

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne pasienter med resektabel stadium IB-IIIa ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden er godkjent i USA, og er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FF01

Virkestoffnavn: nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (2)

1.3 Metodetype

- Legemiddel
 Annet

1.4 Tag (merkna)

- Vaksine
 Avansert terapi (gen-/celleterapi)
 Medisinsk stråling
 Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

- Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Lungekreft

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
 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 metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler 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

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge etter prostatakreft/brystkreft. Det ble i 2020 registrert 3331 nye tilfeller av lungekreft i Norge, som utgjør ca. 10 % av alle nye krefttilfeller. Det er nå omtrent like mange kvinner og menn som får lungekreft og median alder er ca. 72 år. Fem års relativ overlevelse er 31 % for kvinner og 25 % for menn (3). Røyking er den viktigste risikofaktoren for utvikling av lungekreft og står for 80 – 90 % av tilfellene, mens andre risikofaktorer er radon, asbest og luftforurensning. Symptomer kan være hoste, kortpustethet, blod i spyttet, luftveisinfeksjoner og smerter i brystet. Ofte oppdages også sykdommen tilfeldig ved røntgenbilde av lungene i forbindelse med antatt lungebetennelse (4).

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) lungekreft, hvor NSCLC utgjør ca. 85 % av tilfellene. Sykdommen klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer (4). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men ifølge tall fra Kreftregisteret ble 360 pasienter i stadium IIB-III A operert for lungekreft i 2020 (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for lungekreft oppdatert i 2021 (6). Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved NSCLC i stadium I-III. Kirurgi anbefales hos pasienter i tidlige stadier hvor kreften kan fjernes (er resektabel) og utføres hos rundt 25 % av pasientene med NSCLC. Hos inoperable pasienter er stråling aktuelt. I stadium I anbefales kirurgi alene, mens i stadium II anbefales kirurgi sammen med adjuvant behandling (kjemoterapi etter kirurgien) hos pasienter under 70 år. Anbefalt adjuvant behandling er cisplatin + pemetreksed (ved ikke-plateepitelcellekarsinom) eller cisplatin + vinorelbin (ved plateepitelcellekarsinom). De fleste pasienter i stadium III behandles med kjemoradioterapi (stråling + kjemoterapi), men kirurgi kan også være aktuelt hos noen pasienter. Neoadjuvant behandling (kjemoterapi før kirurgi) gis ikke som del av standard behandling i dag (6).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4-antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet, og blokkering av PD-1-reseptor fører til forsterket T-cellemediert immunrespons mot kreftsvulsten (7).

Tidligere godkjent indikasjon

Opdivo i kombinasjon med ipilimumab og to sykluser med platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos voksne som har tumorer uten sensitiviserende EGFR-mutasjoner eller ALK-translokasjoner.

Opdivo som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi hos voksne.

Opdivo er også indisert til behandling av malignt pleuralt mesoteliom, melanom, nyrecellekarsinom, Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, urotelialt karsinom, kolorektalkreft, kreft i øsofagus eller gastroøsofageale overgang og adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang eller øsofagus. Se preparatomtalen for fullstendige indikasjoner (7).

Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne pasienter med resektabel stadium IB-III A ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (2).

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (> 18 år) med tidlig stadium (IB-IIIa) resektabel NSCLC (n = 505)	Neoadjuvant behandling med: nivolumab + kjemoterapi (platedublett som inkluderte følgende avhengig av histologi; cisplatin, gemcitabin, pemetreksed, karboplatin, paklitaksel) eller nivolumab + ipilimumab	Neoadjuvant behandling med: kjemoterapi (platedublett som inkluderte følgende avhengig av histologi; cisplatin, vinorelbin, gemcitabin, docetaksel, pemetreksed, karboplatin, paklitaksel)	<u>Primært:</u> EFS (event-free survival), pCR (patologisk komplett respons) <u>Sekundære:</u> OS (total overlevelse), tid til død eller fjernmetastaser, ++	NCT02998528 CheckMate-816 Randomisert, åpen, fase III-studie	Pågår, rekruttering avsluttet. Resultater publisert.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert ved andre indikasjoner ved NSCLC, se NyeMetoder ID2016_075 , ID2019_022 , ID2020_056
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst to relevante internasjonale systematiske oversikter (8, 9). - Metoden er under vurdering i Storbritannia (10).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 11).

4. Referanser

1. Nivolumab: Opdivo · Early stage IB–IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) - neoadjuvant therapy with chemotherapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert mars 2022; lest 11.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Agenda til CHMP-møte april 2022. European Medicines Agency. Lest 19.04.2022. Tilgjengelig fra: [Draft CHMP Agenda 19-22 April 2022 \(europa.eu\)](#)
3. Lungekreft, temaside. Kreftregisteret. (oppdatert 21. september 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Lungekreft/>
4. Lungekreft. HelseNorge. Oppdatert november 2020. Tilgjengelig fra: [Lungekreft - helsenorge.no](https://www.helsenorge.no/lungekreft)
5. Årsrapport 2020. Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft. Kreftregisteret. Tilgjengelig fra: [arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft-2020.pdf \(kreftregisteret.no\)](https://www.kreftregisteret.no/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-lungekreft-2020.pdf)
6. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Helsedirektoratet. Utgitt 12/2021. Tilgjengelig fra: [Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram - Helsedirektoratet](https://www.helsedirektoratet.no/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram)
7. Preparatomtale Opdivo. Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [Opdivo, INN-nivolumab \(europa.eu\)](https://www.legemiddelverket.no/opdivo)
8. Jiang J, Wang Y, Gao Y, Sugimura H, Minervini F, Uchino J, et al. [Neoadjuvant immunotherapy or chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis](#). Transl Lung Cancer Res. 2022 Feb;11(2):277-294.
9. Zhao Z, Gao Y, Xue Q, Gao S, He J. [Safety and Efficacy of Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Resectable Non-small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review](#). Target Oncol. 2021 Jul;16(4):425-434
10. Nivolumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of early non-small-cell lung cancer (ID3757) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10222). [oppdatert 25.02.2021; lest 07.04.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10632/documents>
11. [Nivolumab in combination with chemotherapy for early-stage non-small cell lung cancer – neoadjuvant](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 28077

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
13.05.2022	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. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.