

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	ID2025_098
Handelsnavn (virkestoff)	Immunterapi (nivolumab og ipilimumab)
Virkningsmekanisme	Nivolumab og ipilimumab er antistoffer som binder seg til reseptorer (henholdsvis programmert celledød-1; PD-1, og cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4; CTLA-4) på T-celler. Disse reseptorene har funksjoner som regulerer aktiviteten til T-cellene, og antistoffbinding fører til at T-celleresponsen øker. Nivolumab og ipilimumab har forskjellige, men komplementære virkningsmekanismer som kombinert kan resultere i forbedret antitumorrespons.
Regulatorisk status	Legemidlene har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Europa for denne bruken. Per 07.01.2025 er det ikke offentliggjort informasjon fra EMA om at det foreligger pågående søknader ved gjeldende indikasjon i Europa.
Aktuell bruk	Kombinasjon av neoadjuvant immunterapi (nivolumab + ipilimumab) hos pasienter med ikke-metastatisk, lokalt avansert, mismatch repair deficient (dMMR) eller mikrosatelitt instabil (MSI) tykktarmskreft som tidligere er ubehandlet.
Dosering	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg på dag 1, nivolumab 3 mg/kg på dag 15, som intravenøs infusjon, etterfulgt av kirurgi.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe faggruppe tarmkreft (NGICG-CR) ved Morten Brændengen, Diakonhjemmet sykehus
Bakgrunn	dMMR/MSI subtypen av tykktarmskreft skyldes feil i proteinene som korrigerer DNA i replikasjonsprosessen, det såkalte mismatch-repair (MMR) systemet. Omtrent 10 – 15 % av tykktarmskreft er dMMR/MSI-H positiv. I perioden 2020-2024 var 5 års relativ overlevelse for pasienter operert for tykktarmskreft i stadium II og III henholdsvis omtrent 94 % og 76 % (uavhengig av dMMR/MSI status). Estimert andel av tykktarmskreftpasienter i stadium I-III som får metastaser inntil 5 år etter operasjon var i samme tidsperiode omtrent 13 %¹. Påvisning av dMMR/MSI i tidlig stadium er en prognostisk faktor for bedre overlevelse. Den aktuelle bruken gjelder lokalt avansert tykktarmskreft. Dette tilsvarer typisk AJCC stadium II og III. Det ble diagnostisert 1908 nye tilfeller av stadium II/III tykktarmskreft i Norge i 2024. Dette tilsier at omtrent 200-300 pasienter kan være aktuelle for behandling årlig. Forslagsstiller og andre klinikerinnspill til forslaget antyder at metoden ikke er like aktuell for alle i stadium II/III. Deres pasientanslag varierer mellom 40-130 pasienter årlig. Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av tykktarmskreft, senest oppdatert 22. oktober 2025². Kurativ kirurgi uten neoadjuvant behandling er aktuelt for de fleste med dMMR/MSI- i stadium II eller III, men noen få mottar neoadjuvant/preoperativ kjemoterapi. Adjuvant kjemoterapi (etter operasjon) er aktuelt for de fleste i stadium III og for

¹ Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret, 2025.

² <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/tykk-og-endetarmskreft>

	noen i stadium II. En kliniker som har gitt innspill til forslaget, mener at foreliggende metode vil kunne erstatte adjuvant kjemoterapi. Pembrolizumab som monoterapi er innført til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) kolorektal kreft (ID2020_078). Nylig ble også nivolumab i kombinasjon med ipilimumab innført til en lignende indikasjon (ID2024_037).
Begrunnelse i forslag	Forslagstiller ønsker en nasjonal metodevurdering for bruk av neoadjuvant immunterapi ved lokalt avansert dMMR/MSI tykktarmskreft, som beskrevet i NICHE-2 studien³.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder neoadjuvant kombinasjonsbehandling med immunterapi (nivolumab + ipilimumab) ved tidligere ubehandlet lokalavansert dMMR/MSI tykktarmskreft. Den foreslåtte bruken er utenfor godkjent indikasjon, og det er p.t. ikke sendt inn søknad til EMA om MT. DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert tidligere relevante norske systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarsler. - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt. - To relevante systematiske oversikter ble identifisert, den ene fra 2023 og den andre fra 2025⁴. Oversikten fra 2025 viser til 8 prospektive kliniske fase II studier av ulike typer immunterapi hos voksne med stadium II/III dMMR/MSI-H kolorektalkreft på totalt 352 pasienter. Denne oversikten konkluderer med at neoadjuvant immunterapi viser høye patologiske og kliniske responsrater. Neoadjuvant immunterapi kan bli et alternativ til kirurgi ved dMMR/MSI-H kolorektalkreft dersom langtids livskvalitetsdata viser seg bedre enn dagens standard kirurgiske prosedyre, og dersom kostnader og toksisitet er konkurransedyktige. Imidlertid er det nødvendig med lengre oppfølgingstid, prediktive biomarkører og randomiserte sammenligninger før metoden tas rutinemessig i bruk i klinisk praksis. - Det er i tillegg publisert en rekke rapporter av enkeltpasienter (<i>case reports</i>) som har mottatt immunterapi for stadium II/III dMMR/MSI tykktarmskreft. - En pågående klinisk studie av nivolumab + ipilimumab i tidlig stadium (I-III) koloncancer ble identifisert, dette er en

³ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400634>

⁴ Chakrabarti S, Grewal US, Vora KB, Parikh AR, Almader-Douglas D, Mahipal A, et al. Outcome of Patients With Early-Stage Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer Receiving Neoadjuvant Immunotherapy: A Systematic Review. JCO precision oncology 2023;7:e2300182. DOI: 10.1200/PO.23.00182

Mirza W, Khan ME, Iqbal H, Khan A, Moeen-Ud-Din MB, Khan HM, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibition in MSI-H/dMMR Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Trials Evaluating Efficacy, Pathologic Response, and Surgical Outcomes. J Gastrointest Cancer 2025;56(1):236. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s12029-025-01358-x>

	eksplorativ fase II studie, NICHE (NCT03026140)⁵. NICHE-2 som forslagsstiller viser til, består av 32 pasienter med MSI tumor fra den opprinnelige protokollen, analysert sammen med en kohort på 83 pasienter med T3 eller høyere svulst, N+, eller begge (TNM stadielinndeling) som ble lagt til etter studiestart (N=115) . NICHE-2⁶ er en utprøverinitiert, åpen, ukontrollert, multisenterstudie av immunterapi hos pasienter med tykktarmskreft i tidlig fase. Pasienter med MSI tumor ble behandlet med en kort kur nivolumab + ipilimumab før kirurgi. Studiens koprime endepunkter var sikkerhet (kirurgi med ikke mer enn 2 uker forsinkelse i forhold til planlagte innen 6 uker etter inklusjon i studien), og sykdomsfri overlevelse (DFS) etter 3 år. Sekundære endepunkter var patologisk respons og translasjonelle genomiske analyser. Median alder var 60 år, 58 % var kvinner. 67 % hadde stadium III sykdom (radiologisk vurdering), og 64 % hadde cT4 tumor. 32 % hadde Lynch syndrom (arvelige MMR-defekter). Alle 115 pasienter ble inkludert i sikkerhetsanalysene. 111 oppfylte inklusjonskriteriene og ble inkludert i effektanalysene. Hovedresultater etter median oppfølgingstid 26 måneder (spenn 9 -65): - Ingen pasienter har foreløpig opplevd tilbakefall. Ved datakutt hadde 37 pasienter lengre oppfølgingstid enn 3 år. - 98 % (97,5 % KI: 93 – 100) gjennomførte planlagt kirurgi. 2 pasienter gjennomførte kirurgi, men forsinket med mer enn 2 uker. - 73 pasienter (63 %) opplevde minst én immunrelatert bivirkning. Grad 3-4 immunrelaterte bivirkninger oppsto hos 5 pasienter (4 %). 9 pasienter (8 %) med stoffskiftesykdom og 4 pasienter (3 %) med binyrebarksvikt mottar langvarig erstatningsterapi. Ingen pasienter avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser. - Patologisk respons ble oppnådd hos 98 %. Komplette patologisk respons (0 % viabel resttumor) ble oppnådd hos 68 %. «Major» patologisk respons (≤ 10 % viabel resttumor) ble oppnådd hos 95 % DMP anerkjenner at de foreløpige resultatene fra NICHE-2 virker lovende. Studien har imidlertid flere svakheter, for eksempel mangel på kontrollgruppe og kort oppfølgingstid. Dette vanskeliggjør kontekstualisering av resultater. En randomisert studie er ønskelig for å vurdere nytte-risikoforholdet. Videre, belyses ikke totaloverlevelse (OS) i studien. OS er antakelig den viktigste indikatoren på nytten av metoden. Det er uklart ut fra studieresultatene hvilke pasienter som eventuelt skal behandles med neoadjuvant immunterapi. Behandlingen er kortvarig med to infusjoner nivolumab 3 mg/kg og én infusjon ipilimumab 1 mg/kg. Legemiddelkostnadene per pasient er omtrent 140 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). Dette er basert på
--	--

⁵<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03026140>

⁶ Chalabi M, et al. N Engl J Med 2024;390:1949-1958

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2400634#t1>

	antatt gjennomsnittsvekt ved 60 år på 73 kg for kvinner og 86 kg for menn ⁷ , samt en kvinneandel på 58 %.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen, og vurderer at en metodevurdering i mindre grad vil kunne tilføre ytterligere informasjon av betydning for beslutningstaker. DMP mener opplysninger i egnethetsvurderingen sammen med et prisnotat kan være tilstrekkelig som beslutningsstøtte i denne saken.

Versjonslogg*

Dato	Hva
09.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

⁷ Abel MH TT. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering – Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. Rapport 2021. Folkehelseinstituttet, editor. Oslo2021.