blære- og urotelkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 14 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blarekreft-handlingsprogram>
- (3) Hurtig metodevurdering. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. Statens legemiddelverk. [publisert 19 februar 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Nivolumab_urotelial%20cancer%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- (4) Blærekreft. Kreftregisteret. [hentet 7 mai 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>
- (5) Hurtig metodevurdering. Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi. Statens legemiddelverk. [publisert 27 april 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab_bl%C3%A6re%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf
- (6) Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. [publisert 22 januar 2018]. Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_060_Rapport.pdf
- (7) Rosenberg J, et al EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(10):1041.
- (8) Enfortumab vedotin for treating locally advanced or metastatic urothelial cancer after 2 therapies [ID3845]. National Institute for Health and Care Excellence. [oppdatert 28 april 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10727/documents>
- (9) Enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial cancer. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/07/13663-Enfortumab-Vedotin-for-Urothelial-Cancer-V1.0-JUL2020.-Non-CONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.06.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](http://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.