



## Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

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. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, 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 findes 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 evidenstabel, 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 lægemidlets 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: 10.05.2017

Lægemidlets navn: **Nivolumab (handelsnavn: Opdivo)**

### Kontaktperson:

Navn: Claus Andrup Kristensen

Institution: Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Stilling: Overlæge, Leder af team for behandling af lunge- og hoved-hals kræft

Adresse: Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Telefonnummer: 3545 0718

E-mailadresse: claus.andrup.kristensen@regionh.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

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

vedkommende?
Udarbejdet af Claus Andrup Kristensen, Overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet på vegne af DANish Head And Neck CANcer group (DAHANCA) og de i gruppen repræsenterede og behandlende afdelinger: Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?
Overlæge Maria Andersen, Onkologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital Overlæge, ph.d. Kenneth Jensen, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital Professor Jens Overgaard, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital Overlæge, ph.d. Jørgen Johansen, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Overlæge, ph.d. Niels Gyldenkerne, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Overlæge, ph.d. Lars Bastholt, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital Professor, overlæge, ph.d. Christian Godballe, Øre-Næse-Halskirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital Overlæge, ph.d. Jens Bentzen, Onkologisk Afdeling, Herlev Hospital Overlæge, ph.d. Irene Wessel, Øre-Næse-Halskirurgisk Klinik Afdelingslæge, ph.d. Anita Gothelf, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet Overlæge, ph.d. Claus Andrup Kristensen, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?
Nivolumab (OPDIVO) som monoterapi er indiceret til behandling af planocellulær hoved-halscancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret behandling. Produktresumé er vedlagt.
4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?
Hoved-halskræft omfatter flere sygdomsgrupper med et varierende antal patienter. Antal patienter registreret med kendt tumorlokalisering varierer fra ca. 50 til 500 tilfælde årligt (mundhule, spytkirtler, svælg, strube, næse-bihuler, skjoldbruskkirtel, halsens og halsens lymfeknuder [metastaser]). I 2015 er der i alt registreret 1208 nydiagnosticerede tilfælde af hoved-halskræft i DAHANCA's database, blandt disse kræfttilfælde udgik 282 fra mundhulen, 524 fra svælget (rhino-, oro- og hypopharynx) og 220 fra struben (DAHANCA's årsrapport 2015). De fleste er pladeepitelkarcinomer, som primært skyldes tobak og alkoholmisbrug, hvortil kommer et stigende antal virusrelaterede tilfælde, især i mundsvælget forårsaget af HPV (samt for næsesvælgets vedkommende EBV). I de seneste 40 år er der sket en markant stigning i incidensen af kræft i mundsvælget (oropharynx) i Danmark, hvilket synes at kunne tilskrives HPV infektion (DAHANCA's 2015 årsrapport).
Primær behandling er med kurativ hensigt og udgøres af radioterapi eller kirurgi, enten alene eller i kombination. Ca. 50% af patienterne får konkomitant systemisk behandling (cisplatin). Primær behandlingen svigter hos ca. 40% af patienterne. I tilfælde af recidiv, skal det først vurderes om alle potentielt kurative muligheder (kirurgi og radioterapi) er udtømte. Såfremt muligheder for et

kurativt indgreb er udelukket, kan man i dialog med patienten overveje livsforlængende og/eller lindrende systemisk behandling alene.

Det anslåede antal patienter, som i dag behandles med 1. linje kombinationskemoterapi alene, er 125-150 årligt fordelt på 5 centre. Heraf får ca. 25-40 patienter 2. linje systemisk behandling. Imidlertid vil langt af de fleste patienter, som er kandidater til 2. linje, ikke blive behandlet pga. dårlig almentilstand og betydelig toksicitet ved kemoterapi.

Det forventes, at ca. 50 patienter med planocellulær hoved-halscancer vil være kandidater til nivolumab monoterapi årligt.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

I Danmark er den primære behandling kirurgi og bestråling med kurativ intention. Dette kan inkludere konkømitant systemisk behandling med cisplatin. Når kurative behandlingsmuligheder er udtømte, kan patienter påbegynde 1. linje systemisk behandling alene.

Patienterne har dog ofte mén efter tidligere behandling og ledsagende komorbiditet og behovet for palliation er stort. I tilfælde hvor recidivet ikke medfører generende symptomer kan det bedste valg være at følge patienten uden behandling, idet igangsættelse af pallierende behandling på dette tidspunkt blot vil påføre patienten unødigt toksicitet. I tilfælde af inkurabel sygdom er det derfor essentielt at opveje fordele mod ulemper ved behandlingen. Patientens aktuelle symptomer og livskvalitet bør vurderes ift. den forventede gevinst ved behandling, da mange regimer, som idag benyttes, er toksiske og kan medføre livstruende bivirkninger.

Den mediane overlevelse er ca. 6 måneder for ubehandlede patienter med lokal-avanceret eller dissemineret sygdom, og ca. 10 måneder med den mest effektive 1. linje kombinationskemoterapi (cisplatin, 5-FU og cetuximab). Der har indtil nu ikke eksisteret en dokumenteret effektiv 2. linje standardbehandling til patienter med recidiverende/metastatisk planocellulære hoved-halscancer, som har progredieret efter eller er refraktære overfor platinbaseret behandling og derfor er der kun i begrænset omfang data tilgængeligt for denne patientpopulation. Patienter i den situation har en kort forventet rest levetid og en retrospektiv analyse viste en median overlevelse på ca. 1,8 måneder med *Best Supportive Care* (Leon et al., 2005, Clin Oncol [R Coll Radiol]).

Methotrexat, cisplatin, 5-FU-derivater og taxaner er velundersøgt. De har vist effekt som enkeltstofbehandling og der er lavet talrige kombinationsundersøgelser med disse. Et generelt, og ikke særligt overraskende træk, er at såvel responsrater som toksicitet øges, jo flere stoffer man bruger. En oversigt af de væsentligste studier fra de seneste 15 år findes i DAHANCA nationale retningslinjer for behandling af recidiv af hoved-halscancer.

<https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/Recidivbehandling%20retningslinjer%20recidiv%20V3.pdf>

Der er gennemført flere fase 3 studier af nye behandlingsmuligheder til recidiverende/ metastatisk hoved-halscancer, men indtil 2008 har alle været negative.

Kombinationsbehandling med cisplatin, specielt cisplatin med 5-FU, er det nærmeste man kommer på en international standardbehandling. Denne kombination giver en responsrate på ca. 30 % og en median overlevelse på 7-9 måneder. Imidlertid er cisplatinbehandling associeret med en betydelig toksicitet.

Kun en enkelt undersøgelse har vist en signifikant forskel i OS ved 1. linje behandling, nemlig

EXTREME-studiet (Vermorken J. et al., NEJM, 2008). I dette studie har man undersøgt tilføjelsen af cetuximab (EGF-receptorantagonist) til kombinationen af 5-FU/platin (cisplatin eller carboplatin), som 1. linje behandling. Median OS var 7,4 vs 10,1 måneder (HR 0,80; 95% CI, 0,64 to 0,99; P=0,04) til fordel for kombinationen med cetuximab. Responsrate blev forbedret fra 20% til 36% (P<0,001). EXTREME-regimet er i dag standardbehandling til patienter i god almentilstand pga. høj toksicitet (82% grad 3-4, Vermorken J., NEJM, 2008), hvilket også er bekræftet i et dansk studie (Lynggaard C.D. et al., Acta Oncol, 2015).

Den høje grad af svær toksicitet ved cisplatinbaserede regimer har ført til et dansk fase II studie på 50 patienter behandlet med kombinationen af paclitaxel og capecitabine (Bentzen J et al., Head Neck, 2007). Undersøgelsen viste en responsrate på 42%, en median overlevelse på 8 måneder og en betydelig reduktion i antal af grad 3-4 bivirkninger. Paclitaxel og capecitabine anvendes i DK som 1. linie standardbehandling til patienter i PS  $\geq$  2 og som 2. linie behandling efter platinbaseret behandling.

Nivolumab er et fuldt humaniseret IgG4 monoklonalt antistof, som primært forstærker patienters T-cellerespons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere programmeret celledød-1-(PD-1)-binding til PD-L1- og PD-L2-ligander.

I fase 3 studiet CheckMate 141 (Ferris et al., NEJM, 2016) vurderedes effekt og bivirkninger af behandling med nivolumab sammenlignet med enkeltstof-behandling med methotrexat, docetaxel eller cetuximab. Patienter med fremskreden planocellulær hoved-halscancer med progression indenfor 6 måneder efter platinbaseret kemoterapi indgik i studiet. I CheckMate 141 er behandlingen givet som både 1., 2. og  $\geq$ 3 linie behandling for recidiverende/metastatisk hoved-hals kræft, idet den tidligere platinbehandling også kunne være en del af den primært kurative behandling (adjuverende, neoadjuverende og/eller konkomitant med strålebehandling). Patienterne havde fået deres tidligere systemiske platinholdige behandling i følgende kontekst: 16,1% adjuverende, 9,1% neoadjuverende, 70,9% primær sygdom (i T-site), og 47,4% metastatisk sygdom (i M-site). Det fremgår af publikationen at 45,4% af patienterne kun har fået én tidligere behandling, hvilket indikerer, at mindst 54,6% af patienterne fik behandlingen i studiet som minimum 2. line behandling efter diagnostik af recidiverende/metastatisk sygdom. 19,9% af patienterne har fået  $\geq$ 3 tidligere linjer af systemisk behandling før forsøgsbehandlingen.

Studiet viser en signifikant forbedret overlevelse (median OS: 7,5 vs 5,1 måneder; 1-år OS rate: 36,0% vs 16,6%) samt bevaret livskvalitet ved behandling med nivolumab (Ferris et al., NEJM, 2016). Der blev ydermere observeret færre svære bivirkninger med nivolumab (13,1% grad 3-4) i forhold til investigators behandlingsvalg (35,1% grad 3-4).

På basis af disse CheckMate 141 resultater bør nivolumab indføres som standardbehandling af planocellulær hoved-halscancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret behandling. Vi finder også et behov for mulighed for behandling med nivolumab som 2.linie behandling til pt der har fået capecitabine/paclitaxel som 1.ste linie behandling.

#### 6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteratursøgning efter randomiserede kliniske forsøg omhandlende nivolumab og hoved-halscancer er blevet foretaget efter de metoder beskrevet i appendiks eller som 2.linie behandling til pt der har fået capecitabine/paclitaxel som 1.ste linie behandling d. 1/4-2017 med de følgende

søgeord: "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] and "head neck" [Mesh] and "nivolumab" [Mesh].

Der foreligger publicerede data fra et randomiseret fase 3 studie, CheckMate 141, som også er basis for den aktuelle Europæiske Kommissions godkendelse af nivolumab til behandling af hoved-halskræft samt denne KRIS ansøgning.

- Ferris R.L. et al., Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375(19):1856-1867.  
- Clinicaltrial.gov nummer: NCT02105636.

Se spørgsmål 12 ift. igangværende kliniske forsøg af lægemidlets effekt.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidensstyrken for det randomiserede fase 3 CheckMate 141 studie er 1b.

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

Behandlingsmuligheder for denne patientpopulation er meget begrænsede (se spørgsmål 5). Systemisk behandling alene tilbydes således når alle potentielt kurative muligheder er udtømte og er hovedsageligt en palliativ behandling. Patientens aktuelle symptomer og livskvalitet bør vurderes ift. den forventede gevinst ved behandling, da mange regimer har en betydelig toksicitet, og kan være livstruende.

Kombinationsbehandling med paclitaxel og capecitabine er det mest anvendte regime i Danmark til 1. linje behandling på baggrund af resultaterne fra en dansk fase II studie (Bentzen J., Head Neck, 2007). Studiet viste en responsrate på 42% for denne kombination, en median overlevelse på 8 måneder, som lå på niveau med cisplatin/5-FU kombinationen, men med nedsat svær toksicitet. Således er det mest effektive regime af trestof-kombination af cisplatin, 5-FU, og cetuximab (EXTREME-regimet; Vermorken J. et al., NEJM, 2008) forbeholdt yngre patienter i god almentilstand.

Gevinst af 2. linje behandling med systemisk behandling alene er generelt betydelig ringere end ved 1. linje. Der er ingen EMA godkendt standardbehandling til patienter med behov for 2. linje behandling. Hvis patienten ønsker det, er f. eks carboplatin/vinorelbine eller enkeltstof behandlinger en mulighed.

Methotrexat, cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, 5-FU, ifosfamid, vinorelbine, oxaliplatin og pemetrexed som enkeltstofbehandling har alle vist signifikant antitumoreffekt med responsrater mellem 0 og 30 %, men med begrænset effekt på overlevelsen (Colevas A.D., JCO, 2006).

Kontrolarmen i CheckMate 141 er ikke altid lig med dansk klinisk praksis, da ingen godkendt standard behandling kan tilbydes. Resultaterne med nivolumab betragtes som en meget lovende behandling for patienter med planocellulær hoved-halscancer som har progredieret under eller efter tidligere platinbaseret behandling.

DAHANCA's nationale retningslinjer for behandling af recidiv af hoved-halscancer kan findes på følgende link.

<https://www.dahanca.oncology.dk/uploads/Recidivbehandling%20retningslinjer%20recidiv%20V3.pdf>

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

### **I fase 3 studiet – CheckMate 141**

- De primære inklusionskriterier var:

- 1) Males and Females  $\geq 18$  years of age with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status  $\leq 1$ .
- 2) Histologically confirmed recurrent or metastatic SCCHN (oral cavity, pharynx, larynx), Stage III/IV and not amenable to local therapy with curative intent.
- 3) Tumor progression or recurrence within 6 months of last dose of platinum therapy in the adjuvant, primary, recurrent, or metastatic setting.
- 4) Subjects must have measurable disease by CT or MRI per RECIST 1.1 criteria.
- 5) A formalin fixed, paraffin-embedded tumor tissue block or a minimum of 10 unstained slides of tumor sample (archival or recent) must be available for biomarker evaluation.
- 6) Documentation of p16-positive or p16-negative disease to determine human papillomavirus (HPV) status of tumor for NSCC of the oropharynx.
- 7) Prior palliative radiotherapy must have been completed at least 2 weeks prior to randomization.

- De primære eksklusionskriterier:

- 1) Active brain metastases or leptomeningeal metastases.
- 2) Histologically confirmed recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx and salivary gland or nonsquamous histologies (eg, mucosal melanoma).
- 3) Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways.
- 4) Prior malignancy active within the previous 3 years.
- 5) Subjects with active, known or suspected autoimmune disease (some exceptions).
- 6) Subjects with a condition requiring systemic treatment with either corticosteroids ( $> 10$  mg daily prednisone equivalents) or other immunosuppressive medications within 14 days of study drug administration.

Samlet beskrivelse af inklusions- og eksklusionskriterier kan findes i protokollen for CheckMate 141 studiet, som er tilgængelig på N. Engl J Med:

[http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602252/suppl\\_file/nejmoa1602252\\_protocol.pdf](http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1602252/suppl_file/nejmoa1602252_protocol.pdf)

Populationerne i CheckMate 141 studiet svarer relativt godt til danske patienter. Der skal dog påpeges, at mange danske patienter, hvor behandlingsmulighederne med kurativt intention er udtømte, har en ECOG score  $\geq 2$ . Resultater for disse patienter er begrænsede, da der kun var 4 patienter med ECOG  $\geq 2$  inkluderet i CheckMate 141. Inklusion/eksklusionskriterierne tillod deltagelse af patienter i både 1. linje og 2. linje systemisk behandling af recidiverende eller metastatisk hoved-halscancer.

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

**CheckMate 141** er et fase 3 studie med inklusion af 361 patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halscancer, og som har haft tilbagefald inden for 6 måneder efter sidste dosis af platinbaseret behandling (administreret som neoadjuverende, eller adjuverende behandling eller til primær, recidiverende eller metastatiske sygdom), hvor behandlingsmodaliteter med kurativt potentiale er udtømt.

Patienterne blev randomiseret (2:1) til enten nivolumab (240 patienter) eller investigators valg af enkeltstof behandling, som var methotrexat, docetaxel eller cetuximab (121 patienter). Studiet var stratificeret efter tidligere behandling med cetuximab (ja eller nej). I begge grupper, fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller tilbagekaldelse af patientsamtykke.

**Nivolumabgruppen:** Nivolumab 3 mg/kg blev administreret som en 60-min infusion hver anden uge.

#### **Kontrolgruppen (investigators valg af enkeltstof behandling)**

- Methotrexat: 40 to 60 mg/m<sup>2</sup> blev administreret i.v. ugentlig.
- Docetaxel: 30 to 40 mg/m<sup>2</sup> blev administreret i.v. ugentlig.
- Cetuximab: 250 mg/m<sup>2</sup> blev administreret i.v. ugentlig efter en initial 400 mg/m<sup>2</sup> dosis.

#### • **Primære endepunkt - Samlet overlevelse (OS)**

CheckMate 141 blev stoppet tidligt ved den planlagte interim analyse på baggrund af en klar forbedring i overlevelsen til fordel for nivolumab. Nedenstående data fra den publicerede artikel i NEJM fra Ferris et al., baseret på en interimanalyse af OS efter en median opfølgningstid på 5,1 måneder (database lock d. 18. december 2015) og på en opfølgingsanalyse frem til d. 20 september 2016, som er angivet i produktresumé (minimal opfølgning af 11,4 måneder).

Den mediane behandlingstid i begge grupper var 1,9 måneder.

Median OS var længere i nivolumab end i kontrolgruppen ved interimanalyse og forblev bedre ved opfølgingsanalyse.

- Interimanalyse: 7,5 måneder (95% CI: 5,5 – 9,1) vs 5,1 måneder (95% CI: 4,0-6,0)
- Opfølgingsanalyse: 7,7 måneder (95% CI: 5,7 – 8,8) vs 5,1 måneder (95% CI: 4,0-6,2)

12- og 18-måneders OS rate var højere for nivolumab vs kontrolgruppen.

- 12-måneders rate ved interimanalyse:  
36,0% (95% CI: 28,5-43,4) vs 16,6% (95% CI: 8,6-26,8)
- 12-måneders rate ved opfølgingsanalyse:  
34,0% (95% CI: 28,0-40,1) vs 19,7% (95% CI: 13,0-27,3)
- 18-måneders rate:  
21,5% (95% CI: 16,2-27,4) vs 8,3 (95% CI: 3,6-15,7)

Hazard ratio (HR) for OS favoriserede nivolumab over investigators valg af enkeltstof behandling både ved interimanalyse, og i opfølgingsanalysen:

- Interimanalyse: HR 0,70 (97,73% CI: 0,51-0,96; P=0,01)
- Opfølgingsanalyse: HR 0,71 (95% CI: 0,55-0,90; P=0,0048)

- **Sekundære endepunkter - progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv respons rate (ORR)**

Den mediane PFS var ens for nivolumab- og kontrolgruppen og ingen forskel ift. relative risiko for at progredierte blev observeret. Lignende resultater blev rapporteret ved opfølgingsanalyse.

- 2,0 måneder (95% CI: 1,9-2,1) vs 2,3 måneder (95% CI: 1,9-3,1)
- 6-måneders PFS rate: 19,7% (95% CI: 14,6-25,4) vs 9,9% (95% CI: 5,0-16,9)
- HR: 0,89 (95% CI: 0,70-1,13; P=0,32)

ORR som er baseret på hhv. en databaselock indtil d. 5 maj 2016 (Ferris et al., NEJM, 2016) og en indtil d. 20 september 2016 er uændret.

- 13,3% (95% CI: 9,3-18,3) vs 5,8% (95% CI: 2,4-11,6); odds ratio : 2,49 (95% CI: 1,07-5,82)
- 6 komplette responser (CR) og 26 partielle responser (PR) i nivolumabgruppen vs 1 CR og 6 PR i kontrolgruppen

- **Andre væsentlige endepunkter**

- Patientens livskvalitet (QLQ-C30, QLQ-H&N35 og EQ-5D-3L)

Patienterne i kontrolgruppen rapporterede en klinisk signifikant forværring af de *physical, role, og social functioning*, samt af smerte, sensoriske problemer, og social-kontaktproblemer. Modsat forblev disse patient-reported outcomes (PRO) relativt stabilt i nivolumabgruppen. Analysen var begrænset til data indsamlet op til uge 15 pga. et lavt antal svar i kontrolgruppen efter den periode (se punkt 14 for yderligere detaljer).

- Median responsvarighed (interval): 9,7 måneder (2,8-20,3+) vs 4,0 måneder (1,5+ - 8,5+), i hhv. nivolumab- og kontrolgruppen.

- Effekten af PD-L1-ekspressionsniveau på OS og ORR: PD-L1 er her kun blevet bestemt på tumorceller. PD-L1-ekspressionsniveau var ukendt for 32,9% og 18,2% af patienterne i hhv. nivolumabgruppen og kontrolgruppen. Vurdering af PD-L1-ekspressionsniveau er blevet bestemt på en frisk eller arkiveret biopsi fra en metastase eller lokal-avanceret tumor.

Med PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$  var HR 0,53 (95% CI: 0,37-0,77) for OS ved opfølgingsanalyse (produktresuméet). ORR var 17,0% i nivolumabgruppen (Ferris et al., 2016, NEJM). Med PD-L1-ekspression  $\leq 1\%$  var HR 0,83 (95% CI: 0,54-1,29) for OS og ORR var 12,3%.

- Effekten af HPV status på OS: I CheckMate 141 er HPV status blevet defineret mht. tumor i svælg. Analysen viste en fordel i OS uanset HPV status ved behandling med nivolumab. For p16(+) var median OS 9,1 måneder vs 4,4 måneder. For p16(-) var median OS 7,5 måneder vs 5,8 måneder.

Fortolkning af de subanalyser der undersøger en mulig forbindelse mellem PD-L1-ekspression og nivolumabs effekt bør foretages med forsigtighed, da antallet af patienter er begrænset og studiet ikke var designet til at konkludere en evt. forskel. Desuden, forbliver PRO i CheckMate 141 relativt ens i nivolumabgruppen uanset PD-L1-ekspressionsniveau, mens en forværring ofte blev observeret i kontrolgruppen (Harrington et al., ESMO 2016, Abstract LBA4).



Derfor bør alle patienter tilbydes nivolumab behandling uagtet PD-L1-ekspression. Prospektiv opsamling af effektparametre ved behandling med nivolumab på alle relevant danske patienter kan evt. overvejes.

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

Nivolumab er godkendt som monoterapi til behandling af flere tumortyper (melanom [også i kombination med ipilimumab], ikke-småcellet lungecancer, og renalcellekarcinom) inkl. hæmatologisk kræftsygdom (klassisk Hodgkins lymfom). Bivirkningsprofilen er derfor velkendt. Størstedelen af bivirkningerne er generelt milde til moderate, hvilket også observeres her med hoved-halskræft patienter i CheckMate 141.

#### **Behandlings-relaterede bivirkninger af alle grader i CheckMate 141 fase 3 studiet**

Raten af de behandlingsrelaterede bivirkninger af alle grader var lavere i nivolumabgruppen end i kontrolgruppen (58,9% vs 77,5%).

Behandlingsrelaterede bivirkninger af alle grader rapporteret for  $\geq 5\%$  af patienterne var som angivet nedenfor:

- nivolumabgruppen (n=236):

træthed (14,0%), kvalme (8,5%), udslæt (7,6%), nedsat appetit (7,2%), pruritus (7,2%), diarré (6,8%) og anæmi (5,1%).

- kontrolgruppen (n=111):

kvalme (20,7%), træthed (17,1%), anæmi (16,2%), asteni (14,4%), diarré (13,5%), alopeci (12,6%), slimhindeinflammation (12,6%), tør hud (9,0%), stomatitis (9,0%), neutropeni (8,1%), nedsat appetit (7,2%), opkastning (7,2%), neuropati (6,3%) og vægttab (5,4%).

#### **Behandlings-relaterede bivirkninger af grad 3-4 i Fase 3 CheckMate 141 studiet**

Antal af grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger var ca. 2,5 gange mindre i nivolumabgruppen vs kontrolgruppen (13,1% vs 35,1%). Behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 rapporteret for  $\geq 2\%$  af patienter var som angivet nedenfor (se tabel S4 i Ferris et al. for yderligere detaljer):

- nivolumabgruppen: træthed (2,1%).

- kontrolgruppen: neutropeni (7,2%), anæmi (4,5%), træthed (2,7%), hyponatriæmi (2,7%), stomatitis (2,7%), alopeci (2,7%), og leukopeni (2,7%).

#### **Behandlings-relateret bivirkninger af særlig interesse i Fase 3 CheckMate 141 studiet**

Behandling med nivolumab og andre checkpoint hæmmere kan medføre immunrelaterede bivirkninger, der skyldes lægemidlernes indvirkning på patientens immunsystem.

Mens antallet af patienter med gastrointestinale bivirkninger var lavere i nivolumabgruppen (6,8% vs 14,4%), var den højere for hud-relaterede bivirkninger (15,7% vs 12,6%), endokrinopatier (7,6% vs 0,9%) og pneumonitis (2,1% vs 0%) rapporteret ved behandling med nivolumab.

To dødsfald i nivolumabgruppen (et tilfælde af fatal pneumonitis og et tilfælde af hypercalcæmi) og et i kontrolgruppen (lungeinfektion) blev anset som behandlingsrelaterede.

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

Ved søgning efter igangværende kliniske forsøg for **hoved-halscancer** på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) findes der øvrige igangværende studier herunder et randomiseret fase 3 studie (CheckMate 651), der undersøger effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab (CTLA-4 hæmmer) sammenlignet med EXTREME-regimet i 1. linje behandling (**NCT02741570**).

Endvidere findes adskillige fase 1 og fase 2 studier med anvendelse af nivolumab som monoterapi eller i kombinationer med f. eks. andre checkpoint-inhibitorer, stråling, og kemoterapi for behandling af hoved-halscancer, som indruller patienter i øjeblikket. Selektede eksempler gives nedenfor:

- **NCT01714739**, a phase 1 Study of an Anti-KIR Antibody in Combination with an Anti-PD1 Antibody in Patients with Advanced Solid Tumors.
- **NCT02764593**, a phase 3 trial with a phase I dose finding lead-in study of Chemotherapy +/- Nivolumab in Patients With Intermediate and High-Risk Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.

### Spørgsmål 13-14: Patient

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

Denne patientgruppes generelt dårlige almentilstand kombineret med en begrænset gevinst af behandlingen (den ringe effekt og betydelige toksicitet) gør, at kemoterapi sjældent kan anbefales.

På grund af en væsentlig nedsat toksicitetsprofil (betydelig færre grad 3-4 bivirkninger), en klinisk signifikant bevarelse af patienternes livskvalitet og en god effekt (signifikant OS fordel) bør nivolumab anbefales som standardbehandling til alle relevante patienter med hoved-halskræft som ellers har en dårlig prognose.

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

PRO er et explorativt endepunkt i det åbne CheckMate 141 studie. PRO er blevet vurderet ved 3 spørgeskemaer, nemlig QLQ-C30, QLQ-H&N35 og EQ-5D-3L.

Analysen var begrænset til data indsamling op til uge 15 pga. et lavt antal svar i kontrolgruppen efter den periode.

Patienterne i kontrolgruppen rapporterede en statistisk og klinisk signifikant forværring af de *physical, role, og social functioning*, samt af smerte, sensoriske problemer, og social-kontaktproblemer sammenlignet med baseline. Modsat forbliver PRO relativt uændret over tid i nivolumabgruppen, også på tværs af PD-L1-ekspressionsniveau.

Disse PRO resultater er blevet præsenteret mundtlig på ESMO 2016 i løbet af Presidential symposium (Harrington et al., ESMO 2016, Abstract LBA4).

## Spørgsmål 15-20: Organisation

<p>15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?</p>
<p>Behandling med nivolumab, som gives over en 60 min injektion, adskiller sig ikke væsentligt fra behandling med traditionel systemisk behandling. Patienten skal monitoreres for evt. infusionsreaktioner.</p> <p>Flere af landets hoved-hals onkologiske afdelinger har allerede erfaring med PD-1 inhibitorer fra kliniske studier. På nationalt plan er der desuden betydelig erfaring med håndtering af PD-1 inhibitorer og immunrelaterede-bivirkninger pga. implementering som standardbehandling på samtlige onkologiske afdelinger, der behandler melanom, NSCLC og renalcellekarcinom (RCC).</p> <p>Behandling med nivolumab kræver uddannelse af både læger, sygeplejersker og andre sundhedspersonalegrupper, som ved enhver anden ny behandling.</p>
<p>16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?</p>
<p>Nej, behandlingen kan gives i ethvert onkologisk ambulatorium, der er vant til at håndtere systemisk behandling. Nivolumab gives hver 14. dag som en standardinfusion over 60 minutter.</p>
<p>17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?</p>
<p>Hvad angår svære bivirkninger, viser det kliniske studie en ca. 2,5 gange lavere frekvens af grad 3-4 bivirkninger (13,1% vs 35,1%) for nivolumab vs investigators valg af enkeltstof behandling (kontrolarm). Desuden er patienternes livskvalitet vedligeholdt i modsætning til kontrolgruppen, hvor en nedgang i patientens PRO observeres. Det forventes derfor ikke, at ressource forbruget øges ved behandling med nivolumab.</p> <p>På grund af den relativt lave toksicitet må man dog forvente, at flere patienter vil vurderes egnede til behandling med nivolumab end til alternative behandlingsregimer p.g.a. disses toksicitetsprofil.</p>
<p>18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?</p>
<p>Ingen.</p> <p>PD-1 inhibitorer benyttes allerede som national standardbehandling til flere kræftformer (melanom, ikke-småcellet lungecancer, renalcellekarcinom og klassisk Hodgkin lymfom). Hvis nødvendigt håndteres immunrelaterede-bivirkninger i samarbejde med andre faggrupper f. eks. endokrinologisk- og gastroenterologisk afd.). Disse faggrupper er rutinerede i at håndtere disse patienter.</p>
<p>19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?</p>
<p>Samarbejdet påvirkes ikke af ibrugtagning.</p>

## Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Behandling med immunterapi kræver en vedvarende uddannelse af læger og plejepersonale i afdelingerne med særligt fokus på håndtering af immunspecifikke bivirkninger. De enkelte afdelinger har inden indførelsen af immunterapi ansvar for at dette er effektueret og holdes ved lige.

Der er dog allerede erfaring med håndtere immunrelaterede-bivirkninger på de relevante sygdomme, da der siden 2015 har været behandlet både modermærke, NSCLC og RCC patienter på flere af de onkologiske afdelinger, der behandler hoved-hals cancer patienter.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Det forventes, at ca. 50 patienter med planocellulær hoved-halscancer vil være kandidater til nivolumab årligt.

Det forventes at indførelse af nivolumab vil forbedre overlevelsen for denne patientgruppe og dette vil medføre et større forbrug af ambulante besøg, *supportive care*, billedundersøgelser og blodprøver.

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

Der er ingen standard behandling i Danmark til patienter med recidiverende/metastatisk planocellulær hoved-halscancer, som har progredieret efter eller er refraktære overfor platinbaseret behandling.

I det nedenstående er derfor angivet de forskellige behandlingsmuligheder som findes relevant. Beregningerne er foretaget på et overfladeareal på 1,89.

### Behandling med cisplatin og 5-FU kombinationen:

Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dag i 3 ugers cyclus) mens 5-FU (fluorouracil) indgives i.v. kontinuert evt. under indlæggelse) med 4000 mg/m<sup>2</sup> over 96 timer.

### Behandling med paclitaxel og capecitabine:

Paclitaxel (IV over 3 timer 1. dag i 3 ugers cyclus) mens capecitabin er en oral behandling som gives BID de første 14 dage af cyklus. Herudover indgives en i.v. premedicinering (før paclitaxel) med steroid, antihistamin og PPI.

Da alle de ovennævnte produkter er gået af patent er medicinomkostningen lille (ca. 1000 kr for 1 cyklus) og det er således indlæggelsen, der andrager den største del af behandlingsomkostningen. Herudover kan behandles med kemoterapi kombinationen carboplatin og vinorelbine, som er i samme omkostningsniveau som ovenstående.

### Behandling med cisplatin, 5-FU og cetuximab kombinationen:

Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> 1. dag i 3 ugers cyklus) mens cetuximab indgives i.v. ugentligt med 250

mg/m<sup>2</sup>, samt en opstartsdosis på 400 mg. 5-FU indgives i.v. kontinuert (evt. under indlæggelse) med 4000 mg/m<sup>2</sup> over 96 timer.

Dette giver en samlet behandlingspris for 3 uger på ca. 32.700 kr (inkl. opstart) og en månedlig behandlingspris på ca. 41.700 kr.

Hertil kommer jf. studie CheckMate 141 at der kan forventes flere svære bivirkninger med alle de ovenstående kombinationer end med nivolumab, hvorfor der også må forventes omkostninger til denne ekstra behandling af behandlingsrelaterede bivirkninger.

Nivolumab indgives ambulant hver 14 dage. Median behandlingstid var 1,9 måneder for nivolumab, svarende til 5 serier nivolumab, hvilket vil koste mere end den nuværende behandling. Der er indgået en konfidentiel aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres og merudgiften ikke kan udregnes.

Øvrige priser er indkøbspriser taget fra medicinpriser.dk

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

Der er indgået en konfidentiel aftale mellem Amgros og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres og merudgiften ikke kan udregnes.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Se pkt. 22 og 23.

### Øvrige kommentarer

Som anført ovenfor anvendes kombinationen af paclitaxel og capecitabine i Danmark ofte som 1. linie behandling til patienter med performance status  $\geq 2$ . Da man de fleste steder i verden altid anvender cis- eller carboplatin som en del af 1. linie behandling indgik tidligere platinbehandling som ét af inklusionskriterierne. Der er dog intet der tyder på, at tidligere platinbehandling er en forudsætning for at opnå effekt af nivolumab, og der anmodes derfor om at nivolumab også godkendes som 2.linie behandling til pt der har fået capecitabine/paclitaxel som 1.ste linie behandling.

# Appendiks 1

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

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. 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	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori.



		tommelfingerregler.	tommelfingerregler.		
--	--	---------------------	---------------------	--	--

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	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<i>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</i>	<i>Beskriv formålet med studiet, herunder effektmål.  For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</i>	<i>Angiv studiets design.  For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.  Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</i>	<i>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</i>	<i>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</i>	<i>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</i>	<i>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.  For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</i>	<i>Angiv evidensniveau ifølge Appendix 2.  Vurder studiets interne validitet.</i>
Fase 3 CheckMate 141  Ferris R.L., Blumenschein G.Jr., Fayette J., et al., Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck, N. Engl. J. Med, 2016; 375(19):1856-1867.  NCT02105636	Vurdering af effekt og bivirkninger af behandling med nivolumab sammenlignet med investigators behandlingsvalg (enkeltstof behandling med methotrexat, docetaxel eller cetuximab) af patienter med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halscancer, med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret behandling.  Den primære endepunkter var samlet overlevelse (OS).  Sekundært endepunkter var progressionsfri overlevelsen (PFS) og samlet responsrate (ORR).  Yderligere	Randomiseret, åbent, fase 3, multicenterstudie med 361 patienter randomiseret 2:1 til enten nivolumab (n=240) eller investigators behandlingsvalg, som var methotrexat, docetaxel eller cetuximab (n=121).  Studiet var stratificeret efter tidligere behandling med cetuximab (ja eller nej).  I begge grupper, fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, eller tilbagekaldelse af patientsamtykke.	CheckMate 141 blev stoppet tidligt ved den planlagte interim analyse på baggrund af en klar forbedring i overlevelsen til fordel for nivolumab.  Interim analyse: fra juni 2014 til december 2015 (median opfølgningstid på 5,1 måneder; database lock for OS, PFS og bivirkninger) eller maj 2016 (database lock for ORR).  Opfølgingsanalyse: frem til september 2016 (som er angivet i produktresumé, minimal opfølgning af 11.4 måneder).	Patienterne (n=361) blev randomiseret (2:1) til enten nivolumab (n=240) eller i investigators behandlingsvalg (n=121).  Voksne patienterne med recidiverende eller metastatisk planocellulær hoved-halscancer, som havde oplevet sygdomsprogression under et platinbaseret behandlingsregime eller inden for 6 måneder derefter, som havde en ECOG-performance-score på 0 eller 1, og hvor behandlingsmodaliteter med kurativt potentiale var udtømt.  Den tidligere platinbaserede behandling blev administreret som neoadjuverende, eller adjuverende behandling eller til primær, recidiverende eller metastatiske sygdom.	Den mediane behandlingstid i begge grupper var 1,9 måneder.  <b>Primære endepunkt –OS</b> <u>Median OS</u> var længere i nivolumab end i kontrolgruppen ved interimanalyse og forblev bedre ved opfølgingsanalyse. <i>Interimanalyse:</i> 7,5 måneder (95% CI: 5,5 – 9,1) vs 5,1 måneder (95% CI: 4.0-6,0) <i>Opfølgingsanalyse:</i> 7,7 måneder (95% CI: 5,7 – 8,8) vs 5,1 måneder (95% CI: 4.0-6,2)  <u>12- og 18-måneders OS rate</u> var højere for nivolumab vs kontrolgruppen. <i>12-måneders rate</i> ved interimanalyse: 36,0% (95% CI: 28,5-43,4) vs 16,6% (95% CI: 8,6-26,8) og ved opfølgingsanalyse: 34,0% (95% CI: 28,0-40,1) vs 19,7% (95% CI: 13,0-27,3) <i>18-måneders rate:</i> 21,5% (95% CI: 16,2-27,4) vs 8,3 (95% CI: 3,6-15,7)  <u>Hazard ratio (HR) for OS</u> favoriserede nivolumab over investigators behandlingsvalg både ved interimanalyse, og i opfølgingsanalysen:		Evidensniveau: 1b.

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

	<p>endepunkter inkluderer tid til respons, patientens livskvalitet (<i>patient-reported outcomes</i>, PRO), og effekten af PD-L1-ekspressionsniveau og HPV status på OS og ORR.</p>				<p>Interimanalyse: HR 0,70 (97,73% CI: 0,51-0,96; P=0,01) Opfølgingsanalyse: HR 0,71 (95% CI: 0,55-0,90; P=0,0048)</p> <p><b>Sekundære endepunkter – PFS og ORR</b> PFS var ens for nivolumab- og kontrolgruppen. Lignende resultater blev rapporteret ved opfølgingsanalyse. 2,0 måneder (95% CI: 1,9-2,1) vs 2,3 måneder (95% CI: 1,9-3,1) og HR: 0,89 (95% CI: 0,70-1,13; P=0,32)</p> <p><u>ORR</u> 13,3% (95% CI: 9,3-18,3) vs 5,8% (95% CI: 2,4-11,6) odds ratio: 2,49 (95% CI: 1,07-5,82) 6 komplette responser (CR) og 26 partielle responser (PR) i nivolumab- vs 1 CR og 6 PR i kontrolgruppen</p> <p><b>Andre væsentlige endepunkter</b> <u>Patientens livskvalitet</u> (QLQ-C30, QLQ-H&amp;N35 og EQ-5D-3L) Patienterne i kontrolgruppen rapporterede en klinisk signifikant forværring af de <i>physical, role, og social functioning</i>, samt af smerte, sensoriske problemer, og social-kontaktproblemer. Modsat forblev disse PRO relativt stabilt i nivolumabgruppen. Analysen var begrænset til data indsamlet op til uge 15 pga. et lavt antal svar i kontrolgruppen efter den periode.</p> <p><u>Median responsvarighed</u> (range): 9,7 måneder (2,8 - 20,3+) vs 4,0 måneder (1,5+ - 8,5+), henholdsvis i nivolumab- og kontrolgruppen.</p> <p><u>Effekten af PD-L1-ekspressionsniveau på OS og ORR</u>: PD-L1 er her kun blevet bestemt på tumorceller. PD-L1-ekspressionsniveau var ukendt for 32,9% og 18,2% af patienterne i hhv. nivolumab- og</p>		
--	---	--	--	--	--	--	--

					<p>kontrolgruppen.</p> <p>Med PD-L1-ekspression <math>\geq 1\%</math> var HR 0,53 (95% CI: 0,37-0,77) for OS ved opfølgingsanalyse (produktresuméet). ORR var 17,0% (Ferris et al., 2016, NEJM). Med PD-L1-ekspression <math>\leq 1\%</math> var HR 0,83 (95% CI: 0,54-1,29) for OS og ORR var 12,3%.</p> <p><u>Raten af de behandlingsrelaterede bivirkninger</u> af alle grader var lavere i nivolumabgruppen end i kontrolgruppen (58,9% vs 77,5%). Antal af grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger var ca. 2,5 gange mindre i nivolumabgruppen vs kontrolgruppen (13,1% vs 35,1%).</p>	
--	--	--	--	--	---	--