



Nadofaragen-firadenovek vid höggradig, icke Bacillus Calmette- Guérin (BCG)-responsiv, icke- muskelinvasiv blåscancer (NMIBC)

Tidig bedömningsrapport 2025-05-12

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Nadofaragen-firadenovek (ev. produktnamn Adstiladrin)
Nyhetsbeskrivning	Genterapi
Klassificering	ATC-kod: L01XL10 Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Ferring Pharmaceuticals, FKD Therapies, Trizell, University of Pennsylvania och Schering-Plough.
Indikation, förväntad	Behandling av vuxna med höggradig (HG), icke Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-responsiv, icke-muskelinvasiv blåscancer (NMIBC).
Verkningsmekanism	Nadofaragen-firadenovek är en icke-replikerande adenoviral vektorbaserad genterapi utformad för att leverera en kopia av en gen som kodar för ett humant interferon-alfa 2b (IFN α 2b) till urinblåsan. Intravesikal instillation av nadofaragen-firadenovek resulterar i celltransduktion och övergående lokalt uttryck av IFN α 2b-proteinet som förväntas ha antitumorala effekter.
Dosering, förväntad	Suspension 75 mL med en koncentration av 3×10^{11} viruspartiklar (vp)/mL en gång var tredje månad i urinblåsan. Behandlingen avbryts vid återfall i höggradig urinblåsecancer. Behandlingen avslutas vid sjukdomsprogress.
Administreringssätt	Intravesikal instillation. Lösningen ska vara kvar i urinblåsan i en timme.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2024-12 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-02 PRIME <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA under varumärkesnamnet Adstiladrin.
Berörd vårdverksamhet	Onkologi
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	En stor apotekskedja i USA anger en kostnad på 60 000 \$ för fyra doser Adstiladrin [1]. Med aktuell växelkurs (2025-02-04: 11,05 kr) motsvarar det 663 000 kr per



Resurspåverkan	
	behandlingsomgång. Om denna behandling upprepas fyra gånger under första året blir kostnaden lite drygt 2,6 miljoner kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	En revision av behandlingsriktlinjerna kan bli aktuell.
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Tillförseln av detta preparat förväntas inte medföra några problem eftersom lokalbehandling med läkemedel som instilleras i urinblåsan ingår i klinisk rutin.
Teknik och hantering	Levereras fryst. Uppotning tar mellan tre och fem timmar.
Sjukdomen	
Förekomst	Under 2023 insjuknade 3 472 personer i urinblåsecancer (867 kvinnor och 2 605 män) i Sverige [2]. Av individer i Sverige, som levde i slutet av 2022 hade 22 278 män och 8 102 kvinnor en aktuell eller tidigare diagnos av cancer i urinblåsan eller övriga urinvägar [2]. Uppgifter om det exakta antalet individer med höggradig (HG), icke Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-responsiv, icke-muskelinvasiv blåscancer (NMIBC) anges ej.
Sjukdomens svårighetsgrad	Enligt aktuella uppgifter från cancerfonden från 2023 [2] är den beräknade tioårsöverlevnaden efter en diagnos av cancer i urinblåsa eller övriga urinvägar 65,8 procent för kvinnor och 69,7 procent för män. Ungefär 26 procent av kvinnor och 23 procent av män som drabbats av cancer i urinblåsan eller övriga urinvägar dör på grund av sin cancer inom fem år.
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Behandlingsriktlinjer: För icke-BCG-responsiv respektive BCG-refraktär blåscancer rekommenderas radikal cystektomi. Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör: Nationellt vårdprogram 2023-09-04 Version 4.2

Vetenskaplig dokumentation		
	Studie 1 NCT02773849 [3-5]	Studie 2 (NCT01687244) [6, 7]
Typ av studie	Öppen fas III-studie, multicenter i USA	Öppen fas II-studie, multicenter i USA
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	157 (82 % män)	43 (83% män) inkluderades, 40 behandlades
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Ålder \geq 18 år Icke-BCG-responsiv, icke-muskelinvasiv urinblåsecancer Kohort 1: Cancer in situ (CIS)-kohorten (med eller utan samtidig höggradig (HG) Ta/T1-tumör). Kohort 2: HG Ta/T1-kohorten (utan CIS).	<ul style="list-style-type: none"> Ålder \geq 18 år Höggradig (HG), BCG-refraktär eller relapserad icke-muskelinvasiv blåscancer (cancer in situ och eller Ta/T1 tumörer).
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> Cancer i övre urinvägar eller i prostatisk uretra. Lymfovaskulär invasion Mikropapillär sjukdom Hydronefros vid T1-tumör Pågående systemisk behandling mot blåscancer 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer i övre urinvägar Tecken till aktuell eller tidigare muskelinvasiv eller metastaserad sjukdom
Interventions-behandling	Intravesikalt nadofarangen firadenovek 75 mL (3×10^{11} viruspartiklar/mL). I frånvaro av återfall i höggradig urinblåsecancer gavs ny dos var tredje månad.	Deltagarna randomiserades till en av två doser intravesikalt nadofarangen firadenovek i 75 mL: Lågdos: 1×10^{11} viruspartiklar/mL (n=21) Högdos: 3×10^{11} viruspartiklar/mL (n=19) I frånvaro av höggradigt återfall gavs ny dos var tredje månad till och med ett år, maximalt fyra doser.
Jämförelsearm	Kontrollarm saknas	Kontrollarm saknas
Resultat Primär utfallsvariabel	Andel patienter i CIS-kohorten med komplett respons (CR) inom 12 månader från första dosen: 53% (55/103) (95% KI: 43–63%).	Återfallsfri överlevnad (avseende HG blåscancer) efter ett år Lågdos: 33,3% (7/21) Högdos: 36,8% (7/19)
Sekundära utfallsvariabler (urval)	CIS-kohort <u>CR vid tolv månader</u> 24,3% (25/103) 95 % KI: 16,4 - 33,7 %	Återfallsfri överlevnad (avseende HG blåscancer) vid tre månader Lågdos: 47,6% (10/21)

Vetenskaplig dokumentation

	<p><u>Andel som genomgått cystektomi [3]</u> Efter 1 år: 26,2% (27/103) Efter 5 år: 40,8% (42/103)</p> <p>CIS-kohorten med CR (n=55) Median varaktighet av CR: 9,7 månader (95% KI: 9,2–24)</p> <p>Ta/T1-kohorten (n=48) <u>Återfallsfri överlevnad (avseende HG blåscancer)</u> Vid 3 månader: 73% (35/48) Vid 12 månader: 44% (21/48) <u>Andel som genomgått cystektomi [3]</u> Efter 1 år: 14,6% (7/48) Efter 5 år: 29,2% (14/48)</p>	<p>Högdos: 68,4% (13/40)</p> <p>Mediantid till återfall i HG blåscancer Lågdos: 3,5 månader (90 % KI: 3,0 – 12,8 månader) Högdos: 11,7 månader (90 % KI: 5,8 månader – ej uppnådd)</p>
ATMP	Se primärt och sekundärt utfallsmått	Se primärt och sekundärt utfallsmått
Säkerhet	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) Hos 9 % (14/157) rapporterades totalt 26 SAE. Studieavbrott på grund av biverkningar: n=3</p> <p>Dödsfall under uppföljningstiden: 3 % (5/157) avled under uppföljningstiden minst fyra månader efter sista dosen.</p>	<p>Allvarliga biverkningar (SAE) Hos 12,5 % (5/40) rapporterades totalt 10 SAE. Ingen patient avbröt på grund av biverkningar</p>
CIS: cancer in situ; CR: <i>complete response</i> ; HG: <i>High grade</i> ; KI: Konfidensintervall; SAE: <i>Serious adverse events</i>		



Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	I fas III-studien exkluderades sex patienter från effektanalysen eftersom det i efterhand visades att de inte uppfyllde kriterierna för Icke-BCG-responsiv, icke-muskelinvasiv urinblåsecancer. Konfidensintervallet i kohorten med komplett respons (CR) redovisas på clinicaltrials.gov [3].
---	---

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Vid sökning i databasen AdisInsight återfanns följande: <ul style="list-style-type: none"> • Detalimogen voraplasmid, genterapi, vid icke BCG-responsiv, icke-muskelinvasiv blåscancer med carcinoma in situ för intravesikal administrering, fas II, NCT04752722 • Nogapendekin alfa inbakicept, interleukin 15-receptoragonist, vid icke BCG-responsiv, icke-muskelinvasiv blåscancer med carcinoma in situ med eller utan papillära tumörer, för intravesikal administrering, fas II/III, NCT03022825 • Pembrolizumab (Keytruda) vid icke BCG-responsiv, högrisk icke-muskelinvasiv blåscancer med carcinom, fas II, Keynote-057, NCT02625961
Andra indikationer för läkemedlet	I databasen AdisInsight (2025-01-29): <ul style="list-style-type: none"> • icke-muskelinvasiv blåscancer med medelrisk (IR NMIBC), fas IIIb, NCT06510374 • Malignt mesoteliom, fas III, NCT03710876

Övrigt

Den godkända indikationen i USA (FDA) är högrisk icke BCG responsiv icke-muskelinvasiv blåscancer (NMIBC)- med cancer in situ med eller utan papillära tumörer [8].

Författare

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Harald Eberhardt

ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Region Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration, inget jäv föreligger.



Referenser

1. Drugs.com. *Adstiladrin Prices, Coupons, Copay Cards & Patient Assistance*. 2025 [cited 2025-02-04]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/adstiladrin>.
2. cancerfonden.se. *Statistik cancer i urinblåsa och urinvägar 2023*. 2025 [cited 2025-02-05]; Available from: https://www.cancerfonden.se/om-cancer/statistik/urinblasecancer?gad_source=1&gclid=EAlaIQobChMliKSt7Z6siwMVoUKRBR2iiRiOEAAAYASAAEgJ6fvD_BwE.
3. Clinicaltrials.gov. *NCT02773849 ADSTILADRIN (=INSTILADRIN) in Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) (has results) July 29*. 2024 [cited 2025-02-04]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02773849>.
4. Boorjian, S.A., et al., *Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial*. *Lancet Oncol*, 2021. **22**(1): p. 107-117.
5. Narayan, V.M., et al., *Efficacy of Intravesical Nadofaragene Firadenovec for Patients With Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer: 5-Year Follow-Up From a Phase 3 Trial*. *J Urol*, 2024. **212**(1): p. 74-86.
6. Clinicaltrials.gov. *NCT01687244 Intravesical Administration of rAd-IFN/Syn3 in Patients With BCG-Refractory or Relapsed Bladder Cancer, July 24*. 2017 [cited 2025-02-18]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01687244?intr=NCT01687244&rank=1>.
7. Shore, N.D., et al., *Intravesical rAd-IFN α /Syn3 for Patients With High-Grade, Bacillus Calmette-Guerin-Refractory or Relapsed Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Phase II Randomized Study*. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(30): p. 3410-3416.
8. FDA. *ADSTILADRIN® Highlights of prescribing information 2024* [cited 2025-02-04]; Available from: <https://www.fda.gov/media/164029/download>.

Om rapporten

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 regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne

