



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: [Angiv indikation for det ansøgte lægemiddel, og noter hvornår det blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA]

Indikationen ifølge vedhæftet produktresumé: OPDIVO er indiceret til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) hos voksne efter tidligere behandling med kemoterapi.

Nivolumab blev godkendt af KRIS til standardbehandling af planocellulær NSCLC i september 2015. Nivolumab blev efterfølgende EC godkendt 6. april 2016 til også at inkludere NSCLC patienter med en ikke-planocellulær histologi, og aktuelt ansøges således om udvidelse af indikationen for nivolumab til at omfatte alle patienter med avanceret NSCLC uanset histologi.

Anmodning fremsendt af:

Karin Holmskov Hansen (formand for Dansk Onkologiske Lungecancer gruppe) på vegne af DOLG

Bilag*: miniMTV, produktresumé,

Mini-MTV	Mini-MTV Nivolumab til NON SQ NSCLC .pdf
MTV	<input type="checkbox"/> [Skriv titel på MTV]
Andet	Produkt_resume.pdf, EPAR_NSQNSCLC.pdf, Borghaei et al, Nivo in Non-SQ NSCLC NEJM Sep. 2015.pdf, Nivo in NON-SQ Sep. 2015 appendix.pdf

Beskrivelse af lægemidlets/behandlingens anvendelse: [Indsæt beskrivelse af anvendelsen]

1. linie behandling
- x 2. linie behandling
3. linie behandling

Behandling af inkurabel ikke planocellulær (non-squamous) har gennem mange år været 1. linie kemoterapi med platin-doublet, hvor der i DK hyppigst har været anvendt platin + enten navelbine eller pemetrexed i alt 4 serie. Patienter der er egnede til såkaldt vedligeholdelsesbehandling (maintenance, MT) behandles typisk med pemetrexed MT indtil forværring af sygdommen (progression) eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger (toxicitet).

Ved progression efter 1. linie behandling vurderes patienten med henblik på 2. linie behandling, hvor valg af lægemiddel afhænger af hvad patienten er behandlet med i 1. linie. Patienter der har modtaget pemetrexed i 1. linie incl MT tilbydes typisk docetaxel, og patienter der aldrig har modtaget pemetrexed tilbydes dette som 2. linie kemoterapi.

Nivolumab blev KRIS godkendt til planocellulær NSCLC i september 2015 og anvendes således som standardbehandling i 2. linie til denne gruppe. Nivolumab har også vist bedre effekt og færre bivirkninger end docetaxel i fase 3 undersøgelse på non-sq NSCLC, og er nu FDA og EMA godkendt til brug i 2. linie. Der søges således om at indikationsudvidelsen i NSCLC skal godkendes i DK således at nivolumab kan ibrugtages som standardbehandling og indføres som et alment anvendt behandlingstilbud nu også til patienter med non-squamous NSCLC.

Kort begrundelse for anmodningen: [Angiv begrundelsen for ansøgning, f.eks. om lægemidlet/behandlingen er bedre end anden behandling, og om det i så fald træder i stedet for anden behandling, om det er til en specifik patientgruppe, der ikke tidligere har kunnet behandles etc.]

Nivolumab er blevet testet overfor docetaxel i et randomiseret fase 3-studie (CA209-057 - NCT01673867) i ikke-planocellulær NSCLC (Borghaei et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous-cell Non-small cell lung cancer, NEJM, 2015 Sep 27). Studiet viste en signifikant forbedret samlet overlevelse (OS) for patienter, der blev randomiseret til nivolumab sammenlignet med docetaxel ved den planlagte interimanalyse, hvorfor studiet blev lukket før tid ud fra effekt data, der var til fordel for nivolumab. Samlet median overlevelse for patienter der fik behandling med nivolumab var 12,2 måneder og kun 9,4 måneder for de docetaxel behandlede patienter (HR= 0,73 [0,59-0,89], P= 0,002).

På basis af en klinisk relevant forbedret samlet overlevelse, samt forbedret 12 og 18 måneders overlevelseshastighed ved behandling med nivolumab med en mere tolerable bivirkningsprofil vist i fase 3 studiet, bør nivolumab indføres som standardbehandling af ikke-planocellulær NSCLC patienter efter progression på doublet kemoterapi regime. Således ansøges om udvidelse af indikationen for nivolumab til at omfatte alle patienter med avanceret NSCLC uanset histologi.

Alternativet til nivolumab i 2. linie er kemoterapi, hvorfor nivolumab træder i stedet for anden behandling. Nivolumab er generelt set et mindre toksisk valg end kemoterapi, men behandling med immunterapi kræver også tæt bivirkningsmonitorering og uddannelse af personale, pga risikoen for potentielt alvorlige bivirkninger, der ved manglende/forkert håndtering kan være letale. Da nivolumab allerede er indført som standardbehandling på squamous NSCLC er denne uddannelse af relevante faggrupper iværksat.

Behandlingen med nivolumab er immunterapi, hvor man i forhold til effekt typisk ser en "tail-

effekt" på overlevelsen, hvor overlevelseskurven "flader ud" som udtryk for at en mindre gruppe af patienterne bliver langtidsoverlevende. Det er denne potentielle chance for langtidseffekt, der driver ønsket om immunterapi.

PD-L1 status er en god prædikator for behandlingseffekt af nivolumab, og man bør tilstræbe at alle patienter testes for PD-L1, enten på oprindeligt præparat eller på ny biopsi. Rebioptering og bestemmelse af PD-L1 status vil medføre et ekstra pres på udredende afdelinger og afdelingerne for patologi. PD-L1 status er i dag endnu ikke indført som en standard analyse ved NSCLC.

Anmodningen er drøftet med relevante faglige fora:

Anmodningen er drøftet med DOLG medlemmerne til DOLG møde 10.03.16 og miniMTV er rundsendt til DOLG medlemmer til kommentarer og godkendelse inden afsendelse til KRIS.

Indstilling fra de faglige fora:

miniMTV er godkendt i DOLG

Lægemidlets ibrugtagning:

Nivolumab har siden KRIS godkendelsen til 2. linje squamous NSCLC i september 2016 været standard behandling i DK til patienter egnede til immuneterapi. Efter hhv FDA (15.10.15) og EMA (06.04.16) godkendelse af nivolumab til non-sq har udvalgte patienter i DK modtaget behandling med nivolumab efter henvisning til og anbefaling fra Sundhedsstyrelsens rådgivende panel for eksperimentel behandling.

Kort resumé af mini-MTV:

Nivolumab er allerede KRIS godkendt (september 2015) som standardbehandling i 2. linje til squamous NSCLC, og på baggrund af fase 3 data på nivolumab overfor docetaxel i 2. linje ved non-squamous NSCLC ansøges om udvidelse af indikationen til nu at omfatte både squamous og non-squamous NSCLC i 2. linje.

Nivolumab er ud fra data et mere effektivt og mindre toksisk valg sammenlignet med docetaxel, og der er potentiel chance for langtidseffekt. Ikke alle patienter har overbevisende effekt af nivolumab. Ved vurdering af patientens egnethed til nivolumab vil man som kliniker inddrage in- og eksklusionskriterierne fra de kliniske studier. Data tyder på at non squamous NSCLC patienter med særlig aggressiv sygdom med progression (PD) som udfald efter 1.linje eller PD indenfor 3 mdr har en øget dødelighed ved behandling med nivolumab. Denne gruppe bør tilbydes kemoterapi som 2. linje.

PD-L1 status er en god prædikator for behandlingseffekt af nivolumab, og man bør tilstræbe at behandle patienter med PD-L1 status på $\geq 1\%$ med nivolumab, og da man ikke kan udelukke klinisk effekt ved PD-L1 negative patienter kan man i særlige tilfælde overveje nivolumab behandling her. Hvis der ikke foreligger en PD-L1 status må fra- og tilvalg af nivolumab bygge på kliniske faktorer.

Nivolumabs bivirkningsprofil angives i de anvendte referencer til at være tolerabel, og de immunrelaterede bivirkninger for at være håndterbare med eksisterende klinisk validerede behandlingsalgoritmer.

Øvrige bemærkninger: [Eventuelt øvrige bemærkninger]

*) Såfremt der ikke er udarbejdet MTV for det pågældende lægemiddel/behandling, skal der fremsendes mini-MTV med anmodningen.