

## Mini-MTV skema til brug for vurdering af et lægemiddel i Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for vurdering af lægemidler med markedsføringsgodkendelse, og der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer reviewede studier.

Mini-MTV skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Generelt anbefales det, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på [http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini\\_MTV/Mini\\_MTV.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf).

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål er en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidens tabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslaget's konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

Dato: 02.08.15

Lægemidlets navn: Nivolumab BMS (Nivolumab)

### Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk afd R. OUH

Stilling: Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Adresse: Sdr Boulevard 29, 5000 Odense C

Telefonnummer: +4529173453

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Udarbejdet af Karin Holmskov Hansen juli 2015 på vegne af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

Mini-MTV har været diskuteret på DOLG møde juni 2015 og aktuelle dokument har været rundsendt til godkendelse af DOLG medlemmerne forud for indsendelse til KRIS.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

<p>3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?</p> <p>Som monoterapi til voksne patienter med fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi. Produktresumé vedlægges.</p>
<p>4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?</p> <p>I 2013 er diagnosticeret 4288 nye tilfælde af lungekræft, heraf 85% NSCLC. Mindst 400 patienter har planocellulær (sq) NSCLC, hvor et kurativt behandlingstilbud ikke er muligt. Heraf vil ca 300 patienter tilbydes pallierende kemoterapi i 1. linie, og ca 200 patienter vil være kandidater til 2. linie behandling.</p> <p>Forventer således at ca 200 patienter årligt med sq-NSCLC vil være kandidater til Nivolumab eller anden 2. linie behandling i DK.</p>
<p>5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)</p> <p>Behandlingsmuligheder for planocellulært NSCLC patienter, med progression efter 1. linies behandling med platinbaseret kemoterapi regime er i dag vældig begrænsede. Standardbehandling er siden godkendelse i 1999, stadig Docetaxel med en median overlevelse på 6,4 måneder og hhv. 22% 1-års overlevelsesrate og 5% 2-års overlevelsesrate [retrospektive data Medicare].</p> <p>Behandling med Docetaxel er behæftet med betydelig toksicitet, så som knoglemarvstoksicitet.</p> <p>Nivolumab er det første anti-PD-1 antistof der er godkendt til behandling til voksne patienter med fremskreden eller metastatisk planocellulært NSCLC som 2. L behandling.</p> <p>Nivolumab (et fuldt humant IgG4 antistof) virker ved at binde sig til PD-1 (et immun-checkpoint) på T cellerne, og dermed blokere PD-1s interaktion med PD-L1 og PD-L2 udtrykt på bl.a. tumorceller og celler i immunapparatet. Nivolumab forstærker T-celleresponsen ved at blokere PD-1 immuncheckpoint-receptoren, hvorved T celler kan mediere et effektivt antitumorrespons. Behandlingen med Nivolumab har i forhold til Docetaxel i kliniske studier vist færre grad 3-5 AE'er.</p> <p>På basis af en klart forbedret overlevelse ved behandling med Nivolumab, samt en forbedret bivirkningsprofil, bør Nivolumab indføres som <u>standardbehandling</u> af planocellulært NSCLC patienter efter progression på dublet kemoterapi regime (2.linie).</p> <p>Hvis stoffet godkendes til brug, vil det træde ind på Docetaxels plads. Docetaxel vil således blive en mulig 3. linie behandling til denne patientgruppe.</p>
<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p> <p>De udvalgte studier repræsenterer relevante data fra Nivolumab udviklingsprogrammet, og omfatter bl.a. de studier som ligger til grund for EMA/ECs godkendelse. Studierne er fundet ved søgning på pubmed ("nivolumab" and "non-small cell lung cancer"). Metaanalyser foreligger ikke.</p>

Fase 1 med NSCLC patienter

- a) Topalian SL et al; Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med 366; 26:2443-54. 2012
- b) Gettinger SN et al; Overall Survival, and Long-Term Safety of Nivolumab (anti-PD-1 antibody BMS-936558 ONO-4538) in Patient with previously Treated Advanced Non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 32:1020-1030. 2014 2015 Apr 20. pi: JCO.2014.58.3708

Fase 2 med NSCLC – SQ

- c) Rizvi NA et al., Activity and safety of Nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small cell lung cancer (Checkmate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet oncology, online February 2015 dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9

Fase 3 med NSCLC – SQ

- d) Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-small cell lung cancer, NEJM, 2015 Jul 9;373(2):123-35

Evidens 1b

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

De selekterede patienter i vedlagte studier er sammenlignelige med danske NSCLC patienter med planocellulært histolog behandlingsregime.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Se også app, 3 for detaljer.

**Studie MDX1106-03:** Patienter  $\geq 18$  år forventet restlevetid  $> 12$  uger, med fremskreden NSCLC Performance status 0-2. Målbar tumor ved RECIST. Patienter med stabile behandlede hjernemetastaser kunne også inkluderes. Historik med 1-5 behandlingslinier. Patienter med kronisk autoimmunsygdom, patienter i kronisk behandling med immun-supprimerende stoffer, samt patienter med HIV, HCV og HBV blev ekskluderet fra studiet.

**Studie CA209-063:** Patienter med planocellulært NSCLC efter minimum  $\geq 2$  behandling, *stage* IIIB + IV.  $\geq 18$  år, PS 0-1.

Eksklusionskriterier som ved MDX1106-03. Desuden var patienter med symptomatisk interstitiel lungesygdom ekskluderet fra studiet

**Studie: CA209-017:** Patienter med planocellulært NSCLC stage IIIB + IV,  $\geq 18$  år, PS 0-1, progredieret under eller efter tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime. Patienter blev optaget i studiet, uanset deres PD-L1 status. Patienter med behandlede hjernemetastaser kunne deltage, hvis de neurologisk var vendt tilbage til baseline, mindst 2 uger før studieoptagelse og

havde afsluttet kortikosteroid-behandling eller var på en stabil eller faldende dosisækvivalent med <10 mg prednison dagligt.

Eksklusionskriterier som ved CA209-063. Desuden var patienter behandlet med Docetaxel ekskluderet fra studiet.

Inklusions – og eksklusionskriterierne i CA209-017, vil svare til de kriterier som vi opstiller for at behandle disse patienter fremover.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

### **Nivolumab er blevet testet i et randomiseret fase 3-studie versus Docetaxel (CA209-017):**

CA209-017: (NCT01642004). Minimum *follow-up* tid var 11 måneder. Studiet blev stoppet tidligt af en uafhængig ”safety monitoring committee” 10. januar 2015, pga. forbedret overlevelse for de Nivolumab-behandlede patienter.

**Virkning og sikkerhed** med Nivolumab 3mg/kg vs Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> blev undersøgt i patienter med planocellulært NSCLC (N=272), efter platinbaseret dublet kemoterapi regime. Tumorvurdering ifølge RECIST 1.1 udført 9 uger efter 1. behandling og derefter hver 6. uge.

**Den mediane tid til respons** for Nivolumab var 2,2 måneder og 2,1 måneder for Docetaxel.

**ORR** var 20% (0,7% CR og 19,3% PR) for Nivolumab BMS vs 8,8% for docetaxel. Patienter med ”ikke konventionelle responser (pseudoprogression)” var ikke inkluderet i response rate analysen.

**Samlet median overlevelse** i 2. linie var 9,2 måneder (Nivolumab) versus 6,0 måneder for Docetaxel, HR= 0,59 [0,43-0,81].

**Median varighed af respons:** ikke nået for Nivolumab (2,9-20,5+ måneder) vs 8,4 måneder (1,4-15,2) for docetaxel.

**1 års overlevelsese rate:** 42,1% for Nivolumab vs 23,7% for Docetaxel.

Den observerede OS-fordel blev vist konsistent på tværs af forskellige subgrupper af patienter. Forbedret overlevelse blev observeret, uanset om patienterne havde tumorer, der var kategoriseret som PD-L1-negative eller PD-L1-positive (tumormembran-ekspressions cut-off på 1%, 5% eller 10% bestemt på mindst 100 tumorceller).

**Median PFS** for Nivolumab 3,5 måneder vs 2,8 måneder for Docetaxel [HR= 0,62 (0,47-0,81)].

### **Nivolumab blev testet i et enkelt-arms-fase-2 studie CA209-063:**

117 patienter med planocellulært NSCLC efter minimum  $\geq 2$  linie behandling, stage IIIB & IV  $\geq 18$  år, PS 0-1. Patienter der blev behandlet med Nivolumab 3 mg/kg viste en overordnet responsrate på 14,5% og en median OS på 8,2 måneder. PFS: 1,9 måneder.

Overlevelsese rate efter 12 måneder var 41%.

**Langtids Follow-up OS data: MDX1106-03:**

De nye immuno-onkologiske behandlinger er karakteriseret ved en såkaldt **”Tail -Effect”** hvor en patientandel ser ud til at blive ”langtidsoverlevende”. Dette beror efter al sandsynlighed på virkningsmekanismen af Nivolumab, herunder at immun-apparatet danner hukommelses-T celler med lang levetid.

I april 2015 blev data fra fase I studiet med Nivolumab MDX1106-03 publiceret med 3-års overlevelsesrate på hhv. 1-år 56%, 2-års: 42% og 3-års: 27% [data fra adeno + planocellulært NSCLC]. Se artikel for detaljer.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Nivolumabs bivirkningsprofil angives i de anvendte referencer til at være tolerabel, og de immunrelaterede bivirkninger for at være håndterbare med eksisterende klinisk validerede behandlingsalgoritmer. De hyppigste bivirkninger ( $\geq 10\%$  af patienterne) i de puljede CA209-63 og CA209-017 studier, er træthed (33%), nedsat appetit (15%), kvalme (12%). Størstedelen af bivirkninger var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Bivirkningerne ved Nivolumab skyldes overvejende stoffets virkningsmekanisme - samt følger heraf i form af øget aktivitet i immunapparatet og afledte inflammatoriske tilstande hos patienten. Disse bivirkninger kan være alvorlige og tilmed livstruende, hvis de ikke opfanges i tide og behandles korrekt. Da størstedelen af bivirkninger udspringer af en inflammatorisk opblussen et eller flere steder i kroppen, omfatter behandlingen kortikosteroider. Er effekten af kortikosteroider ikke tilstrækkelig, kan Infliximab forsøges. Håndtering af bivirkninger ved Nivolumab vil være sammenligneligt med den nuværende systematiserede håndtering samt overvågning af Ipilimumab bivirkninger (melanoma). Her bør det bemærkes at head to head studie med Nivolumab og Ipilimumab (CA209-067) i melanoma, viste f.eks. færre immunrelaterede bivirkninger såsom colitis og diarre ved nivolumab-behandling.

Et pågående fase IIIB safety-studie på NSCLC på 146 US-community sites, har for nylig afrapporteret safety på 824 patienter (ASCO abstrakt #3013). De rapporterede AEs var konsistente med erfaringer fra de tidligere kliniske studier og nye bivirkninger blev ikke fundet på tværs af patienter med performance score 0-1 og 2. Graden af immunrelaterede bivirkninger var på niveau eller lavere end rapporteret i hhv. CA209-063 og CA209-017.

Hyppighed af behandlingsrelaterede bivirkninger (hæmatologiske og ikke-hæmatologiske) i fase 3 Checkmate-017:

58% af patienterne i Nivolumab-armen oplevede en bivirkning (alle grader), 7% havde en grad 3 eller 4, der var ingen grad 5.

I modsætning hertil oplevede 86% af patienter i Docetaxel-armen en bivirkning (alle grader), heraf var 55% grad 3 eller 4 og 2% grad 5.

Særlige bivirkninger:

*Immunrelateret(ir) pneumonitis:* I 063 og 017 studierne var hyppigheden af ir-pneumonitis, herunder interstitiel lungesygdom 5,2% (der var ingen grad 3/4 i 017 studiet).

*Immunrelateret colitis:* I 063 og 017 var hyppigheden af ir-colitis, 9,3% (heraf 1,6% grad 3, ingen grad 4 og 5)

*Immunrelateret hepatitis:* I 063 og 017 var hyppigheden af ir-hepatitis 1,2% heraf ingen grad 3-5.

*Immunrelateret nefritis:* I 063 og 017 var hyppigheden af ir-nefritis 3,2%, ingen grad 4/5 og 1/248 patienter med en grad 3.

*Immunrelaterede endokrinopatienter:* I 063 og 017 var hyppigheden af ir-endokrinopatienter 4,4%, ingen grad 3-5.

*Immunrelateret udslæt:* I 063 og 017 var hyppigheden af ir-udslæt 12,1%, grad 2 og 3 blev set i 2,4%, ingen fra 4/5.

Det er den generelle erfaring, at de fleste bivirkninger, hvoraf nogle er svære, forsvinder efter initiering af passende medicinsk behandling og/eller seponering af Nivolumab. [Postow MA et al., NEJM, April 20, 2015, Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma, CA209-069].

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Nivolumab undersøges i et større antal protokoller, og inden for flere cancerindikationer. Søgning i de internationale offentligt tilgængelige forsøgsdatabaser som [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) viser, at der er anført mere end 87 protokoller involverende Nivolumab (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab&Search=Search>) hvoraf 47 er åbne for rekruttering. Stoffet testes/forventet testet, med deltagelse af danske hospitaler og patienter, blandt andet inden for Melanom, Nyrekræft, Glioblastom og Lungekræft (NSCLC + SCLC).

#### **Renal Celle Carcinom:**

**CA209-025:** Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025)

Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-214:** Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214)

Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

#### **Glioblastoma:**

**CA209-143:** A Randomized Study of Nivolumab Versus Bevacizumab and a Safety Study of Nivolumab in Adult Subjects With Recurrent Glioblastoma (GBM) (CheckMate 143)

Dansk deltagelse ved Odense UH samt Århus UH

#### **Malign Melanom:**

**CA209-037:** A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)

Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-066:** Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066). Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-067:** Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067)

Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

### **Lungekræft:**

**CA209-171:** An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC

Dansk deltagelse ved Odense UH, Aalborg UH samt Herlev Hospital

**CA209-331:** An open-label, randomized, phase 3 study of nivolumab or chemotherapy in subjects with relapsed small-cell lung cancer after platinum-based first line chemotherapy

Dansk deltagelse: 3 sites – forventet start september/oktober 2015

**CA209-254:** Expanded Access single Named Patient for the treatment of Squamous and non Squamous-cell non-small cell lung cancer.

Dansk deltagelse ved Aarhus UH, Odense UH samt Herlev Hospital

### **Spørgsmål 13-14: Patient**

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Behandlingen giver ikke anledning til særlige etiske eller psykologiske overvejelser. Der er tale om en 2. linie anticancer behandling til patienter med en progredierende metastatisk planocellulært NSCLC. Nivolumab behandlingen har relativt færre bivirkninger sammenholdt med, Docetaxel.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Nivolumab skal anvendes til en gruppe patienter med planocellulært NSCLC, som har en alvorlig og livstruende sygdom. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede data på livskvalitet da QoL målinger fra CA209-017 studie er pågående. Patienter der responderer på Nivolumab skal, som andre patienter i onkologisk behandling, møde på hospitalet regelmæssigt, men dette vil formentligt opvejes ved en længere forventet restlevetid og øget livskvalitet.

Patienter der har været i Nivolumab behandling, bliver desuden monitoreret i op til 5 måneder efter sidste dosis, da bivirkninger kan opstå på hvilket som helst tidspunkt under eller efter seponering.



## Spørgsmål 15-20: Organisation

<p>15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?</p>
<p>Behandler teams på flere lungeonkologiske afdelinger (OUH, Århus og Herlev) har allerede erfaring med Nivolumab gennem implementering af et Compassionate use program samt et Safety fase 3B studie. CA209-171, (Herlev, OUH og Ålborg).</p> <p>Afdelingerne benytter sig af det udviklede informationsmateriale til patienter samt understøttende uddannelses og håndteringsmaterialer til det behandlende sundhedspersonale.</p> <p>Fremadrettet vil alle afdelinger løbende videreudanne eget (pleje)personale, samt andre relevante specialegrupper og yde support til mindre afdelinger. Her kan man med fordel høste viden fra de 3 melanom sites på tværs af faggrupper, da der her findes en tung erfaring med immun-onkologiske behandlinger.</p> <p>Nivolumab gives som iv. Injektion over 60 minutter, svarende til docetaxel (). Behandlingen foregår ambulant. De overordnede principper for proceduren er velkendte af personalet på en onkologisk afdelingen, idet de er sammenlignelige med procedurer for andre former for systemisk antineoplastisk behandling.</p> <p>Personalet på afdelinger, som skal benytte Nivolumab til behandling skal, som ved al ny behandling, undervises i håndtering af behandling samt dokumenteret effekt og bivirkninger.</p> <p>I forhold til antallet af patienter, som kan modtage denne behandling og hyppigheden hvormed behandlingen skal gives, vurderes der ikke umiddelbart at være behov for yderligere personale eller udvidelse af de fysiske rammer på afdelingen.</p>
<p>16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?</p>
<p>De fysiske rammer der er nødvendige for at kunne varetage behandling med Nivolumab, svarer til de rammer, der forefindes på dagafsnit på de onkologiske afdelinger i Danmark.</p>
<p>17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?</p>
<p>Indførelse af behandling med Nivolumab vil give et let øget antal patientkontakter, i onkologiske ambulatorium, i det Nivolumab indgives hver 2. uge. Dette vil give mulighed for en tættere opfølgning i forhold til effekt samt tidlig håndtering med immunmodulerende stoffer ved evt. immunrelaterede bivirkninger.</p> <p>I forhold til afledte effekter i relation til "svære bivirkninger", viser det kliniske studie med Nivolumab vs docetaxel [CA209-017] en ca.7 gange mindre frekvens af grad 3-4 bivirkninger (7% vs 55%) for nivolumab og det forventes derfor ikke, at øge ressourceforbruget i forhold til dette.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p>
<p>Behandlingen af bivirkninger foregår langt overvejende på onkologisk afdeling. Erfaringsmæssigt,</p>

baseret på nivolumab-behandling af danske melanom patienter, er det kun en del af patienter med grad 3-4 toksicitet, som kræver diagnostik og behandling på en anden afdeling. Et skøn er at det vil dreje sig om ca. halvdelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger, svarende til 3-8 % af de behandlede patienter.

Erfaringer fra fase 3b/IV safety studiet (CA209-153) på 126 US-community sites, viser at de afledte immunrelaterede bivirkninger hos 824 SQ-NSCLC patienter, generelt er håndterbare i den onkologiske afdeling også på mindre sites [Bauer TM *et al.* abstrakt #3013, ASCO 2015].

Lokalsygehuse kan på et senere tidspunkt komme i berøring med patienter, der har modtaget Nivolumab. Det vil være vigtigt, at man sikrer, at lokalsygehuse er bekendte med de immunologiske bivirkninger, der kan opstå i forbindelse med behandlinger som Nivolumab og forstår at håndtere disse.

Den lokale indlæggelse vil typisk være medieret af vagthavende læge på den onkologiske afdeling, og lokalsygehuset har til enhver tid mulighed for at kontakte onkologisk afd. med henblik på at konferere patienterne.

19: Hvordan påvirker varetagelse af behandling med lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (for eksempel som følge af ændringer i patientforløbet pga. den nye behandling)?

Behandlingen med Nivolumab udgør et nyt behandlingstilbud. Det vil i alle tilfælde gives til patienter som er i et kontrol-/behandlingsforløb på en af de NSCLC-behandlende onkologiske afdelinger. Det vil derfor ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse eller primærsektor.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?

Der vil være et meget begrænset omfang af etableringsudgifter, idet håndtering af behandling med Nivolumab minder om allerede kendte, antineoplastiske lægemidler. Der vil ikke være behov for indkøb af nyt udstyr, men der skal naturligvis afsættes ressourcer til at undervise sundhedspersonalet på de onkologiske afdelinger i, hvordan Nivolumab specifikt håndteres.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Det skønnes at ca. 200 patienter per år vil være kandidater til behandling med Nivolumab. Et behandlingsforløb består af ambulante intravenøse behandlinger hver 2. uge af 60 minutter varighed, kontrolblodprøve samt evalueringsscanninger hver 6-8 uge. Patienten behandles til progression el uacceptabel toxicitet.

Patienter der behandles med docetaxel får behandling intravenøst hver 3. uge med infusionstid på 60 minutter. Ofte planlægges max 6 serier eller i sjældne tilfælde til progression. Pga risikoen for anafylaktisk reaktion kræves der ekstra monitorering af patienten i forbindelse med fremmøde. Patienterne evalueres med CT hver 6. uge.

Da patienterne ofte får taget midtvejs blodprøver under docetaxel behandling, forventes blodprøver under nivolumab behandling ikke at overstige antal blodprøver under standard kemoterapi.

22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?

Udgiften pr patient pr år ift nuværende behandlingsstrategi tager udgangspunkt i RADS behandlingsvejledning for planocellulær lungekræft. Denne antager en gennemsnitsvægt på 76 kg, (gennemsnit for den danske voksne befolkning).

Ud fra den antagelse vil en gennemsnitsdosis pr infusion for Nivolumab således være 228 mg (3 mg/kg). Dog forventes det at dosis (og hermed medicinomkostning) vil være mindre, da kræftpatienterne i 2. line behandling vejer mindre end gennemsnitsdanskeren.

For docetaxel er det kliniske erfaring at en gennemsnitsdosis på ca 150 mg (ved overflade på 2m<sup>2</sup>) er gældende for langt størstedelen af patienter med SQ-NSCLC i 2. linie.

- (A) Beregningen for omkostningerne er baseret på fase 3 studiet (CA209-017), som viser patienter i Nivolumab-armen fik median 8 doser [1-49] mens det tilsvarende var 3 doser [1-29] for patienter i docetaxel-armen.

Nivolumab:

En infusion a 228 mg: (pris) kr

8 doser (studie median): 8\*(pris) kr

Docetaxel (generisk lægemiddel):

En infusion a 150 mg: 235 kr

3 doser (studie median): 705 kr

- (B) Herudover laves et årligt skøn på merprisen for nivolumab, omend det bør bemærkes at størstedelen af patienterne ikke vil modtage et fuldt års behandling.

Medicinske udgifter:

Nivolumab:

En infusion a 228 mg: (pris) kr

Et patientår: 26 doser a 228 mg a kr: 26\*(pris) kr

- (C) Øvrige udgifter: (ekstra kontroller m.v.):

Det vurderes at det samlede antal af blodprøver pr patient ikke vil afvige væsentlig fra gældende praksis med nuværende behandlingsalgoritme med docetaxel.

Ligeledes forventes antallet af radiologiske undersøgelser under behandlingsforløbet at svare til nuværende behandling og forventes derfor ikke at andrage yderlige udgifter.

Beregningerne for medicinudgifter er foretaget på baggrund af listepreiser (apotekets indkøbspris) og eventuelle rabataftaler med AMGROS er således ikke indregnet.

CA209-017-studiet viste, at der var 7% (Nivolumab) vs 55% (Docetaxel) Grad 3-4 bivirkninger. Der er ikke taget højde for et evt. færre antal indlæggelser, relateret til Grad 3-4 bivirkninger i forbindelse med en nivolumab-behandling.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehuse eller sektorer da disse patienter ved alvorlige bivirkninger indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling set i forhold til SOC for dette patientsegment.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerheden ved ovenstående beregninger er primært ift. behandlingsvarighed samt at den endelige pris endnu ikke er kendt. Herudover er der en usikkerhed ved det endelige antal patienter der kan tilbydes denne behandling.

Ligesom med nuværende behandlingsregimer er der ikke en fastlagt behandlingsvarighed. I de studier som ligger til grund for ansøgningen var median antal doser for nivolumab 8 doser (1-49) mens det tilsvarende var 3 doser docetaxel (1-19)

Mediantid til respons 2,2 måneder for nivolumab (4-5 behandlinger)

### Øvrige kommentarer

EMA har godkendt to regulatoriske særskilte forløb for Nivolumab på hhv. melanom og planocellulært NSCLC.

EMA/EC godkendte 19. juni 2015 OPDIVO (Nivolumab) som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) melanom.

EMA/EC godkendte 20. juli 2015 Nivolumab BMS (Nivolumab) til behandling af voksne patienter med fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi.

## Appendiks 1

### Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

#### Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
  - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
  - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
  - EuroScan Database <http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
  - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library) <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
  - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
  - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
  - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
  - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
  - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
  - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

**En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.**

### **Dokumentation af litteratursøgning**

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

### **Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur**

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet")	Absolut effekt ("Alt eller intet")	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.		
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.			
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetsanalyse.
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

## Appendiks 3

### Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperio de	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evide nsniv eau (Oxfo rd) <sup>1</sup>
<p><b>MDX1106-03:</b> NCT00730639</p> <p>Topalian SL et al; Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med 366;26:2443-54. 2012</p> <p>Gettinger SN et al; <b>Overall Survival, and Long-Term Safety of nivolumab</b> (anti-PD-1 antibody BMS-936558 ONO-4538) in Patient with previously Treated Advanced Non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 32:1020-1030. 2014 2015 Apr 20. pii: JCO.2014.58.3708. online published April 2015</p>	<p>Formålet er at undersøge safety, anti-tumor aktivitet og farmakokinetik ved Nivolumab behandling</p>	<p>Åbent fase-1 dosiseskalerings studie</p> <p><b>Nivolumab testet i 0,1-0,3-1-3-10 mg/kg dosering</b></p>	<p>Nov 2008- Jan 2012, 12 sites i USA</p>	<p>Totalt 296 pt med fremskreden lunge-, nyre-, kolorektal-, melanom, eller prostatakraft.</p> <p><b>122 pt med NSCLC, 42% med planocellulær NSCLC</b></p> <p>Patienter ≥18 år med fremskreden solid tumor</p> <p>Forventet levetid ≥ 12 måneder</p> <p>PS 0-2 (&gt;98% have PS 0-1)</p> <p>Målbar sygdom (RECIST v1.0)</p> <p>Patienter med radiografisk verificeret stabile (i mindst 8 uger) hjernemetastaser blev indrullet.</p>	<p>For patienter med <b>Planocellulært NSCLC</b> [tabel 2, Gettinger SN et al 2015]</p> <p><b>3 mg/kg</b> Median <b>OS 9,5 måneder</b> Overlevelses rate: 3 mg/mg SQ (n=18) 1 år <b>49%</b> 2 år <b>35%</b> 3 år <b>28%</b></p> <p>Median PFS <b>2,3 mdr</b> (alle doser). ORR: <b>22,2%</b></p> <p>Median varighed af respons: 17,0 måneder [range, 1,4<sup>+</sup>-36,8<sup>+</sup>]</p> <p><b>Maksimalt Tolerable Dosis (MTD) ikke nået ved 10 mg/kg nivolumab</b></p> <p><b>Mest almindelige Bivirkninger ved safety analyse (marts 2013, median varighed af behandling 13,6 uger [2-104 uger]):</b> fatigue (24%), nedsat appetit (12%) og diare (10%)</p> <p>Bivirkningsprofilen for nivolumab-behandlede NSCLC patienter lignede den total patientpopulation for 003 studiet.</p> <p>14% havde en grad 3-4 behandlingsrelateret AE (hyppigste var fatigue 3%).</p>	<p>45,7% og 54,3% havde fået henh. ≥2 eller ≥3 behandlinger tidligere (SQ + non-SQ).</p> <p>98.4% af patienterne var PS ≥1</p> <p>Lang follow-up periode, median 39 måneder (range [32-66 måneder])</p>	<p>1b</p>

<sup>1</sup> Se appendiks 2 "Evidensniveauer"



<p><b>CA209-063: NCT01721759</b></p> <p>Rizvi N et al: Activity and safety of Nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (Checkmate-063): a phase 2, single-arm trial, NEJM, online published 20. Febr. 2015. Dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9</p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab i patienter refraktær planocellulært NSCLC. ≥2. Linje.</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> Estimat på andel af pt. med Objektivt Respons (ORR), RECIST 1.1. (vurderet v/ en uafhængig evalueringskomité)</p> <p><u>Sek. Obj.:</u> Estimat på andel af pt. med Objektivt Respons (ORR), investigator vurderet</p> <p><u>Exploratory Obj.</u> Safety og Tolerabilitet PFS/OS PD-L1 ekspression som prediktiv biomarkør for effekt</p>	<p>Enkeltarms-åbnet studie udført på 27 sites i 4 lande.</p> <p>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</p>	<p>Nov 2012-juli 2014, blev 117 patienter enrolleret</p>	<p>117 patienter (37-87 år) med planocellulært NSCLC progredieret efter minimum 2 linjers behandling, stage IIIB plus IV. ≥18 år, PS 0-1.</p>	<p>117 patienter blev behandlet med Nivolumab: <b>ORR: 14,5%</b> (RECIST 1.1)</p> <p>Mediantid til respons: 3,3 måneder</p> <p><u>Median OS (mdr.): 8,2</u> [95% CI 6,1-10,9]</p> <p><u>Median PFS (mdr.): 1,9</u> måneder [95% CI 1,8-3,2].</p> <p><u>1 års overlevelsesrate:</u> Nivolumab <b>40,8%</b></p>	<p>Enkelt-arms, åbent studie</p> <p>44% og 21% havde fået henh. ≥3 eller ≥4 behandlinger tidligere</p> <p>78% PS 1 patienter 85% var kaukasiere</p> <p>Hos 61% blev fremskreden sygdom rapporteret som det bedste respons på den seneste tidligere behandling.</p> <p>Halvtreds procent af patienterne havde 3 eller flere sygdomssteder ved <i>baseline</i>.</p>	<p><i>Fase 2</i></p>
<p><b>CA209-017:</b></p> <p>Brahmer J et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced squamous-cell Non-small cell lung cancer; N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35</p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab vs Docetaxel til patienter m/ fremskreden eller metastaseret SQ NSCLC</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> Median OS</p> <p><u>Second. Obj.</u></p>	<p>RCT Fase 3, Randomiseret, kontrolleret, multicenter studie (106 sites)</p> <p>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</p>	<p>Okt 2012-Dec. 2013</p>	<p>Patienter (alder 39-85) med planocellulært NSCLC stage IIIB plus IV (80% IV). PS 0-1 (75% PS1), progredieret under eller efter en tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime. Randomiseret 1:1</p> <p><b>n= 272 patienter, 7%</b></p>	<p><u>Median OS (mdr.):</u> Nivolumab <b>9,2 [7,3 - 13,3]</b> Docetaxel <b>6,0 [5,1 - 7,3]</b></p> <p><u>ORR:</u> Nivolumab 20 % Docetaxel 9%</p> <p>Median varighed af respons: Nivolumab: ikke nået Docetaxel 8,4 m</p>	<p>Ingen Cross Over påvirkning af data før datalock.</p> <p>260 patienter fik behandling, minimum 11 måneders follow-up</p> <p>28 patienter i Nivolumab armen</p>	<p><i>1b</i></p>

	<p>ORR, PFS (investigator assessed)  ORR  PD-L1 ekspression som prediktiv biomarkør for OS, sikkerhed</p>			<p>(nivolumab-am) og 6% (docetaxel-arm) havde hjernemetastaser</p>	<p><u>1 års overlevelsesrate:</u>  Nivolumab <b>42,0%</b>  Dacarbazin <b>24,%</b>  HR=<b>0.59</b>; CI95%: [0,44-0,79]  P&lt;0,001</p> <p>Median PFS (mdr.):  Nivolumab 3.5  Docetaxel 2.8  HR=<b>0.62</b>; 95% CI: 0,47, 0.81; P&lt;0.001</p> <p><u>1 års PFS rate :</u>  Nivolumab : 21%  Docetaxel : 6%</p> <p>Ved database lock, var hhv. 16% af patienter i Nivolumab-armen og 2% af patienter i Docetaxel-armen i forsat behandling.</p> <p><b><u>PD-L1 ekspression</u></b>  83% var målbar PD-L1 ekspression  PD-L1 var hverken prædiktiv eller prognostisk biomarkør for OS eller PFS hos PD-L1 positive patienter versus PD-L1 negative patienter</p> <p>Bivirkninger mest alm. v/nivolumab  Fatigue (16%), nedsat appetit (11%), kraftsløshed og kvalme (10%)</p> <p>Grad 3+4 bivirkninger  Nivolumab 7%  Docetaxel 55%</p>	<p>blev behandlet efter initial progression. 9 patienter (6,6 %) havde ikke-konventionel respons v/Recist 1.1</p> <p>36% af Nivolumab patienter der gik ud af studiet, fik efterfølgende behandling, det samme gjorde sig gældende for 30% i Docetaxel-armen.</p> <p>24% fik hhv. Docetaxel og 2% fik Immunterapi.</p>	
--	---	--	--	--	--	--	--