

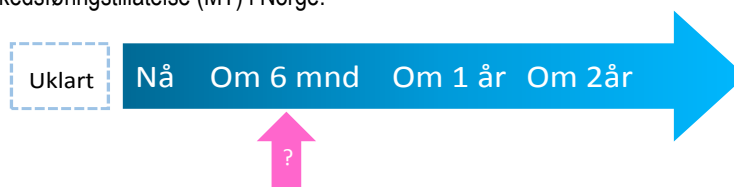


# Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB)

Type metode: Legemiddel  
Område: Kreft: Luftveier  
Virkestoffnavn: nivolumab og ipilimumab  
Handelsnavn: Opdivo og Yervoy  
ATC-kode: L01XC17 (nivolumab) og L01XC11 (ipilimumab)  
MT søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## 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).

## Beskrivelse av den nye metoden

Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse for både nivolumab og ipilimumab til førstelinjebehandling av metastatisk NSCLC hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor uavhengig av PD-L1 status.

Nivolumab er en PD-1 hemmer som virker ved å stoppe nedreguleringen av kroppens immunforsvar og i stedet stimulerer til angrep på kreftceller, mens ipilimumab er en CTLA4-inhibitor som blokkerer hemmingen av T-celler og med dette fremmer direkte angrep av T-celler mot tumorceller. Ipilimumab kan også selektivt regulere forholdet mellom T-effektorceller og regulatoriske T-celler som driver tumorcelledød. Nivolumab som monoterapi er blant annet indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne. Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er fra tidligere indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne. Se preparatomtaler for mer informasjon (2,3). Begge legemidler er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2016 ble 3080 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk, som står bak 8 av 10 krefttilfeller (4).

Det er uvisst hvor mange pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB tilsvarende mer enn 10 mutasjoner per megabase) og som dermed er aktuelle for behandling med kombinasjonen.

## Dagens behandling

Behandling av NSCLC er beskrevet i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i juli 2018. Immunterapi er førstelinjebehandling ved avansert ikke-småcellet lungekreft for de pasienter som uttrykker  $\geq 50\%$  PD-L1. For pasienter med PD-L1 status  $< 50\%$  uten ALK eller EGFR mutasjoner er platinum-dublett førstelinjebehandling (5)

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert totalt 15 legemidler (27 unike forslag/ID) for [ikke-småcellet lungekreft funnet på nyemetoder.no](#). Nivolumab har 14 unike registrerte forslag/ID i Nye Metoder, tre av dem for ikke-småcellet lungekreft, men ingen til behandling i førstelinje.

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6)

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

#### Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter metastatisk NSCLC som ikke tidligere hadde mottatt kreftbehandling (N= 2220)	Arm A: nivolumab (IV)  Arm B: nivolumab + ipilimumab  Arm C: Nivolumab + kjemoterapi basert på histologi	Arm D: kjemoterapi basert på histologi	Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)	<a href="#">NCT02477826</a> CheckMate 227 (fase III)	Januar 2019 <a href="#">Publikasjon foreligger</a>

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

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	Kostnader til testing tilkommer
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input checked="" type="checkbox"/>	Krever innføring av genom-sekvensering/TMB-testing
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"/>	Kommentar FHI: Metoden er en av flere nye legemidler for behandling av ikke-småcellet lungekreft og krever innføring av nye diagnostiske tester. Det kan være behov for en fullstendig metodevurdering knyttet til de ulike utrednings og behandlingsoalternativene.

### Hovedkilder til informasjon

- 1) *Nivolumab: Opdivo · Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) - first-line in combination with ipilimumab, in patients with high TMB (tumour mutation burden) regardless of PD-L1 expression.* (03. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. august 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
- 2) Preparatomtale Opdivo: Statens Legemiddelverk. Hentet 06.09.2018 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) Preparatomtale Yervoy: Statens Legemiddelverk. Hentet 06.09.2018 fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002213/WC500109299.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf)
- 4) Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret [oppdatert 11. januar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
- 5) *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.* (17. juli 2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2745). Oslo: Helsedirektoratet.
- 6) *Nivolumab with ipilimumab for untreated non-small-cell lung cancer that has a high tumour mutational burden [ID1187].* (In development [GID-TA10234]). National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 15. august 2018, fra [www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10234](http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10234)

Dato for første publisering 17.09.2018

Siste oppdatering 17.09.2018

Folkhelseinstituttet 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

