



## Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom, stadium III og IV, hos voksne og barn over 12 år

Kategori i MedNytt: Legemiddel

Område i MedNytt: Kreft, Hud

Generisk navn: Nivolumab

Handelsnavn: Opdivo

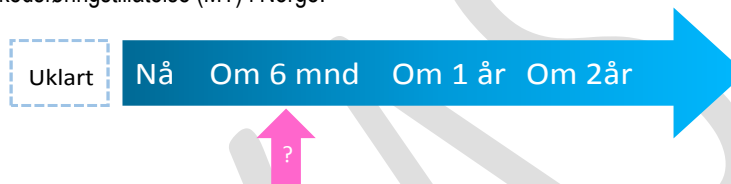
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb Pharma

Synonymer virkestoff: BMS-936558; MDX-1106; ONO-4538

Synonymer indikasjon: Malignt melanoma; føflekkreft

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>	
Blå resept	<input type="checkbox"/>	
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>	
Usikkert	<input type="checkbox"/>	

### Beskrivelse av den nye metoden

Nivolumab er et humant monoklonalt IgG4 antistoff som blokkerer overflatereseptoren programmed cell death-1 (PD-1) på lymfocytter (T-celler). Flere typer kreftceller produserer PD-1 ligand. Aktivering av programmert celledød via PD1-reseptor på T-celler representerer en hovedbryter for nedregulering av immunforsvaret mediert av PD-1 ligand-produserende kreftceller. Ved å blokkere PD-1 reseptoren stoppes nedreguleringen av kroppens immunforsvar og det vil isteden stimuleres til å angripe kreftcellene. Den nye metoden er en indikasjonsutvidelse som omfatter bruk av nivolumab, som adjuvant behandling, hos voksne og barn over 12 år etter fullstendig reseksjon av malignt melanom, stadium III og IV. Opdivo er tidligere godkjent for flere indikasjoner, deriblant som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab ved avansert inoperabel føflekkreft (2). Nivolumab administreres intravenøst hver andre uke (1, 2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Malignt melanom i hud er blant kreftsykdommene med størst økning i forekomst. Forekomsten stiger med økende alder. Kreftregisteret anslår at ved utgangen av 2015 var det 23.393 menn og kvinner som enten har eller har hatt føflekkreft. Dette året fikk 1018 menn og 983 kvinner føflekkreft og 330 nordmenn døde av sykdommen, flere menn enn kvinner (3). Sammenlignet med andre land med tilsvarende høy forekomst har Norge en høy dødelighet (6). Antall pasienter aktuelle for behandling innenfor denne nye metoden er ikke kjent. Melanom (ondartet føflekkreft) er den alvorligste formen av hudkreft. Det utvikles fra de pigmentdannende celler i huden. Føflekkreft oppstår vanligvis i huden men kan også forekomme i øyet. I sjeldne tilfeller kan føflekkreft forekomme i slimhinner (3,4). Sykdomsprogresjonen er klassifisert etter stadium. Pasienter med stadium III melanom har kreftceller som har spredt seg i huden, lymfekar eller lymfekjertler nær det opprinnelige kreftstedet, mens fase IV-pasienter har kreftceller som har spredt seg i andre deler av kroppen (5,7).

### Dagens behandling

Dagens behandling for malignt melanom inkluderer immunterapi, strålebehandling, kirurgi, palliativ kirurgi og/eller kjemoterapi. Som en del av behandlingsalternativene for stadium III og IV, kan pasienter gjennomgå operasjon (dvs. "reseksjon") for å fjerne melanom, omgivende vev og lymfeknuter (5, 7). Selv etter reseksjon av detekterbar sykdom har pasienter med stadium III og IV av sykdommen stor risiko for tilbakefall og død (8,9). Standardbehandlinger beskrevet i NCCN- og ESMO-retningslinjene (10, 11) inkluderer interferon- $\alpha$ , pegylert interferonbehandling og ipilimumab. Ifølge nasjonale retningslinjer finnes det per 2015 ingen livsforlengende adjuvant behandling (7).

#### . Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter - norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger (en hurtig vurdering og en fullstendig vurdering) om virkestoffet, men metodene omhandler en annen indikasjon (*inoperabelt* melanom) (12, 13). (se [Nye metoder](#) Opdivo (nivolumab)).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (14).

##### Metodevarsler i Norge

Det foreligger flere metodevarsler for nivolumab i MedNytt hvorav ett omhandler nivolumab til bruk ved *inoperabelt* malignt melanom (15).

##### Metodevarsler - internasjonalt

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 5).

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer* og fase	Forventet ferdig
Pasienter over 15 år etter fullstendig reseksjon av stadium IIIb/c eller IV melanom. (N=905)	Nivolumab 3mg/kg i.v.	Ipilimumab 10 mg/kg i.v.	Recurrence -free-survival (RFS)	<a href="#">NCT02388906</a> (CA209-238) Randomisert dobbelt blind fase III	26.11.2018. Søkte indikasjon er basert på interimdata.

\*ClinicalTrials.gov Identifier [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

#### Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

#### Hovedkilder til informasjon

1. *Nivolumab: Opdivo Malignant melanoma in patients who are at high risk of disease recurrence following complete surgical resection.* (24. oktober 2017). NHS Specialist Pharmacy Service. Hentet 27. oktober 2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Preparatomtale Opdivo (nivolumab): Hentet 1.november 2017 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
3. Hentet 27.oktober 2017 fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Foflekkeft/>
4. <http://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/malignt-melanom-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-i-norge>

5. *Nivolumab (Opdivo) for Melanoma after complete resection of Stage IIb/c or Stage IV Melanoma (adjuvant therapy)*. (2017). Newcastle: NIHR Innovation Observatory. Hentet fra 27. oktober 2017 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-opdivo-for-melanoma-after-complete-resection-of-stage-iiibc-or-stage-iv-melanoma-adjuvant-therapy/>
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
7. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer*. (2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2489). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 1. november 2017 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-melanomer>
8. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 2010;28:3042-7.
9. Davar D, Tarhini AA, Kirkwood JM. Adjuvant Therapy for Melanoma. *Cancer J* 2012; 18(2):192-202.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Practice Guidelines in Oncology. Melanoma Version 1.1017. Hentet 27. oktober 2017.
11. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v126-32.
12. Statens legemiddelverk. (2015). *Nivolumab til behandling av avansert melanom: Vurdering av innsendt dokumentasjon*. (Hurtig metodevurdering). Oslo: Statens legemiddelverk. Hentet 28. september 2017 fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseokonomiske%20rapporter/O/Opdivo\\_melanom\\_2015.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Helseokonomiske%20rapporter/O/Opdivo_melanom_2015.pdf)
13. Pike E, et al. (2015). *A health technology assessment of the new drugs for inoperable or metastatic malignant melanoma patients*. (Report from Kunnskapssenteret (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) No 22–2015: Health Technology Assessment). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Hentet 28. september 2017 fra <https://www.fhi.no/publ/2015/fullstendig-metodevurdering-av-de-nye-legemidlene-for-pasienter-med-inopera/>.
14. *Helseokonomisk bedømming av Opdivo ved hudcancer*. (2015). Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Hentet 1. november fra <https://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/Halsoekonomisk-bedomning-av-Opdivo/>
15. Hentet 28. september fra [http://sok.helsebiblioteket.no/vivisimo/cgi-bin/query-meta?&query=nivolumab&v:project=NOKC\\_SearchTab1&binning-state=information-type%3d%3dMetodevarsel&](http://sok.helsebiblioteket.no/vivisimo/cgi-bin/query-meta?&query=nivolumab&v:project=NOKC_SearchTab1&binning-state=information-type%3d%3dMetodevarsel&)

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarsling.

Første varsel	01.12.2017
Siste oppdatering	01.12.2017