



Ansøgningskema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde.

Lægemiddel/behandling:	
Nivolumab/Opdivo til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af klassisk Hodgkin lymfom efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin	
Anmodning fremsendt af: Martin Hutchings, på vegne af Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfom Gruppe	
Bilag*:	
Mini-MTV	<input checked="" type="checkbox"/> Nivolumab/Opdivo til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af klassisk Hodgkin lymfom efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin
MTV	<input type="checkbox"/> [Skriv titel på MTV]
Andet	<input type="checkbox"/> [Skriv titler på evt. andet bilagt materiale]
Beskrivelse af lægemidlets/behandlingens anvendelse:	
<input type="checkbox"/> 1. linie behandling	
<input type="checkbox"/> 2. linie behandling	
<input checked="" type="checkbox"/> 3. linie behandling: Til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af klassisk Hodgkin lymfom efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin	
Kort begrundelse for anmodningen:	
<p>80% af patienter med klassisk Hodgkin lymfom (cHL) helbreedes af 1. liniebehandling. De patienter der er kandidater til højdosiskemoterapi (typisk patienter under 65 år og i god almentilstand) tilbydes i tilfælde af tilbagefald eller primært behandlingssvigt et relapsregime som omfatter højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Patienter der herefter får tilbagefald, eller er i høj risiko for tilbagefald, tilbydes behandling med Brentuximab vedotin, og det gælder også for patienter der ved tilbagefald ikke er kandidater til HD+ASCT.</p> <p>Patienter der oplever svigt efter ovenstående, og som således må betragtes som refraktære overfor både konventionel kombinationskemoterapi og overfor Brentuximab vedotin har indtil for nylig haft meget begrænsede behandlingsmuligheder. Et nyligt publiceret fase 2 studie af PD1-hæmmeren Nivolumab viser imidlertid særdeles god aktivitet hos netop denne patientgruppe, og det skal ses i sammenhæng med at denne hæmning målrettet udnytter en nyligt identificeret svaghed ved HL-cellernes overlevelsesmekanisme. Samtidig er bivirkningerne til Nivolumab og lignende stoffer ret beskedne, effekten og alternativerne taget i betragtning.</p> <p>EMA/CHMP og EC har godkendt af Nivolumab til den beskrevne indikation i november 2016.</p>	

Anmodningen er drøftet med relevante faglige fora:

1. German Hodgkin Study Group (GHSG)
2. EORTC lymphoma Group
3. European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group for Hodgkin Lymphoma
4. Investigatorerne ved de centrale studier af Nivolumab ved CHL, Andreas Engert fra Köln, Tyskland; Anas Younes fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center i New York, USA; og Philippe Armand, Dana Farber Cancer Institute/Harvard Medical School, Boston, USA.

Lægemidlets ibrugtagning:

Nivolumab søges godkendt til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af cHL efter tidligere højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og behandling med Brentuximab vedotin. Nivolumab er allerede godkendt til behandling af patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) melanom, og til patienter med lokal fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer efter tidligere kemoterapi.

Kort resumé af mini-MTV:

Inden introduktionen af immun checkpoint inhibitorer (PD-1 hæmmere) findes ingen standardbehandling, hverken i Danmark eller i udlandet, for patienter med cHL, som oplever behandlingssvigt eller tilbagefald efter flere linier kemoterapi og som er refraktære overfor Brentuximab vedotin. De aktuelle tilbud til patienter i denne svære situation er forskellige former for kemoterapi, typiske milde enkeltstofbehandlinger med palliativt sigte eller kombinationsbehandlinger med det formål at give lidt mere varig sygdomskontrol. Varigheden af respons er imidlertid hos patienter med kemorefraktær sygdom i gennemsnit kun få, således kommer disse patienter, selv efter behandling med de mest effektive regimer, sjældent i en varig sygdomskontrol.

To studier af Nivolumab viser imidlertid særdeles lovende aktivitet hos disse patienter. I begge studier af Nivolumab indgik patienter med gentagne cHL tilbagefald eller behandlingssvigt. I fase 1 studiet indgik enkelte patienter som ikke havde været eksponeret for Brentuximab vedotin (5 ud af 23 patienter), mens alle 80 patienter i fase 2 studiet havde gennemgået både HD+ASCT og behandling med Brentuximab vedotin.

Populationerne i de omtalte studier svarer helt til tilsvarende danske patienter. Fase 1 studiet viste overall respons rate (ORR) på 87% og komplet respons rate (CRR) på 26%. Næsten halvdelen af de patienter der opnåede respons havde varighed af respons på mere end et år og er fortsat relapsfri efter en median follow-up tid på ca. 1½ år. Fase 2 studiet viste ORR på 66% og CRR på 9%, bedømt af et uafhængigt panel til responsvurdering. Bedømt af investigatorerne var ORR 72,5% og CRR 28%. Da median follow-up ved seneste publicerede analyse af data kun var ca. 9 mdr., og da 64% af patienterne på tidspunktet for den analyses var i fortsat behandling med Nivolumab, er responsvarigheden nødvendigvis undervurderet. Med det forbehold var responsvarigheden vurderet af det uafhængige panel og investigatorerne hhv. 8 og 9 måneder. Begge studier viste en gunstig bivirkningsprofil, således lever de fleste patienter under behandlingen med ganske beskedne behandlingsrelaterede gener.

Der er som det fremgår tale om ikke-randomiserede studier, og derfor er der ingen kontrolgruppe.

Øvrige bemærkninger:

Godkendelsen fra EMA og kommissionen omfatter patienter der tidligere har gennemgået HD+ASCT og endvidere har oplevet behandlingssvigt af Brentuximab vedotin. Godkendelsen af Brentuximab vedotin både europæisk og nationalt er givet til behandling af patienter der tidligere har gennemgået HD+ASCT samt til patienter der har relaps efter mindst to tidligere linier kemoterapi, og som ikke er kandidater til HD+ASCT, dette til trods for at sidstnævnte gruppe ikke var omfattet af det fase 2 studie som lå til grund for godkendelsen af Brentuximab vedotin. Disse patienter har meget begrænsede behandlingsmuligheder men må antages også kunne få god gavn af evt. behandling med Nivolumab. Af den grund bedes rådet overveje om ikke sådanne patienter kan omfattes af en evt. godkendelse i Danmark.