

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom (MPM)

#### 1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode:  
L01XC17/L01XC11  
Virkestoffnavn:  
Nivolumab/Ipilimumab  
Handelsnavn:  
Opdivo/Yervoy  
Legemiddelform:  
Konsentrat til  
infusjonsvæske, oppløsning  
MT-søker/innehaver:  
Bristol-Myers Squibb (1)

#### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merkna)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 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

##### Kommentar:

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](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt mesoteliom starter hyppigst i pleura parietalis (brysthinnen), og langt sjeldnere i peritoneum (bukhinnen). Asbesteksponering er den viktigste risikofaktoren for malignt pleuralt mesoteliom (MPM). Fra eksponering til klinisk sykdom er latenstiden 30-50 år. Typisk presentasjon er langsomt økende brystmerter og/eller dyspné. I tidlige stadier er dyspné oftest forårsaket av pleuravæske. Mistanken styrkes ved radiologisk pleural fortykkelse/oppfylling (2).

Malignt mesoteliom har generelt en dårlig prognose med en median overlevelse på rundt 9 måneder, og 1- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis ca. 40 % og 10-15 %. Malignt mesoteliom kan vokse inn i lungeparenkym, perikard, og gjennom diafragma inn i abdominalhulen.

De siste årene har insidensen vært ca. 60-80 tilfeller for menn, og ca. 15 tilfeller blant kvinner (2).

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020. Pasienter i rimelig god allmentilstand (ECOG<sup>1</sup> 0-2) bør behandles med kombinasjonskemoterapi (cisplatin/karboplatin og pemetreksed ev. med tillegg av bevacizumab) inntil progresjon eller uønsket toksisitet.

Monoterapi med pemetreksed kan også benyttes om det oppstår behandlingsrelaterte plager som tilsier seponering av cisplatin/karboplatin. Pasienter som har forlenget symptomatisk og objektiv respons på førstelinjeregime, kan behandles med samme regime i residivsituasjon (2).

### Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Binding av PD-L1 og PD-L2 til PD-1-reseptoren, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokinsekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-L1- og PD-L2-ligandene til PD-1-reseptoren. Dette kan medføre redusert tumorvekst (3).

Ipilimumab er et rekombinant, humant IgG<sub>1</sub>, monoklonalt antistoff rettet mot T-cellereseptoren cytotoxisk T-lymfocyt antigen-4 (CTLA-4) som er en hovedregulator av T-celle-aktivitet. Ipilimumab er en «immune checkpoint inhibitor» av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Dette medfører økt antall reaktive T-effektorceller, som mobiliserer og gjør klart for et direkte immunangrep av T-celler mot tumorceller. Blokkering av CTLA-4 kan også redusere funksjonen til regulatoriske T-celler, som kan bidra til en immunrespons mot tumoren. Ipilimumab kan selektivt redusere antallet regulatoriske T-celler ved tumoren, noe som fører til en økning i det intratumorale forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød (4).

### Tidligere godkjent indikasjon

Nivolumab er fra tidligere godkjent som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (3).

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for ipilimumab, se preparatomtalen til Yervoy (4).

### Mulig indikasjon

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.

### 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)

Kommentar fra FHI:

<sup>1</sup> ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (klassifikasjonssystem for funksjonsvurdering)

## 3. Dokumentasjonsgrunnlag

### 3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, randomisert, kontrollert fase III studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år med histologisk bekreftet inoperabel malign mesoteliom i pleura (N = 606)	Nivolumab + ipilimumab kombinasjonsterapi	Pemetreksed + cisplatin (eller karboplatin) kombinasjonsterapi	Totaloverlevelse (OS) <sup>2</sup> etter 4 og ½ år, objektiv responsrate (ORR) <sup>3</sup> , progresjonsfri overlevelse (PFS) <sup>3</sup>	<a href="#">NCT02899299</a> , CheckMate743, (Fase III-studie)	Estimert april 2022

### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering</b> - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2018_006</a>, <a href="#">ID2016_092</a>, <a href="#">ID2018_104</a>, <a href="#">ID2020_056</a>).</li> <li>- Nivolumab (Opdivo), men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_036</a>, <a href="#">ID2015_047</a> og <a href="#">ID2017_012</a>, <a href="#">ID2016_095</a>, <a href="#">ID2016_030</a>, <a href="#">ID2016_070</a>, <a href="#">ID2016_075</a>, <a href="#">ID2017_022</a>, <a href="#">ID2019_022</a>, <a href="#">ID2017_115</a>, <a href="#">ID2020_026</a>).</li> <li>- Ipilimumab (Yervoy), men med annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2014_029</a>).</li> </ul>
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt</b> - <i>internasjonalt</i> -	- Ingen relevante identifisert.
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

## 4. Referanser

- (1) Nivolumab: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 5. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- (2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2955.
- (3) Preparatomtale: Opdivo, Statens legemiddelverk [23. april 2020]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)
- (4) Preparatomtale: Yervoy, Statens legemiddelverk [21. april 2016]. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf)
- (5) [Nivolumab in combination with ipilimumab for malignant pleural mesothelioma – first line](#). NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 13149.

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
06.11.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

<sup>2</sup> Primært utfallsmål

<sup>3</sup> Sekundært utfallsmål

