



# 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

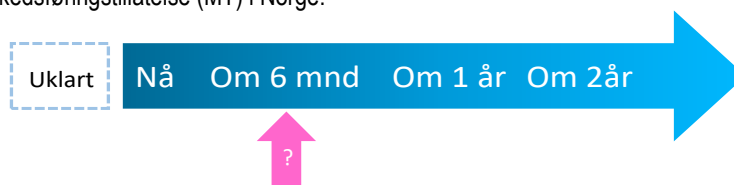
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb Pharma

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 PD-1-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 tilleggsbehandling (adjuvant behandling), hos voksne og barn over 12 år etter fullstendig reseksjon av malignt melanom, stadium III og IV. Virkestoffet er tidligere godkjent for flere indikasjoner, deriblant som monoterapi eller i kombinasjon med ipilimumab ved avansert inoperabel føflekkreft (melanom). Nivolumab administreres intravenøst hver andre uke (1, 2,).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ondartet føflekkreft (malignt melanom) 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 (4). Antall pasienter aktuelle for behandling innenfor denne nye metoden er ikke kjent. 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 og i sjeldne tilfeller i slimhinner (3,5). 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 (6,7). Selv etter kirurgisk fjerning av detekterbar sykdom (fullstendig reseksjon) har pasienter med stadium III og IV av sykdommen stor risiko for tilbakefall og død (8,9). Vi kjenner ikke til hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling.

### Dagens behandling

I følge nasjonale retningslinjer for behandling av melanom omfatter dagens behandling 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. Ifølge nasjonale retningslinjer finnes det per 2015 ingen livsforlengende adjuvant behandling, men utprøvende adjuvant behandling kan være aktuelt (7).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

Vi har identifisert 13 saker behandlet i Nye metoder om nivolumab (se [Nye metode nivolumab](#) nivolumab), hvorav tre omfatter behandling av en annen indikasjon av melanom, for alle tre foreligger det hurtig metodevurderinger (Se Nye metoder [ID2014\\_036](#) ; [ID2015\\_053](#) og [ID2016\\_092](#)). Vi har identifisert totalt 12 saker om behandling av malignt melanom i Nye metoder (se [Nye metoder melanom](#)), hvorav en resulterte i bestilling av en fullstendig metodevurdering (se [Nye metoder ID2014\\_031](#)), metodevurderingen ble ferdigstilt i 2015.

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter – internasjonale

Det foreligger flere oppdaterte internasjonale metodevurderinger som kan være relevante (ikke gjennomgått).

#### Metodevarsler i Norge

Det foreligger flere norske metodevarsler om nivolumab og melanom (se over).

#### Metodevarsler - internasjonalt

Det foreligger minst to internasjonale metodevarsler om metoden (1, 6).

#### 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

### 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 27.10. 2017 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Preparatomtale Opdivo (nivolumab): Hentet 1.11. 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. Føflekkreft Kreftregisteret, Hentet 11.12. 2017 fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Foflekkreft/>
4. 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.

5. Geisler J mfl, Malignt melanom – diagnostikk, behandling og oppfølging i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2013  
<http://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/malignt-melanom-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-i-norge>
6. Nivolumab (Opdivo) for Melanoma after complete resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (adjuvant therapy). (2017). Newcastle: NIHR Innovation Observatory. Hentet fra 27.10. 2017 fra  
<http://www.io.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-opdivo-for-melanoma-after-complete-resection-of-stage-iii-bc-or-stage-iv-melanoma-adjuvant-therapy/>
7. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. (2017). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2489). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 11.12.2017 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.

Se [Om MedNytt](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel                      Utkast fra Legemiddelverket 04.12.2017

Siste oppdatering                11.12.2017