NYE METODER

Forslag om vurdering eller revurdering av legemidler i Nye metoder

Fagpersoner, organisasjoner og andre kan foreslå at legemidler skal vurderes i en nasjonal metodevurdering.

Det er viktig å merke seg at det er leverandørens ansvar å anmode om vurdering av nye legemidler og nye indikasjoner, samt å levere nødvendig dokumentasjon til Nye metoder. Leverandører finner mer informasjon og eget skjema for anmodning på nettsidene for leverandører.

For legemiddelbruk der det er lite sannsynlig at leverandør vil søke om markedsføringstillatelse (og derfor heller ikke anmode om en vurdering), kan fagpersoner og andre sende inn et forslag om metodevurdering. Det kan også være aktuelt med forslag hvis fagpersoner ser behov for å få vurdert et nytt legemiddel som har fått markedsføringstillatelse uten at leverandøren har anmodet.

Utfylt forslagsskjema sendes til Nye metoder: nyemetoder@helse-sorost.no

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no, og det er ikke anledning til å sende med vedlegg. Det er viktig at forslaget ikke inneholder helseopplysninger om enkeltpersoner. Forslaget skal heller ikke inneholde andre taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel avtalepriser.

Innhold – sjekk av opplysninger
Samtlige punkter må krysses av:

- Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet: ☒
- Forslagsstiller har ikke inkludert taushetsbelagte opplysninger, som for eksempel helseopplysninger om enkeltpersoner eller avtalepriser: ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 9 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter»: ☒

Fyll ut dato for innsending av skjema: 10.11.2026

1. Kontaktopplysninger forslagsstiller	
1.1 Navn	Anna K. Winge-Main
1.2 Representasjon *Hvem sendes forslaget inn på vegne av?* *Oppgi sykehusavdeling/ arbeidssted, organisasjon eller pasientforening etc. dersom aktuelt*	Arbeidssted: Avdeling for kreftbehandling, Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus Rolle: Leder Norsk Melanomgruppe og Nasjonalt Handlingsprogram for Melanom. Sendes inn på vegne av Norsk Melanomgruppe
1.3 Telefon	22934000
1.4 E-post	annwi@ous-hf.no

2. Begrunnelse, dokumentasjon og referanser	
2.1 Hva gjelder forslaget?	a) Et nytt virkestoff ☐

Kryss av for hva forslaget gjelder. *Hvis Revurdering – fyll ut ID- nummer.* *Hvis Annet – spesifiser kort.*	b) En indikasjonsutvidelse / ny indikasjon ☒ c) En ny styrke eller formulering ☐ d) Off label-bruk ☐ e) Revurdering ☐ av ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst. f) Annet ☐ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
2.2 Gi en begrunnelse for forslaget. *Skriv kort*	Norsk Melanomgruppe foreslår nasjonal metodevurdering av neoadjuvant ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg (to kurer) ved klinisk detekterbart, resektabelt stadium III melanom. I den randomiserte fase 3-studien NADINA ga neoadjuvant behandling vesentlig lengre hendelsesfri overlevelse enn dagens standard (kirurgi etterfulgt av adjuvant PD-1-hemmer), og pasienter med major patologisk respons kan unngå adjuvant behandling. Kombinasjonen brukes neoadjuvant i Danmark og Sverige, med samme dosering som foreslått her. Leverandør (BMS) har sendt søknad til EMA om indikasjonen. Forslaget fremmes på vegne av en samlet faggruppe i Norsk Melanomgruppe.
2.3 Hvilken type dokumentasjon bør legges til grunn for vurderingen av legemiddelet i forslaget? *Foreligger det for eksempel resultater fra kliniske studier som kan legges til grunn?* *Skriv kort og oppgi inntil 10 sentrale referanser.*	Dokumentasjonsgrunnlaget er den randomiserte fase 3-studien NADINA (ref. 1, 2). Dosering er støttet av CheckMate 511 (ref. 3), og fase 2-studier av neoadjuvant behandling gir støtte (ref. 4–6). NADINA randomiserte 423 pasienter med resektabelt, makroskopisk stadium III melanom til to kurer neoadjuvant ipilimumab + nivolumab, deretter kirurgi og responsstyrt adjuvant behandling (n = 212), eller kirurgi etterfulgt av 12 måneders adjuvant nivolumab (n = 211). Primært endepunkt var hendelsesfri overlevelse (EFS). Estimert 12-måneders EFS var 83,7 % mot 57,2 % (HR 0,32; 99,9 % KI 0,15–0,66). Oppdatert analyse (ESMO 2025): 2-års EFS 77,3 % mot 55,7 % (HR 0,40). Et viktig poentg er at 47.2 % av pasientene i neoadjuvant behandlingsarmen hadde komplett patologisk respons (pCR), og trenger ingen adjuvant behandling. **Referanser:** 1. Blank CU et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. N Engl J Med 2024;391:1696-1708. 2. Lucas MW et al. Two-year clinical update and first biomarker analyses of NADINA. Ann Oncol 2025;36(suppl 2):LBA57 (ESMO 2025). 3. Lebbé C et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in advanced melanoma: results from CheckMate 511. J Clin Oncol 2019;37:867-875. 4. Patel SP et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma (SWOG S1801). N Engl J Med 2023;388:813-823.

	5. Rozeman EA et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab (OpACIN-neo). Lancet Oncol 2019;20:948-960. 6. Reijers ILM et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab (PRADO). Nat Med 2022;28:1178-1188. 7. Weber J et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-1835. 8. Eggermont AMM et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-1801. 9. Long GV et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2017;377:1813-1823. 10. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer.

Informasjon: Om PICO
PICO er et sentralt begrep i metodevurderinger, og opplysningene som innhentes her kan relateres til dette. PICO står for: • P = pasientgruppe (populasjon) • I = intervensjon (den nye behandlingen) • C = komparator (det man sammenligner med - typisk dagens standardbehandling) • O = utfall / endepunkter (det man ønsker å måle) PICO gir metodevurderingen en ramme ved å definere og avgrense hva som skal vurderes. I noen av de etterfølgende spørsmålene i forslagsskjema viser vi til bokstavene.

3. Legemiddelinformasjon

3.1 Handelsnavn/ legemiddelets navn *Gjelder "I" i PICO*	Yervoy (ipilimumab) + Opdivo (nivolumab)
3.2 Generisk navn/virkestoff *Gjelder "I" i PICO.*	Ipilimumab + nivolumab
3.3 Administrasjonsform og styrke *Oppgi forventet dosering og behandlingslengde dersom det er relevant for forslaget.*	Intravenøs infusjon. Ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg hver 3. uke, totalt to kurer før kirurgi. Pasienter uten komplett patologisk respons får videre adjuvant behandling. Total behandlingstid blir da 1 år, inkludert neoadjuvant behandling.

4. Indikasjon / bruksområde og diagnostikk

4.1 Hvilken indikasjon/bruksområde gjelder forslaget?	Neoadjuvant behandling av voksne pasienter med resektabelt, klinisk detekterbart og resektabelt

Skriv så nøye som mulig hvilke pasienter samt hvilken sykdom eller tilstand som forslaget gjelder. *Eksempel: Behandling av voksne pasienter med synstap på grunn av væskeansamling i gule flekken (makulaødem) forårsaket av en venepropp i netthinnen.* *Gjelder "P" i PICO.* *Merk: Forslagstiller skal fortrinnsvis omtale hele den godkjente indikasjonen når en slik foreligger. Dersom forslaget er avgrenset til en undergruppe, bør dette begrunnes.*	stadium III melanom. Gjelder uavhengig av BRAF-status.
4.2 Diagnostikk: Vil bruken av legemiddelet til den foreslåtte indikasjonen kreve en ny type, eller mer omfattende, testing av pasientene enn det som har vært praksis tidligere? *Hvis ja, kommenter kort.* *For eksempel: Er det behov for å analysere en biomarkør eller ta ytterligere prøver for å selektere hvilke pasienter som er aktuelle for behandling i tråd med indikasjonen?*	Ja ☐ Nei ☒ Vet ikke ☐ Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.

5. Historikk for vurdering

5.1 Andre legemidler: Er du kjent med om Nye metoder har vurdert andre legemidler/virkestoff til samme indikasjon? *Hvis ja, oppgi ID-nummer til metoden/metodene i Nye metoder* *Gjelder "C" i PICO.*	Ja ☐ Nei ☒ ID-nummer: Klikk eller trykk her for å skrive inn tekst.
5.2 Nordiske land: Er det gjennomført en metodevurdering i et annet nordisk land som du mener er relevant i norsk sammenheng? *Hvis ja, oppgi gjerne referanse.*	Ja ☐ Nei ☐ Vet ikke ☒ Referanse: Vi er ikke kjent med formell metodevurdering. Kombinasjonen brukes neoadjuvant i klinisk praksis i Danmark og Sverige, med samme dosering som foreslått her (ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg) og er nedfelt i deres nasjonale retingslinjer.
5.3 Europeisk samarbeid: Er, eller vil det, bli gjennomført en metodevurdering av det foreslåtte legemiddelet i det europeiske HTAR - samarbeidet?	Ja ☐ Nei ☐ Vet ikke ☒

6. Status for markedsføringstillatelse (MT) og markedsføring	
6.1 Har legemiddelet MT i Norge for én eller flere indikasjoner?	Ja ☒ Nei ☐ Vet ikke ☐
6.2 Har legemiddelet markedsføringstillatelse (MT) i Norge for indikasjonen i forslaget?	Ja ☐ Nei ☐ Vet ikke ☒
6.3 Er legemiddelet i bruk i Norge i dag til foreslått indikasjon/bruksområde? *Hvis ja, kommenter kort*	Ja ☐ Nei ☒ Vet ikke ☐ Ipilimumab + nivolumab er ikke tatt i bruk neoadjuvant i Norge. Neoadjuvant pembrolizumab brukes i dag (tre kurer før kirurgi og 15 kurer etter kirurgi, jf. SWOG S1801) etter MDT-vurdering.
6.4 Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og / eller tilsvarende effekt til den aktuelle indikasjonen? *Kommenter kort*	Ja ☒ Nei ☐ Vet ikke ☐ Neoadjuvant pembrolizumab brukes i dag (se 6.3). Adjuvant behandling i totalt ett år med nivolumab, pembrolizumab og dabrafenib + trametinib (BRAF V600-mutasjon) er godkjent til samme pasientgruppe etter reseksjon (se 7.3).

7. Sykdommen og behandlingen	
7.1 Fagområde *Angi det fagområde som best beskriver metoden i forslaget.*	Velg fagområde fra menyen: Kreftsykdommer
7.2 Hvor mange pasienter dreier det seg om? *Antall pasienter i Norge per år som er aktuelle for behandling med legemiddelet til den aktuelle indikasjonen (ref. punkt 4.1).* *Insidens og prevalens.*	Om lag 100–150 pasienter per år i Norge har klinisk detekterbart, resektabelt stadium III melanom (anslag basert på Kvalitetsregister for Melanom, Kreftregisteret). Disse får i dag adjuvant behandling i inntil ett år. I NADINA hadde 47 % av pasientene i den neoadjuvante armen komplett patologisk respons (pCR) og fikk ikke adjuvant behandling. Disse pasientene kan derfor få to kurer neoadjuvant og ingen ytterligere behandling.
7.3 Hvilken behandling får pasientene i dag? *Hvilken behandling får pasientene som omfattes av indikasjonen/bruksområdet (ref. punkt 4.1) i dag?* *Hva er dagens standardbehandling?* *Angi gjerne en referanse til for eksempel en nasjonal faglig retningslinje.* *Gjelder «C» i PICO.*	Dagens standardbehandling er kirurgi etterfulgt av adjuvant behandling i ett år med nivolumab (ref. 7) eller pembrolizumab (ref. 8), eller dabrafenib + trametinib ved BRAF V600-mutasjon (ref. 9), jf. Nasjonalt handlingsprogram for melanom (ref. 10). Siden 2023 har neoadjuvant pembrolizumab vært brukt etter MDT-vurdering basert på fase 2-studien SWOG S1801 (ref. 4), ettersom PD-1-hemmere er godkjent adjuvant til samme pasientgruppe. Responsraten ved PD-1-hemmer i monoterapi er lavere enn ved kombinasjon med ipilimumab. I S1801 fikk alle pasienter videre adjuvant behandling uavhengig av respons, og strategien gir derfor ikke samme mulighet til å redusere

	legemiddelbruk som responsstyrt behandling med ipilimumab + nivolumab. Komparator i NADINA var kirurgi etterfulgt av adjuvant nivolumab, som tilsvarer dagens standard.
7.4. Kommenter kort hvilken plass legemiddelet i forslaget kan få eller har. Kommer det i tillegg til, eller erstatter det en annen behandling? *Beskriv det foreslåtte legemiddelets (mulige) plassering i behandlingsalgoritmen.*	Ipilimumab + nivolumab gis som to kurer før kirurgi. Behandlingen erstatter, hos egnede pasienter, dagens opplegg med primær kirurgi etterfulgt av inntil ett års adjuvant behandling, og erstatter dagens bruk av neoadjuvant pembrolizumab etter godkjenningsfritak. Pasienter med pCR (0 % vitalt tumorvev i operasjonspreparatet) fortsetter uten adjuvant behandling og følges opp. Pasienter uten pCR får videre adjuvant behandling. 47 % av pasientene i studien som fikk neoadjuvant behanding hadde pCR, en innføring kan dermed spare betydelige medikamentkostnader samt belastning på sykehusene.
7.5 Hva er de viktigste utfallsmålene / endepunktene? *List gjerne opp i punktform.* *For eksempel: økt levetid, økt helserelatert livskvalitet, redusert kvalme, konsekvenser for behov for helsepersonell eller redusert antall sykehusbesøk.* *Gjelder «O» i PICO.*	– Hendelsesfri overlevelse (EFS), primærendepunkt i NADINA: 12 måneder 83,7 % mot 57,2 % (HR 0,32); 2 år 77,3 % mot 55,7 % (HR 0,40). – Metastasefri overlevelse (DMFS): 2 år 82,8 % mot 63,9 %. – Patologisk respons: pCR hos 47 % i neoadjuvant arm, og dermed andel som kan unngå adjuvant behandling. – Residivfri overlevelse etter respons: 12 måneder 95,1 % ved MPR. – Samlet overlevelse (data foreløpig umodne). – Bivirkninger: grad ≥ 3 behandlingsrelaterte bivirkninger 29,7 % mot 14,7 % (NADINA, 12 måneder); 31,1 % mot 15,9 % i 2-årsoppdateringen. – Helserelatert livskvalitet, kirurgisk morbiditet og tid til kirurgi. – Ressursbruk: antall måneder med adjuvant behandling og sykehusbesøk som kan unngås.

8. Andre relevante opplysninger

Ipilimumab 3 mg/kg + nivolumab 1 mg/kg er godkjent og innført i Norge til avansert, inoperabelt melanom. Foreslått neoadjuvant dosering (ipilimumab 1 mg/kg + nivolumab 3 mg/kg) brukes allerede i norsk klinisk praksis da CheckMate 511 viste at denne doseringen ga færre alvorlige (grad 3–5) bivirkninger enn 3 mg/kg + 1 mg/kg, uten signifikant forskjell i responsrate (ref. 3). Det foreligger flere Svenske publikasjoner som har vist fra RWD at doseringen har like god effekt.
Grad ≥ 3 bivirkninger var likevel hyppigere enn ved adjuvant nivolumab i NADINA (29,7 % mot 14,7 %), og må vurderes mot effektgevinsten. Behandlingen krever tverrfaglig vurdering (MDT) og rutiner for håndtering av immunrelaterte bivirkninger.

9. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av legemiddelet som foreslås metodevurdert. Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller har andre bindinger knyttet til legemiddelet eller aktører som har interesser i legemiddelet.

Forslagsstiller har tidligere mottatt honorar fra BMS, som produserer ipilimumab og nivolumab, for foredrag for leger om behandling av melanom og håndtering av bivirkninger. Forslagsstiller har også vært PI i kliniske studier sponset av BMS.
Forslagsstiller har mottatt honorar for å lede det nasjonale møtet «Tema Melanom», som er arrangert i totalt fem år i samarbeid med flere firma (MSD, Novartis, Pierre Fabre) som også var sponsorer.
Forslagsstiller har ikke deltatt i NADINA-studien, den var ikke åpne i Norge.

Mer informasjon om Nye metoder, finnes på nettsiden nyemetoder.no.