

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Relatlimab/nivolumab til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg).

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XY03 Virkestoffnavn: relatlimab/nivolumab Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet: 1.4 Tag (merkna) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi) <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Specialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Kreftsykdommer; Hudkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input checked="" type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input checked="" type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input checked="" type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input checked="" type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	<input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> 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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere 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

Melanom (føflekkreft/hudkreft) oppstår når pigmentceller i huden gjennomgår en forandring som gjør dem til kreftceller. Navnet melanom brukes fordi svulsten har sitt utspring i hudens pigmentceller, som kalles melanocytter, som danner det brune pigmentstoffet melanin (2).

I 2020 ble det registrert 2 697 tilfeller av melanom, median alder ved diagnose var 65 år for kvinner og 69 år for menn. Om lag 6% av pasientene diagnostiseres med føflekkreft med spredning (stadium IV) (3). Føflekkreft er den kreftformen som øker mest i Norge og for aldersgruppen 25-49 år er melanom i hud den nest vanligste kreftformen. Dødsfall forårsaket av melanom medfører derfor tap av mange leveår (4).

Føflekkreft med spredning er en alvorlig sykdom og pasienter med metastatisk sykdom (stadium IV) har dårlig prognose. De siste 10 års forskning har medført gjennombrudd i den systemiske behandlingen og det er en tendens til økt overlevelse i mange stadier og spesielt i stadium IV med fjernetastaser. For pasienter med stadium IV er 5-års relativ overlevelse 38,4% for menn og 47,4% for kvinner (3, 4).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter (barn og voksne) som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (4), de beskriver at pasienter i stadium IV og/eller inoperabelt stadium III bør vurderes for henvisning til inklusjon i utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Generelt forutsetter dette god allmenntilstand, ECOG 0-2, og ingen alvorlig komorbidity. 40-50 % av pasienter med metastatisk malignt melanom har BRAF-mutasjon, noe som vil ha betydning for valg av regime i senere linjer, men immunterapi bør vurderes i første linje for alle pasienter.

I første omgang anbefales det bruk av en PD-1 hemmer og hos nøye selekterte pasienter med god funksjonsklasse og som er informert om og villig til å akseptere en høyere risiko for bivirkninger, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes.

Forventet respons ved kjemoterapi er svært liten hos BRAF muterte, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse og som har kontraindikasjoner for immunterapi og BRAF hemmere.

Pasienter med behandlingsresistente multiple metastaser til en underekstremitet kan vurderes for ILP (isolated limb perfusion) og pasienter med behandlingsresistente hudmetastaser kan vurderes for elektrokjemoterapi. Strålebehandling bør vurderes ved symptomgivende metastaser i hud der kirurgisk behandling eller elektrokjemoterapi ikke er aktuelt, eller eventuell systemisk behandling ikke har effekt (4).

Virkningsmekanisme

Relatlimab er et antistoff som binder til «anti-lymfocyt aktiviserings gen-3» (LAG-3) på T celler og fører til økt stimulering og aktivering av T celler som kan gi en anti-tumorrespons (7).

Nivolumab et antistoff som binder til programmert celledød-1 (PD-1) reseptoren på T-celler. Dermed blokkeres interaksjonen mellom PD-1 og ligandene PD-L1 og PD-L2, slik at T-celleresponsen, inkludert anti-tumorresponsen, forsterkes (8).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg) (1).

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

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase II/III klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 12 år) med malignt melanom stadie III (ikke-resektabelt) eller stadie IV (N = 714)	Relatlimab 160 mg + nivolumab 480 mg hver 4. uke	Nivolumab 480 mg hver 4. uke	<u>Primært utfallsmål:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære utfallsmål:</u> Totaloverlevelse (OS), responsrate (ORR) <u>Andre utfallsmål:</u> sikkerhet, ++	NCT03470922 RELATIVITY-047-studien fase II/III	Resultater foreligger (5) Estimert avsluttet 30 november 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det finnes flere norske ferdigstilte metodevurderinger for immunterapier innenfor samme indikasjon (se NyeMetoder ID2015_053 , ID2014_034 , ID2014_036) i tillegg til en fullstendig metodevurdering for indikasjonen (se NyeMetoder ID2014_031).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt –	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

1. Nivolumab + relatlimab: Advanced malignant melanoma - first-line [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab-relatlimab/>
2. Føflekkreft - malignt melanom. Norsk Helseinformatikk (NHI). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/foflekker-pigmenterte-utslett/foflekkreft-malignt-melanom/>
3. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Krefregisteret, 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.krefregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-melanom-2020.pdf>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo. Helsedirektoratet. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>
5. Tawbi H.A, et al, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma, N Engl J Med 2022;386:24-34.
6. Nivolumab and relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24118. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-and-relatlimab-for-untreated-advanced-or-metastatic-melanoma-first-line/>
7. Maruhashi T, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001014. doi:10.1136/jitc-2020-001014
8. Preparatomtale – Opdivo. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
9. Nivolumab-relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma [ID1688]. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. [oppdatert februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	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.