



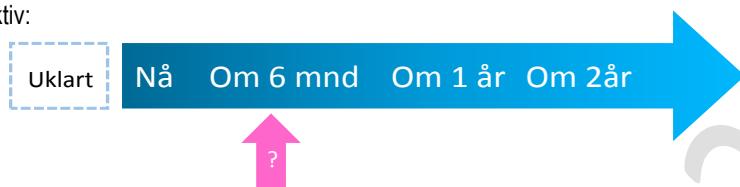
# Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av pasienter med avansert inoperabel føflekkreft (malignt melanom)

Legemiddel, Kreft, Hud

Nivolumab / Opdivo / (Bristol-Myers Squibb)

**Status for bruk og godkjenning**

Tidsperspektiv:



Metoden har foreløpig ikke markedsføringstillatelse (MT), men er under vurdering av Det europeiske legemiddelbyrået (EMA).

**Status for dokumentasjon****Metodevurdering**

- Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge.
- En norsk fullstendig metodevurdering om behandling av pasienter med malignt melanom er under ferdigstillelse, metodevurderingen omfatter kombinasjonsterapi nivolumab pluss ipilimumab (se [ID2014\\_036, nyemetoder.no](#)). En norsk hurtig metodevurdering om nivolumab i behandling av malignt melanom er under utarbeiding, men omfatter ikke kombinasjonsterapi med ipilimumab ([ID2014\\_031, nyemetoder.no](#)).
- Vi fant en engelsk tidlig-vurdering av metoden fra 2014 (1).

**Publiserte forskning**

Publisert forskning omfatter foreløpige data fra en pågående fase III studie (NCT01844505) (2).

**Registrerte og pågående studier**

Flere fase II og III studier er pågående, et utvalg er vist i tabellen nedenfor:

Populasjon (antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer Fase	(Forventet) ferdig
Pasienter (>18 år) med inoperabel malignt melanom stadie III eller IV (915)	nivolumab + ipilimumab	ipilimumab + placebo, eller nivolumab + placebo	Overlevelse + responsrate og livskvalitet	NCT01844505 Fase III	Oktober 2017, publiserte data foreligger (2)
Pasienter (>18 år) med malignt melanom stadie IV (312)	nivolumab + ipilimumab	nivolumab + placebo eller placebo alene	Overlevelse + sikkerhet/toksisitet	NCT02523313 Fase II	Juni 2021
Pasienter (>18 år) med inoperabel malignt melanom stadie III eller IV (150)	nivolumab + ipilimumab	ipilimumab	Responsrate (avhengig av genotype BRAF)	NCT01927419 Fase II	Mai 2016

<sup>1</sup>ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), <sup>2</sup>Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT)**Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud****Metoden**

Den søkte indikasjonen er behandling av voksne pasienter med avansert inoperabel føflekkreft (malignt melanom). Metoden går ut på å kombinere nivolumab og ipilimumab, to humane monoklonale antistoff med ulik anti-tumor aktivitet. Nivolumab blokkerer overflatereseptoren programmed cell death-1 (PD-1) på T-celler. Virkningsmekanisme er forsterket T-cellemediert immunrespons lokalt i kreftsvulsten. Flere typer kreftceller produserer PD-1 ligand (PD1-L) som via PD1-reseptor på T-celler aktiverer programmert celledød (T-celledød) og dermed nedregulering av immunforsvaret. Blokkering av PD-1 opphever nedreguleringen. Ipilimumab er et humant monoklonalt antistoff mot cytotoksisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4). Cytotoksiske T-celler bidrar til drap av kreftceller. CTLA-4 nedregulerer (hemmer) aktivering av cytotoksiske T-celler. Ved å binde CTL-4 vil ipilimumab gi økt T-celle aktivering.

I kliniske studier er ipilimumab (1mg/kg til 3mg/kg) gitt som infusjon hver tredje og fjerde uke, mens nivolumab (3mg/kg) er gitt som infusjon hver annen uke (1).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt melanom (føflekkreft) oppstår i melanocytter, cellene som produserer pigmentfargestoffet melanin. Omkring 90 % oppstår i hud. Genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle i utviklingen av malignt melanom. 5 - 10 % av melanomene forekommer familiært. UV-stråling og gjentatte solforbrenninger er viktigste eksterne årsaker til utvikling av melanom. Malignt melanom i hud er blant kreftsykdommene med størst økning i forekomst. I aldersgruppen 15–54 år er dette den nest vanligste kreftformen for begge kjønn samlet. Forekomsten stiger med økende alder. Ifølge krefregisteret var det 1719 personer, 839 menn og 880 kvinner, som fikk malignt melanom i 2013. Dette året døde 327 personer, 187 menn og 140 kvinner, av malignt melanom i Norge. I perioden 2005–2009 var 5 års relativ overlevelse for alle stadier samlet 81.5 og 95.5 for henholdsvis menn og kvinner ved diagnose før 40 års alder, mens tilsvarende rater var 74.8 og 87.4 ved diagnose etter 60-års alder (3,4). Omtrent 10 % av tilfellene har metastatisk sykdom. I denne gruppen er prognosen svært dårlig med 5 års relativ overlevelse på mellom 5 til 22 % (1). Vi har ikke undersøkt antallet pasienter aktuelle for metoden.

### Alvorlighetsgrad

Det foreligger ikke kurativ behandling for aktuell indikasjon. Prognose med dagens behandlingstilbud er svært dårlig.

### Dagens tilbud

Behandling har symptomlindring og livsforlengelse som mål (palliativ behandling). Ulike anbefalte behandlingsalternativer foreligger inkludert biologiske legemidler (vemurafenib, dabrafenib), kjemoterapi (dakarbazin, temozolomid) og stråling. Pasienter med avansert inoperabelt melanom anbefales vurdert for utprøvende studier. Ipilimumab kan i en prøveperiode benyttes både i første- og andrelinjebehandling (5). Anbefalingene kan endres som resultater av pågående metodevurderinger.

## Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (effekt og egenskaper er ikke vurdert)

### Klinisk effekt

Metoden er ikke antatt å være kurativ. I publiserte resultater fra en pågående fase III studie (NCT01844505) ble det rapportert at nivolumab alene eller i kombinasjon med ipilimumab ga lengre progresjonsfri overlevelse enn ipilimumab alene. Hos pasienter med PD-L1-negative tumorer var kombinasjonen av PD-1 og CTLA-4 blokkade rapportert som mer effektiv enn noen av intervensjonene alene (2).

### Risiko/bivirkninger

I publiserte resultater fra en pågående fase III studie (NCT01844505) ble det observert behandlingsrelaterte bivirkninger uansett grad hos 82,1% av pasientene i nivolumab gruppen, 95,5% av de i nivolumab-plus-ipilimumab gruppen, og 86,2% av de i ipilimumab gruppen. De vanligste bivirkningene i kombinasjonsterapi gruppen var diaré (i 44,1% av pasientene), tretthet (i 35,1%), og kløe (i 33,2%). Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 var høyere i kombinasjonsterapi gruppen (55,0%) enn i nivolumab gruppen (16,3%) eller ipilimumab gruppen (27,3%) (2).

### Kostnader

*Nivolumab er godkjent med følgende maksimalpriser:*

4 ml (hettegl.) 6657,70 NOK; 10 ml (hettegl.) 16578,60 NOK

*Ipilimumab er godkjent med følgende maksimalpriser:*

10 ml (hettegl.) 44129,90 NOK; 40 ml (hettegl.) 176395,91 NOK

*Det er usikkert hva kostnader for kombinasjonsbehandlingen vil bli*

### Finansiering og metodevurdering

Behandlingen forventes finansiert i sykehus dersom den anbefales brukt. Metoden er under vurdering.

## Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varsellet er basert på et begrenset utvalg kilder og søk beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Omtaler av legemidler er utformet i samarbeid med Statens legemiddelverk. Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk etter primærstudier. Vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen gitt av referansene.

### Hovedkilder

1. The National Horizon scanning Centre, UK, [Nivolumab with ipilimumab for advanced melanoma – first line](#) Nov 2014
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. [Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma](#). The New England Journal of Medicine. Published online May 31 2015
3. Krefregisteret [Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway](#).
4. Helsedirektoratet [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne melanomer; 2015](#)

Første varsel                      Januar 2015- tittel + lenke til engelsk tidlig vurdering (1)

Siste oppdatering                November 2015 – Norsk metodevarsel

Konklusjon fra Statens legemiddelverk					
Dato: 19.11.2015					
<b>A) Metoden er ikke ny/relevant</b>		<b>B) Metoden er ny og potensielt viktig, men det er for tidlig å vurdere metoden</b>		<b>C) Metoden er ny og potensielt viktig, metodevurdering anbefales før metoden tas i bruk</b>	<b>X*</b>
<b>Metoden følges ikke</b>		<b>Metoden følges</b>		<b>Type metodevurdering:</b>	
<b>[Annet]</b>				Hurtig	<b>X</b>
				Fullstendig	
				<b>Følgende bør vurderes:</b>	
				Klinisk effekt og sikkerhet	<b>X</b>
				Kostnader/ressursbruk	<b>X</b>
				Kostnadseffektivitet	<b>X</b>
				Organisatoriske konsekvenser	
				Juridiske konsekvenser	
				Etiske konsekvenser	
*Inngår i nylig ferdigstilt fullstendig metodevurdering					