

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

Dato: 10. maj 2017

Titel: Pembrolizumab/Keytruda til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosis kemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosis kemoterapi og har fået Brentuximab vedotin.

Lægemidlets navn: Pembrolizumab (Keytruda)

Kontaktperson:

Navn: Martin Hutchings
 Institution: Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet
 Stilling: Overlæge
 Adresse: Blegdamsvej 9
 Telefonnummer: 35459696
 E-mailadresse: martin.hutchings@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Martin Hutchings, overlæge ved Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet, på vegne af Hodgkingruppen (DMCG) under Dansk Lymfomgruppe

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

Medlemmerne af Hodgkingruppen under Dansk Lymfomgruppe.

Resultaterne af de nævnte studier er indgående diskuteret med prof. Andreas Engert, formand for German Hodgkin Study Group (GHSg), med European Society of Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group for Hodgkin Lymphoma, med EORTC lymphoma group, med prof. Anas Younes og prof. Craig Moskowitz fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center, og med ass. prof. Philippe Armand fra Dana Farber Cancer Institute/Harvard Medical School.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Til behandling af patienter med progression eller tilbagefald af Hodgkin lymfom, som tidligere har fået højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte og Brentuximab vedotin eller er uegnede til højdosiskemoterapi og har fået Brentuximab vedotin.

Ansøgningen er baseret på data fra henholdsvis KEYNOTE-013 fase 1 studiet og KEYNOTE-087 fase 2 studiet.

Produktresumé samt vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er vedlagt.

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Ca. 10 patienter årligt i Danmark.

Der er ca. 130 nye tilfælde af cHL årligt i Danmark. Ca. 100 helbredes af 1. liniebehandling.

Af de resterende 30, som enten oplever behandlingssvigt eller tilbagefald, vil 18-20 patienter gennemgå højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Cirka 10 patienter vil efter HD+ASCT senere opleve nyt tilbagefald og blive tilbudt behandling med Brentuximab vedotin, forudsat at dette ikke allerede er givet som konsolidering efter HD+ASCT. Nogle få af disse bliver langtidsoverlevende, men størstedelen vil opleve nyt relaps og herefter være kandidater til behandling med en PD1-hæmmer. Til dette formål er Nivolumab allerede godkendt af EMA og KRIS.

De resterende 10-12 patienter der skønnes uegnede til HD-ASCT vil blive behandlet med konventionel kemoterapi og/eller Brentuximab vedotin, men her gælder ligeledes at størstedelen vil opleve nyt relaps og til disse patienter findes aktuelt intet godkendt behandlingstilbud efter Brentuximab vedotin.

Patienter som vil være kandidater til at modtage behandling med Pembrolizumab vil være patienter som har oplevet tilbagefald eller behandlingssvigt efter tre tidligere behandlingslinjer (inkl. HD+ASCT og Brentuximab vedotin – samme indikation som Nivolumab) *eller* patienter der er uegnet til HD+ASCT og oplever tilbagefald eller behandlingssvigt efter Brentuximab vedotin. Det forventes at behandlingen vil tilbydes til ca. 2 patienter fra den første gruppe og til ca. 8 patienter fra den anden gruppe.

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

Klassisk Hodgkin lymfom behandles i Danmark såvel som internationalt med kombinationskemoterapi, hyppigst anvendes regimerne ABVD eller BEACOPPesc, ved tidlige stadier ofte i kombination med stråleterapi. Herved helbredes 70-85 % af patienterne. De patienter der oplever tilbagefald eller ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen, kan i ca. 50 % af tilfældene helbredes ved hjælp af højdosiskemoterapi med autolog stamcellestøtte (HD+ASCT). Denne 2. linie behandling kræver en relativt god almentilstand

og tilbydes sjældent til patienter over 70 år eller til patienter med betydelig comorbiditet. For at den kurativt intenderede 2. liniebehandling med HD+ASCT kan have den ønskede effekt, skal der opnås den bedst mulige sygdomskontrol med den indledende relapsbehandling, kaldet induktionsbehandlingen. Der er en række sådanne induktionsregimer, og de er nogenlunde ligeværdige, med responsrater på 70-80 % og det fører som nævnt til helbredelse i 50 % af tilfældene. Det efterlader med andre ord 50 % af de højdosisbehandlede, foruden de der ikke er kandidater til HD+ASCT, med meget begrænsede behandlingsmuligheder, oftest kun palliativ kemoterapi, enten monoterapi eller kombinationsbehandlinger. Meget få, udvalgte patienter som opnår godt og langvarigt respons, kan tilbydes allogene knoglemarvstransplantation, som i givet fald kan medføre helbredelse. I 2014 blev lægemidlet Brentuximab vedotin godkendt til behandling af patienter med tilbagefald efter HD+ASCT og til patienter med tilbagefald og uden mulighed for HD+ASCT. Brentuximab vedotin medfører respons hos 75% af patienterne og nyeste data viser at 15-20 % af patienterne 4-5 år efter afsluttet behandling med Brentuximab vedotin fortsat er sygdomsfri. Patienter som er refraktære overfor kemoterapi og hos hvem Brentuximab vedotin ikke har effekt, har uden adgang til PD1-hæmning ikke udsigt til nogen varig sygdomskontrol, hos disse patienter er livsforlængende og lindrende behandling eneste tilbud (Eichenauer D, et al. Ann Oncol 2014).

For nylig blev Nivolumab godkendt til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært cHL efter ASCT og behandling med BV, som tidligere ikke havde udsigt til varig sygdomskontrol. For kemorefraktære patienter, ældre patienter og patienter med væsentlig komorbiditet, der skønnes uegnede til HD+ASCT er de tilgængelige behandlingstilbud fortsat konventionel kombinationskemoterapi (hvis det kan tåles), palliativ stråleterapi samt brentuximab vedotin (kombinationskemoterapi ikke skønnes muligt). Som anført i pkt. 4 vil størstedelen vil opleve nyt relaps og til disse patienter findes aktuelt intet godkendt behandlingstilbud.

I et nyligt publicerede fase II studiet med PD-1 hæmmeren Pembrolizumab blev patienter med refraktær eller relaps cHL (rrcHL) patienter inkluderet i følgende tre kohorter (KEYNOTE-087, Chen R, et al. JCO 2017):

Kohorte 1: rrcHL patienter, hvoraf >90 % havde oplevet behandlingssvigt efter 3 eller flere linjer behandling, derunder ASCT samt BV

Kohorte 2: rrcHL patienter, hvoraf >90 % havde oplevet behandlingssvigt efter 3 eller flere linjer behandling, men som har været uegnet til ASCT, men har modtaget behandling med BV

Kohorte 3: rrcHL patienter, hvoraf 60 % havde oplevet behandlingssvigt efter 3 eller flere linjer behandling. I denne kohorte havde alle fået ASCT, men ingen havde fået BV efter ASCT. Ca. 40 % havde dog fået BV inden transplantationen.

Pembrolizumab medførte respons hos størstedelen af patienter selv efter svigt med HD+ASCT behandling og efter BV. Derudover var der hos patienter som er uegnet til HD+ASCT og været i behandling med BV også respons hos over 60 % af patienterne.

<p>Resultaterne af dette studie bekræfter tidligere publicerede data fra et fase I studie (KEYNOTE-013, Armand et al. JCO 2016 og Moskowitz et al, ASH 2016), hvor lignende responsrater også blev opnået hos en patientgruppe der havde oplevet svigt på gennemsnitlig 4 behandlingslinjer.</p> <p>Kun resultaterne fra kohorte 1 og 2 er behandlet i forbindelse med EMA-godkendelsen, og det er også de kohorter der afspejler dansk praksis, hvor størstedelen af patienter får tilbudt brentuximab vedotin hvis der opstår indikation herfor.</p>
<p>6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.</p> <p>Der er foretaget grundig litteratursøgning efter principperne beskrevet i appendix 1. Der er ved supplerende litteratursøgning ikke fundet yderligere publikationer som vurderes at kunne bidrage væsentligt til belysning af ansøgningen.</p>
<p>7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.</p> <p>Effekten af Pembrolizumab ved cHL er indtil videre demonstreret i ikke-randomiserede (fase 1 og fase 2) studier med særdeles overbevisende resultater. Evidensniveauet er 1C.</p> <p><u>Keynote-013: Non-randomized, multicohort (basket), open-label Fase 1b, single-arms studie.</u> <u>Keynote-087: Non-randomized, multicenter, single-arm fase II studie med tre kohorter af relaps/refraktær cHL.</u></p> <p>I alt er 241 patienter blevet inkluderet i de to studier, hvoraf 31 patienter indgik i fase I studiet og 210 patienter indgik i fase II studiet (dog kun 150 tilsammen i kohorte 1 og 2). I KEYNOTE-013 indgik 11 patienter (29 %), og i KEYNOTE-087 81 patienter, der ikke var behandlet med HD+ASCT (kohorte 2).</p>
<p>8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)</p> <p>Der fandtes indtil godkendelsen af Nivolumab ingen standardbehandling, hverken i Danmark eller i udlandet, til patienter med cHL, som oplevede behandlingssvigt eller tilbagefald efter flere linier kemoterapi og som var refraktære overfor Brentuximab vedotin. Dette gør sig stadig gældende for de patienter der oplever behandlingssvigt eller tilbagefald efter Brentuximab vedotin og som ikke har været egnede til HD+ASCT. De overbevisende resultater fra studierne af Pembrolizumab kan uden videre overføres til danske forhold, og der hersker ikke megen tvivl om, at dette stof ligesom Nivolumab i fremtiden bør kunne udgøre en del af behandlingen af Hodgkin lymfom.</p> <p>De aktuelle tilbud til patienter omfattet af den del af den godkendte indikation, der ligger udenfor Nivolumabs indikationsområde, er forskellige former for kemoterapi, typiske milde enkeltstofbehandlinger med palliativt sigte der selv ved respons sjældent giver varig sygdomskontrol. Således er varigheden af respons er hos patienter med kemorefraktær sygdom i gennemsnit kun få måneder (Bartlett N, et al. Ann Oncol 2007. Arai S, et al. Leuk Lymphoma 2013).</p>

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

I begge studier (KEYNOTE-013 og KEYNOTE-087) indgik patienter der havde oplevet relaps eller recidiv af deres cHL sygdom, hvoraf de fleste havde gennemgået 3 eller flere behandlingslinjer.

Inklusionskriterier for begge studier:

Patienter \geq 18 år med bekræftet cHL, have rrcHL og oplevet tilbagefald, være uegnet til eller afvist HD+ASCT, ECOG $<$ 2, tilstrækkelig organfunktion.

Primære eksklusionskriterier:

Aktiv eller historisk dokumenteret autoimmun sygdom, CNS metastaser, dokumenteret interstitiel lungesygdom, aktiv infektion med HIV, hepatitis B/C, tidligere behandling med farmaka rettet mod T-celle co-stimulation eller checkpoint signalveje, allogent stamcelletransplantation indenfor de seneste 5 år.

Derudover var det for KEYNOTE-013 en forudsætning, at alle inkluderede patienter havde modtaget BV behandling, hvor det for Keynote-087 kun var tilfældet for kohorte 1 og 2. Som beskrevet ovenfor, indgik 60 patienter kohorte 3, der ikke havde modtaget BV post-HD+ASCT, hvoraf de 35 patienter var BV naive og heller ikke havde modtaget BV præ-HD+ASCT.

Populationerne i de omtalte studier svarer helt til tilsvarende danske patienter.

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

KEYNOTE-013:

Primære endepunkter: Komplet respons rate (CRR).

Sekundære endepunkter: Sikkerhed, overall respons rate (ORR), og respons varighed (Duration of Response (DOR)).

Resultater:

For de 31 patienter inkluderet i fase I studiet var der en ORR på 58 % (95% CI 39-76) og en CRR på 19 % (95% CI 8-38%) (Armand P, et al. ASH 2016, Data cutoff Sept. 2017). En subgruppe analyse viste endvidere en ORR på 62 % (95% CI 32-86) og en CR på 31 % (95% CI 9-61) blandt patienter med primær refraktær sygdom.

Median reported follow-up time for dette studie er 29 mdr og 70 % af patienterne har responsvarighed over et år. Median responsvarighed er ikke nået. 70 % af patienter der opnåede respons havde respons varighed på over et år. Median follow-up tid er ca. 29 måneder med uden at når median DOR. Median overall survival (OS) ikke nået, men OS var 100 % ved 6 mdr. og 87 % ved 12 mdr.

KEYNOTE-087:

Primære endepunkter: Komplet respons rate (CRR) ved blinded independent central review.

Sekundære endepunkter: Komplet respons ved investigator review (IR), CRR ved BICR, progressionsfri overlevelse (PFS) og DOR ved BICR og OS.

Resultater:

I alt blev 210 patienter inkluderet og behandlet fordelt på flg. 3 kohorte:

Kohorte 1 (n=69): rrcHL efter ASCT og BV

Kohorte 2 (n=81): ASCT uegnet og BV

Kohorte 3 n=60): ± BV før ASCT, men BV ubehandlet efter ASCT.

Samlet for alle 210 patienter viste fase II studiet en ORR på 69 % (95% CI 62.3-75.2) og en CRR på 22.4% (95% CI 16.9-28.6) (Chen R, et al., JCO 2017). ORR og CRR for de enkelte kohorter var som følger:

	ORR % (95 CI)	CRR % (95 CI)
Kohorte 1	73.9 % (61.9-83.7)	21.7 % (12.7-33.3)
Kohorte 2	64.2 % (52.8-74.6)	24.7 % (15.8-35.5)
Kohorte 3	70 % (56.8-81.2)	20 % (10.8-31.2)

Ved senest publiceret data er median follow-up tid ca. 10 mdr.

OS ved 6 mdr. var 99.5 % med en PFS på 72.4% og ved 10 mdr. follow-up er median OS ikke nået. For de patienter der opnåede et respons havde 75.6 % af dem respons på over 6 mdr. median responsvarighed er endnu ikke er nået for de tre kohorter.

I fase II studiet så man endvidere på tværs af kohorter fra baseline til uge 12 en numerisk forbedring i patienternes livskvalitet undersøgt ved EORTC Quality of life-Questionnaire-core 30 Global Health Status/Quality of life samt EQ-5D visual analog and utility (Chen R, et al., JCO 2017 suppl. data).

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. Såvel hvad angår effekt som bivirkninger er resultaterne fra de anførte studier særdeles sammenlignelige med studierne af Nivolumab til recidiverende og refraktær Hodgkin lymfom (Younes A, et al. Lancet Oncol 2016 og Ansell S, et al. NEJM 2015).

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

Da Pembrolizumab i forvejen er godkendt til behandling af melanom og lungecancer er de rapporterede bivirkninger velkendte. Fra det nyligt opdaterede SmPC for Pembrolizumab er de mest almindelige bivirkninger diarré, kvalme, udslæt, kløe og træthed. For de to studier KEYNOTE-013 og KEYNOTE-087 bivirkningsprofilen for pembrolizumab hos cHL som følger.

KEYNOTE-013 (Armand et al., JCO 2016):

Ud af 31 patienter havde 21 (68%) en bivirkning, der blev vurderet at være relateret til behandling. De mest almindelige bivirkninger var hypothyroidisme (16%), diarré (16%), kvalme (13%) og pneumonitis (10%). 5 patienter (16%) oplevede følgende grad 3 bivirkninger: colitis, stigning i ALT/AST, nefrotisk syndrom, hævelse i led, rygsmerter og axilsmerter. Der var ingen rapporterede grad 4 behandlingsrelaterede bivirkninger. To patienter fik seponeret behandling pga. grad 2 pneumonitis og grad 3 nefrotisk syndrom som de fik steroidbehandling for.

KEYNOTE-087 (Chen R, et al. JCO 2017 and suppl. data):

For patienter i fase II studiet var de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger: hypothyroidisme (12.4 %), feber (10.5 %), træthed (9.1 %), udslæt (7.6 %) diarré (7.3 %). Immun-medierede bivirkninger blev set hos 28.6% af patienterne. De mest almindelige immunmedierede bivirkninger var: hypothyroidisme 13.8 %, hvoraf 1 patient var grad 3) og infusions-relaterede reaktioner (4.8 %).

9 patienter seponerede behandling pga. behandlingsrelaterede bivirkninger (myocarditis, myelitis, myositis, pneumonitis, infusion-relaterede bivirkninger og cytokin release syndrom) og 26 patienter pauserede behandling pga. behandlingsrelaterede bivirkninger.

Der er rapporteret komplikationer ved allogen hematopoietisk stamcelle transplantation (HSCT) efter behandling med pembrolizumab. Ud af 23 patienter med cHL som gik videre til allogen HSCT fik 6 patienter (26 %) graft-versus-host sygdom, hvoraf én døde. 2 patienter fik svær hepatisk veno-okklusiv sygdom (VOD) efter konditionering med reduceret intensitet, hvoraf en døde. De 23 patienter havde en median follow-up tid efter allogen HSCT på 5.1 mdr.

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

Der er et igangværende fase 3 studie som sammenligner effekten af Pembrolizumab og Brentuximab vedotin: "Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma" (MK-3475-204/KEYNOTE-204) (NCT02684292).

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?
Ingen særlige etiske overvejelser. Der er tale om en sædvanligvis veltolereret og særdeles effektiv targeteret behandling af en ellers 100% dødelig tilstand.
14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?
Som anført ovenfor er bivirkningerne (se nedenfor) ved denne form for immunterapi ret beskedne, og af helt anderledes karakter end ved konventionel kræftbehandling. Alternativet til Pembrolizumab vil være konventionel kemoterapi, der alt andet lige må betragtes som betydeligt mere belastende og risikabel end Pembrolizumab. Således må det forventes at en større del af patienterne, hvis de har adgang til behandling med Pembrolizumab, vil være i stand til at opretholde bedst mulig livskvalitet, herunder sociale og beskæftigelsesmæssige forpligtelser og aktiviteter.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?
Ja, som ved enhver anden ny behandling kræves information og uddannelse af både læger, sygeplejersker og andre personalegrupper. Landets hæmatologiske afdelinger har dog allerede erfaring med checkpoint inhibitorer, både fra kliniske studier, fra off-label brug til enkeltpatienter, og fra brug af Nivolumab indenfor den godkendte indikation. Der er ingen relevante overvejelser vedrørende arbejdsmiljø.
16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?
Nej, alle involverede afdelinger giver allerede monoklonale antistoffer, og der er ingen særlige komplicerende faktorer vedrørende håndtering af medicinen. Der er tale om ganske simple infusionsbehandlinger som gives ambulant hver 21. dag.
17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?
Udgifter til lægemidlet. Erfaring med en stofgruppe der forventes at komme til at få en fremtrædende rolle indenfor behandlingen af en række hæmatologiske sygdomme.
18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?
Ingen
19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)?
Ingen

Spørgsmål 20-24: Økonomi

20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.?
Nej
21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?
Som anført vil ca. 10 danske patienter årligt være kandidater til denne type behandling.. Patienterne behandles ambulant hver 21. dag.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år?
Der gives 200 mg hver 21. dag. Prisen for behandlingen forventes at blive lagt tæt op ad prisen for et års behandling med Nivolumab.
23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?
Ingen merudgifter. Færre patienter med uhelbredelig HL vil naturligvis være en stor gevinst både for øvrige dele af sygehussektoren og også samfundsøkonomisk generelt.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?
Man kan håbe og formode en påvirkning af prisen i nedadgående retning, jo flere godkendelser der (som den aktuelle) fører til overlappende indikationsområder for to eller flere checkpoint-inhibitorer.

Øvrige kommentarer

--

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 sensitivitetanalyse 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 sensitivitetanalyse 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 sensitivitetanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitetanalyse.
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) ¹												
<p>Chen R, et al: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (rrcHL). <i>J Clin Oncol</i> 2017 Apr 25: [Epub ahead of print] (ref. 2)</p> <p>KEYNOTE-087</p>	<p>Vurdering af effekt af og bivirkninger til Pembrolizumab ved behandling af patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært Hodgkin lymfom, i tre forskellige kohorter baseret på tidligere behandling med hhv.HD+ASCT og Brentuximab vedotin.</p> <p>Primære effektmål: Samlet responsrate (ORR) og bivirkninger. Sekundære effektmål: Komplet responsrate (CRR), progressionsfri overlevelse (PFS) samt varighed af respons.</p>	Single-arm fase 2 studie	Juni 2015 – marts 2016	<p>210 patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom, i tre forskellige kohorter baseret på tidligere behandling med hhv.HD+ASCT og Brentuximab vedotin</p> <p>1. (n=69): rrcHL efter ASCT og BV 2. (n=81): ASCT uegnet og BV 3. n=60): ± BV før ASCT, men BV ubehandlet efter ASCT.</p>	<p>Samlet for alle 210 patienter viste fase II studiet en ORR på 69 % (95% CI 62.3-75.2) og en CRR på 22.4% (95% CI 16.9-28.6).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ORR %</th> <th>CRR %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kohorte 1</td> <td>74 %</td> <td>22 %</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2</td> <td>64 %</td> <td>24 %</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3</td> <td>70 %</td> <td>20 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Median follow-up tid ca. 10 mdr. OS ved 6 mdr. 99.5 %, PFS 72.4%. Median responsvarighed er endnu ikke er nået for de tre kohorter.</p>		ORR %	CRR %	Kohorte 1	74 %	22 %	Kohorte 2	64 %	24 %	Kohorte 3	70 %	20 %	<p>Væsentligste styrke er at studiet undersøger effekten af en behandling som er målrettet en indbygget svaghed ved Hodgkin lymfom, nemlig den overekspression af PD-L1 som antages at skyldes nogle genetiske forandringer (polysomi, copy gain og amplifikation af 9p24) som har vist sig at være karakteristisk for HL. Herved opnås meget høj aktivitet, selv hos patienter der er helt refraktære overfor konventionelle behandlingsprincipper. Væsentligste svaghed er at studiet ikke er randomiseret, hvilket dog anses for en urealistisk forventning i den givne population.</p>	<p>Evidensniveau: 1C</p> <p>Der er ikke identificeret tegn på systematiske fejl der giver tvivl om den interne validitet af dette fase 2 studie.</p> <p>Det skal anføres at det pga. tilstandens sjældne forekomst anses for særdeles vanskeligt at udføre fase 3 studier relaps/refraktært Hodgkin lymfom, og et sådant studie er da heller aldrig udført. KEYNOTE-087 er det største studie der nogensinde er gennemført i denne patientgruppe.</p>
	ORR %	CRR %																	
Kohorte 1	74 %	22 %																	
Kohorte 2	64 %	24 %																	
Kohorte 3	70 %	20 %																	
<p>Armand P, et al. <i>J Clin Oncol</i> 2016 Jun 27: [Epub ahead of print] (ref. 3)</p> <p>Armand P, et al. <i>ASH</i> 2016. (ref.4)</p> <p>KEYNOTE-013</p>	<p>At vurdere effekten af og bivirkninger til Pembrolizumab ved behandling af patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært Hodgkin lymfom.</p> <p>Primære effektmål: CRR. Sekundære effektmål: Bivirkninger, ORR, varighed af respons.</p>	Single-arm fase 1b studie	Dec 2013 – sept 2014	<p>31 patienter med tilbagefalden eller behandlingsrefraktært klassisk Hodgkin lymfom</p>	<p>18 ud af 31 patienter (58%) opnåede målbart respons, heraf 6 patienter (19%) med komplet respons.</p> <p>Median follow-up 29 mdr. 70 % har responsvarighed > 1 år. Median responsvarighed er ikke nået. 70 % af patienter der opnåede respons havde respons varighed på over et år. Median OS ikke nået, men OS var 100 % ved 6 mdr. og 87 % ved 12 mdr.</p>	<p>Der er tale om et relativt lille fase 1b studie, og det er en åbenlys og grundlæggende svaghed. Imidlertid: 1. PD1 proteinet og samspillet med dets ligander PDL1 og PDL2 vides at spille en central rolle i Hodgkin lymfom patogenesen, og der er derfor god sammenhæng mellem den teoretiske virkningsmekanisme og den observerede effekt. 2. Resultaterne er helt i overensstemmelse med et samtidigt studie af en anden PD1-hæmmer til behandling af en helt tilsvarende patientgruppe (ref. 9)</p>	Evidensniveau: 1C												

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

Referencer:

1. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 3): iii70-iii75. patients at high risk of relapse (ASH annual meeting, abstract #3172). *Blood* 2015; 126: 3172.
2. Chen R, et al: Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma (rrcHL). *J Clin Oncol* 2017 Apr 25: JCO2016721316. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316. [Epub ahead of print]
3. Armand P, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016 Jun 27. pii: JCO673467. [Epub ahead of print]
4. Armand P, et al. Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-Term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study. ASH 2016.
5. Moskowitz CG, et al. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study. ASH 2016. *Blood* 2016; 128: 1107.
6. Bartlett NL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007; 18: 1071–1079.
7. Arai S, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2013; 54(11): 2531-33.
8. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and Brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283-94.
9. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372(4): 311-9.