

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

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

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

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

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af forslagetets 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: 27 maj 2016

## Lægemidlets navn: Nivolumab & Ipilimumab

### Kontaktperson:

Navn: Henrik Schmidt

Institution: Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Stilling: Overlæge, klinisk lektor, dr.med

Adresse: Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C

Telefonnummer: 7846 1682

E-mailadresse: henrschm@rm.dk

### Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Udarbejdet af Henrik Schmidt på vegne af Dansk Melanom Gruppe, repræsenteret ved overlæge Lars Bastholt, onkologisk afdeling, Odense Universitetshospital; Professor Inge Marie Svane, onkologisk afdeling, Herlev hospital og overlæge Henrik Schmidt, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital

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

Mini-MTV er udarbejdet af de tre ovenfor anførte personer, som repræsenterer de tre danske

afdelinger som varetager den medicinske behandling af melanom.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Nivolumab er som monoterapi eller i kombination med ipilimumab indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne. Produktresumé vedlægges.

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

I Danmark diagnosticeres der hvert år ca. 400-450 patienter med metastatisk sygdom.

Alle patienter som modtager medicinsk behandling frasat temodal for metastatisk malignt melanom i Danmark registreres i Dansk Melanoma Gruppens (DMG) database. Databasen blev oprettet i 2011, og der publiceres årligt en omfattende status rapport. Jvf den årlige rapport blev 141 patienter i 2015 behandlet i 1. linje med checkpointhæmmere Ipilimumab eller Pembrolizumab. Sidstnævnte er det nuværende førstevalg til behandlingsnaive (metastatisk 1. linje behandling) patienter i Danmark.

Kombinationsbehandling med Nivolumab/Ipilimumab er godkendt til behandling i alle linjer. I Danmark vil vi individuelt vurdere om patienter der er kandidater til immunterapi i 1. linje skal tilbydes behandling med PD-1 antistof eller i kombination med ipilimumab. Vi ønsker at kunne tilbyde kombinations immunterapien til nydiagnosticerede patienter (første linje behandling) med inoperabel eller metastatisk melanom. Vi vil ved vurderingen tage udgangspunkt i en analyse af tumorcellernes ekspresion af PD-L1, kombineret med en vurdering af sygdommens aggressivitet. De foreliggende data tyder på at patienter med begrænset PD-L1 ekspresion i deres metastaser (betegnes som PD-L1 negative), har størst chance for at få gavn af kombinations immunterapien. I fase III undersøgelsen CA209-067 var andelen af PD-L1 negative 65,6 % og 10,8 % var ubestemmelige. For de fremadrettede beregninger over patient antal formodes det at ca. 3/4 er PD-L1 negative/ubestemmelige forud for behandling. Vi vil i henhold til EMA's godkendelse primært tilbyde behandlingen til patienter karakteriseret som PD-L1 negative og kun i udvalgte tilfælde behandle patienter som er PD-L1 positive. Det kan være patienterne med hurtig sygdomsprogression og stor tumorbyrde som opfylder øvrige kriterier.

Baseret på data fra DMG rapporten samt effekt og sikkerhedsdata for Nivolumab/Ipilimumab sammenlignet med 1. linje behandling med PD-1 antistof alene, vil et estimat for forbruget det første år efter ibrugtagen være omkring 110 patienter fordelt på de 3 behandlende specialafdelinger.

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

Metastatisk melanom er relativt ufølsom overfor konventionel kemoterapi og har historisk manglet effektive behandlingsmuligheder. Der er sket store fremskridt med godkendelsen af CTLA-4 hæmmeren Ipilimumab på langtidsoverlevelsen for en mindre gruppe af patienterne, samt på Overall Respons Rate (ORR) ved BRAF inhibitorerne til patienter med BRAF mutation i tumor.

I 2015 blev PD-1 antistofferne Nivolumab og Pembrolizumab samt kombination af

BRAF/MEK TKI inhibitorer godkendt til behandling af metastatisk melanom i alle linjer. Førstnævnte på baggrund af bedre samlet overlevelse (OS) vs komparatorer (kemoterapi eller Ipilimumab) og sidstnævnte vs BRAF hæmning alene.

Nivolumab virker ved at blokere en bremse på immunforsvarets T-celler (PD-1), som cancerceller ellers potentielt ville kunne aktivere, for derved at nedbremse eller helt afvise det naturlige angreb fra immunforsvaret. Ipilimumab virker ved at blokere en anden bremse på T-cellerne (CTLA-4), som er væsentlig i den tidlige aktivering af immunforsvaret.

Både Nivolumab og Ipilimumab er som enkeltstof behandlinger at betragte som standard behandlinger i Danmark. Kombinationen af de to adskiller sig generelt ved bedre effekt end stofferne som monoterapi, men også ved en større andel af patienter, der oplever bivirkninger til behandlingen. Typen af bivirkninger vil være de kendte fra behandling med stofferne enkeltvis, men andelen af Grad 3-4 bivirkninger, som kræver behandlingsintervention, vil forventeligt være markant større. Der eksisterer allerede et veletableret og effektivt set-up på de tre behandlende hospitaler, i forhold til at overvåge, detektere samt behandle opståede immunrelaterede bivirkninger.

Kombination af Nivolumab/Ipilimumab kan introduceres som standardbehandling umiddelbart.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

De udvalgte studier repræsenterer relevante data fra Nivolumab/Ipilimumab udviklingsprogrammet, og omfatter de studier som EMA har godkendt kombinationen på baggrund af. Studierne er fundet ved søgning på pubmed, clinicaltrials.gov, internationale melanomkongressers årsmøder samt relevante tidsskrifters hjemmesider. Tal fra Dansk Melanom Gruppens årsrapport 2015 indgår i denne MTV, og effekt samt bivirkningsdata for Nivolumab +/- Ipilimumab er fundet i produktresumeeet samt CA209-004, -067 og -069 studierne. Larkin J et al 067 blev præsenteret på ECC 2015, Schadendorf D et al 067 HRQoL oral samt Sznol M et al poster på studie CA209-004 (langtidsopfølgning) blev præsenteret på den årlige Society for Melanoma Research kongres 2015.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

Evidens 1b.

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

Danske patienter har deltaget i fase III studiet CA209-067 der ligger til grund for godkendelsen af kombinationsbehandling med Nivolumab & Ipilimumab.

Den godkendte dosering er **Nivolumab 1 mg/kg og Ipilimumab 3 mg/kg givet Q3W i 4 doser. Derefter Nivolumab 3 mg/kg Q2W indtil progression af sygdom eller uacceptabel toksicitet.** Det er doser af de relevante lægemidler som de 3 danske melanom centre er vant til at behandle med.

Kombinationen af Nivolumab/Ipilimumab sammenlignes med enten Nivolumab og/eller Ipilimumab alene i det randomiserede fase 2 studie CA209-069 og i det randomiserede fase 3 studie CA209-067. Eftersom Ipilimumab har været dansk standardbehandling i 1. linje siden januar 2014, og Anti PD-1 behandling siden sensommer 2015, er komparatorer identiske med nuværende danske behandlingsregimer.

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

Se appendix 3 for detaljer.

Generelt: Patienter  $\geq 18$  år med inoperabel stadium III eller IV melanom. Performance status 0-1. Patienter med aktive hjernemetastaser, melanom i øjet eller en forhistorie med alvorlig autoimmun lidelse blev ekskluderet fra studierne.

**CA209-004:** ubehandlede og tidligere behandlede patienter med adækvat organ funktion, forventet levetid  $\geq 4$  måneder.

**CA209-067:** Melanom patienter, som ikke tidligere er behandlet for metastatisk melanom (1. linje).

**CA209-069:** Melanom patienter, som ikke tidligere er behandlet for metastatisk melanom (1. linje). 2/3 var BRAF Wild-Type (WT), 1/3 var BRAF positive.

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

Der foreligger effektdata på kombination af Nivolumab & Ipilimumab fra fase 1, 2 og 3 forsøg.

**Nivolumab/Ipilimumab i kombination er i et randomiseret fase 3 studie sammenlignet med henholdsvis Nivolumab eller Ipilimumab som monoterapi (CA209-067):**

945 behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel stadie 3 eller 4 melanom blev randomiseret 1:1:1 til behandling med Nivolumab/Ipilimumab, Nivolumab alene eller Ipilimumab alene.

Overall Survival data er endnu ikke modnet nok, PFS samt ORR blev publiceret i 2015 (REF).

**Median PFS (mPFS)** er højere for Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab eller Ipilimumab (**11,5** vs 6,9 vs 2,9 måneder). **PFS hazard ratio** for kombinationen vs Nivolumab var **0,74** (95% CI, 0,60-0,92) og vs Ipilimumab **0,42** (99,5% CI, 0,31-0,57).

**mPFS** var højere for Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab eller Ipilimumab (**11,2** vs 5,3 vs 2,8 måneder) blandt patienter med **PD-L1 negativ status**, men på niveau med Nivolumab blandt patienter med **PD-L1 positiv status** (**14,0** vs 14,0 vs 3,9 måneder).

Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab eller Ipilimumab: **mPFS** for patienter med **BRAF mutation** var (11,73 vs 5,62 vs 4,04) og for **BRAF Wild-Type** (11,24 vs 7,89 vs 2,83).

Andelen af **patienter med sygdomsprogression (PD)** var **betydelig mindre** for Nivolumab/Ipilimumab sammenlignet med Nivolumab eller Ipilimumab (**22,6%** vs 37,7% vs 48,9%).

**Overall Response Rate (ORR)** var højere for Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab eller Ipilimumab (**57,6%** vs 43,7% vs 19,0%). Der var højere ORR ved Nivolumab/Ipilimumab uanset PD-L1 status: **PD-L1+** (**72,1%** vs 57,5% vs 21,3%) og **PD-L1-** (**54,8%** vs 41,3% vs 17,8%).

Andelen af **komplette respons** for Nivolumab/Ipilimumab vs Nivolumab eller Ipilimumab var **11,5%** vs 8,9% vs 2,2%).

Bivirkninger (mest alm.): Diarré (44,1%), fatigue (35,1%), pruritus (33,2%). 37 % stoppede med kombinationsbehandlingen grundet bivirkninger.

**68%** (81/120) af de Nivolumab/Ipilimumab behandlede patienter der stoppede behandling grundet bivirkninger fik et komplet eller partielt respons (Larkin ECC 2015). 69% (56/81) af disse responser er vedvarende. Det gennemsnitlige antal doser som blev givet var 3,2.

**Resolutionsraten af grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger** er generelt meget høj (86-100%) fraset patienter med endokrine bivirkninger hvor resolutionsraten var 46% (Larkin ECC 2015), disse patienter ender ofte med et varigt behov for substitutionshormonterapi. Dette er velkendt fra mono behandlingerne.

Selvom Nivolumab/Ipilimumab armen havde højere frekvens af bivirkninger, sås der ikke nogen klinisk betydningsfulde **HRQoL ændringer** i forhold til baseline i nogen af behandlingsarmene (Schadendorf SMR 2015).

Der var ikke forringelse i livskvalitetet undersøgelsen af kombinationsbehandling vs Nivolumab eller Ipilimumab alene, selv i gruppen af patienter med grad 3-4 bivirkninger (Schadendorf SMR 2015).

**Nivolumab/Ipilimumab i kombination er i et randomiseret fase 2 studie sammenlignet med Ipilimumab som monoterapi (CA209-069):**

142 behandlingsnaive patienter med ikke-resektabel stadie 3 eller 4 melanom blev randomiseret 2:1 til behandling med Nivolumab/Ipilimumab eller Ipilimumab alene i samme doser som i ovenstående fase 3 studie (CA209-067). Randomisering blev stratificeret efter BRAF status. 109 patienter var BRAF muterede, mens 33 var BRAF Wild-Type (WT).

**Overall Response Rate (ORR)** var højere for Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab uanset BRAF mutations- eller PD-L1 status. ORR Nivolumab/Ipilimumab for **BRAF WT** 61%, for **BRAF positiv** 52%, for **PD-L1+** 58% eller **PD-L1-** 55%.

Andelen af **komplette respons** (CR) for Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab var **22%** vs 0% for både **BRAF WT** og **BRAF positiv** kohorterne.

Andelen af **patienter med sygdomsprogression (PD)** i Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab for **BRAF WT** var 14% vs 41% og for **BRAF positiv** 22% vs 70%.

**Median ændring i tumor volumen** var væsentligt større for Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab (**68,1%** vs 5,5%).

Nivolumab/Ipilimumab vs Ipilimumab **mPFS** for patienter med **BRAF mutation** var 8,5 mdr. vs 2,7 mdr. og for **BRAF WT** "Not reached" vs 4,4 mdr.

Bivirkninger (mest alm.): Diarré (45%), udslæt (41%), fatigue (39%), pruritus (35%).

**Nivolumab/Ipilimumab i kombination er undersøgt i et åbent fase-1 dosiseskaleringsstudie (CA209-004):**

86 patienter med ikke-resektabel stadie 3 eller 4 melanom og performance score 0-1 blev behandlet med Nivolumab og Ipilimumab enten konkomitant (Kohorte 1-3: 53 patienter) eller sekventielt (Kohorte 6-7: 33 patienter).

**Overall Response Rate (ORR)** for alle konkomitante kohorter var 40%, men for Kohorte 2 (Nivolumab 1 mg/kg og Ipilimumab 3 mg/kg) var ORR **53%**.

I tillæg til de oprindelige konkomitante kohorter blev kohorte 8 med den senere godkendte kombination af Nivolumab/Ipilimumab adderet. Data for overlevelse, respons og sikkerhed er publiceret (SMR November 2015) for alle kohorter, med 32,7 måneders follow-up på de oprindelige kohorter (1-3) og 19,9 måneder på kohorte 8.

**Overall Response Rate (ORR)** var ens for de oprindelige konkomitante kohorter (1-3) og kohorte 8 – henholdsvis **42%** og **44%**.

**21%** havde **komplet respons** i kohorte 1-3, mens **17%** havde i kohorte 8.

Både ORR og komplette respons (CR %) er højere blandt patienter behandlet med et konkomitant Nivolumab/Ipilimumab regime for:

- Patienter med **LDH $\leq$ ULN vs LDH $>$ ULN** (ORR 48% vs 33% & CR 26% vs 8%)
- Patienter med **M1a/M1b vs M1c** (ORR 51% vs 37% & CR 24% vs 14%)
- Behandlingsnaive vs tidligere behandlede patienter (ORR 48% vs 36% & CR 23% vs 14%)

Høje respons rater og vedvarende tumor respons sås både blandt patienter med som uden negative prognostiske faktorer ved baseline.

**Overall Survival rate** for alle konkomitante kohorter var **73% efter 24 måneder** (median opfølgning 23 mdr).

**mOS for patienter med baseline LDH $>$ ULN var 32,6 måneder**, og ikke nået endnu for LDH $\leq$ ULN. OS rate ved 24 måneder var henholdsvis 80% og 61%.

Der var ikke forskel i **OS rate** mellem M1a/M1b vs M1c efter 12 eller 24 måneder.

**OS rate for kohorte 1-3 efter 36 måneder var 68%**.

Bivirkninger (mest alm.): Udslæt (64%), pruritus (51%), diarré (39%), Forhøjet ASAT/ALAT (20%/17%).

Der opstod ikke bivirkninger udover de allerede kendte i den lange follow-up periode på op til **61 måneder**

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

Bivirkningsprofilen for kombination af Nivolumab & Ipilimumab angives i de anvendte referencer at være tolerabel, og de immunrelaterede bivirkninger for at være håndtérbare med eksisterende behandlingsalgoritmer.

Bivirkningerne ved Nivolumab & Ipilimumab skyldes overvejende stoffernes virkningsmekanismer - samt følger heraf i form af øget immunaktivitet og afledte inflammatoriske tilstande i kroppen. Disse bivirkninger kan være livstruende hvis de ikke diagnosticeres i tide og behandles korrekt. Da næsten alle bivirkninger udspringer af en inflammatorisk opblussen et eller flere steder i kroppen, er behandlingen også primært brug af kortikosteroider, Prednisolon. Er Prednisolon insufficient anvendes Infliximab sædvanligvis med sufficient effekt. Håndtering af bivirkninger ved Nivolumab & Ipilimumab vil være sammenlignelig med den nuværende systematiserede håndtering samt overvågning af enkeltstoffernes bivirkninger. Det forventede Nivolumab & Ipilimumab patientforløb er derfor umiddelbart til at implementere i det eksisterende kliniske set-up på de onkologiske afdelinger.

Behandlingsrelaterede events blev set i **91-100 %** af patienter, som modtog Nivolumab & Ipilimumab i kombination i de tre fase 1-3 studier (CA209004, -067, -069), heraf oplevede **54-56 %** af patienterne en grad 3-4 bivirkning. De fleste bivirkninger, hvoraf nogle var svære, forsvandt efter initiering af passende medicinsk behandling og eventuelt udskydelse eller seponering af Nivolumab/Ipilimumab.

Andelen af patienter der stoppede Nivolumab/Ipilimumab behandling grundet behandlingsrelaterede bivirkninger var 36-47 %. De tilsvarende tal for Ipilimumab behandling var 15-17 %. Som tidligere nævnt opnåede en væsentlig andel af patienter med behandlingsstop grundet bivirkninger længerevarende behandlingsrespons.

Der er udviklet detaljerede algoritmer på dansk til diagnosticering og behandling af de forskellige immunrelaterede events, og de tre danske afdelinger har solid erfaring med at anvende disse.

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

Nivolumab/Ipilimumab undersøges aktuelt i et større antal protokoller, og indenfor flere terapiområder. For Nivolumab/Ipilimumab i kombination er der 55 anførte protokoller og 42 åbne (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab+and+ipilimumab&Search=Search>). Stofferne testes, med deltagelse af Danske hospitaler samt patienter indenfor blandt andet nyrecancer, melanom og ovariecancer .

**CA209-214:** Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214)  
Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-067:** Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067)  
Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-511:** Phase IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in

Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma  
Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

**CA209-032: A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab combined with Ipilimumab in Subjects with Advanced or Metastatic Solid Tumors**  
Dansk deltagelse ved Rigshospitalet (Fase 1 enheden)

### Spørgsmål 13-14: Patient

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

Andelen af patienter der responderer på kombinationsbehandling med Nivolumab/Ipilimumab er højere end ved de behandlinger, der anvendes i dag, og færre patienter får progression af sygdom indenfor studieperioden i CA209-067/069. Hvorvidt det vil resultere i en forbedret langtidsoverlevelse sammenholdt med Nivolumab eller Ipilimumab (~20% i live efter 10 år) kræver længere tids opfølgning. Det samme gælder overvejelser om potentiel kurabilitet af patienter med metastatisk/fremskredent melanom, omend andelen af komplette responser er op til 22% i studierne.

Flere patienter behandlet med Nivolumab/Ipilimumab vil opleve behandlingsrelaterede bivirkninger sammenlignet med Nivolumab og Ipilimumab alene. Dette skal sammenholdes med en markant højere responsrate, samt at en væsentlig del af respons er længevarende, både for patienter som fortsat er i behandling som patienter der er stoppet med Nivolumab/Ipilimumab behandling grundet bivirkninger.

Med udgangspunkt i de her beskrevne data samt lokale erfaringer fra Fase 3 udviklingsprogrammet vurderes det at flere patienter vil opleve bivirkninger i flere organsystemer og flere patienter vil have indlæggelseskrævende bivirkninger. Vurderingen er dog at Nivolumab/Ipilimumab er en tolerabel og håndterbar behandling i sammenligning med alternative behandlinger og med en større chance for effekt.

Behandlingen giver ikke anledning til særlige etiske eller psykologiske overvejelser.

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

Nivolumab/Ipilimumab anvendes til en gruppe af patienter som lider af en livstruende sygdom. 5 års overlevelsen for det tidligere første valg Ipilimumab er som angivet ca. 20%. Andelen af moderate til svære bivirkninger ved Nivolumab/Ipilimumab vil være øget i sammenligning med Nivolumab eller Ipilimumab alene, hvilket kunne tænkes at påvirke livskvaliteten i negativ retning. Dette er dog ikke hvad man har observeret i data for livskvalitet i CA209-067 studiet, hvor der ikke var forringelse i HRQoL vs Nivolumab eller Ipilimumab alene, selv i gruppen af patienter med grad 3-4 bivirkninger (Schadendorf SMR 2015).

Efter de 4 indledende doser af Nivolumab/Ipilimumab, behandles patienterne med Nivolumab 3 mg/kg hver anden uge indtil eventuel progression af sygdommen. Da Nivolumab (+/- Ipilimumab) behandlingen gives ambulant kan de patienter der ønsker det, og hvor



sygdommen/bivirkninger tillader det, passe et erhvervsarbejde.

Patienter der har været i Nivolumab/Ipilimumab behandling vil alle blive aktivt fulgt i op til 5 år efter sidste dosis og særligt i månederne efter behandlingen mhp. bivirkninger. Bivirkninger til behandling opstår typisk indenfor de første 16 uger, men kan opstå både under behandling eller efter seponering. Dette vil patienterne blive informeret om, så de er opmærksomme på at orientere andre behandlere ved eventuelle senere hændelser.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandlerteamene på de 3 onkologiske afdelinger er erfarne i at administrere, håndtere samt informere om de nyere immuno-onkologiske behandlinger.

Sideløbende med ibrugtagningen af Ipilimumab samt anti-PD-1 stofferne, er der udviklet informationsmaterialer til patienter samt understøttende uddannelses- samt håndteringsmaterialer til behandlende sundhedspersonale.

Personale som skal behandle med Nivolumab & Ipilimumab vil, som ved anden ny behandling, blive undervist i praktisk håndtering af behandlingen samt foreliggende viden om effekt og bivirkninger (herunder typer af bivirkninger, nødvendig behandlingsintervention, gennemsnitlig tid til opståen samt resolution mv).

Alle tre afdelinger videreuddanner løbende eget personale samt andre relevante specialegrupper.

Idet Nivolumab & Ipilimumab er at betragte som et alternativ til behandling med monoterapierne, vil behov for mere personale være begrænset.

16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet?

Behandlingen kræver ikke særlige fysiske rammer og kan varetages i eksisterende onkologiske behandlingsafsnit.

17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling?

Behandlingen er som tidligere anført allerede testet på de 3 behandlende afdelinger, og der er solid erfaring med håndtering af tilsvarende behandlinger. 20-25 % af de behandlede patienter må forventes at få behov for indlæggelse i deres behandlingsforløb.

18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger?

Håndtering af immunrelaterede bivirkninger foregår langt overvejende på onkologisk afdeling. Selvom andelen af grad 3-4 bivirkninger er højere for Nivolumab/Ipilimumab, er typer af bivirkninger de allerede kendte. Erfaringsmæssigt er det kun en mindre del af patienter med grad 3-4 toksicitet som kræver indlæggelse eller diagnostik og behandling på en anden afdeling. Et skøn er at det vil dreje sig om 10 % af de behandlede patienter. Her tænkes primært på diagnostik og behandling på afdelinger såsom gastroenterologiske og endokrinologiske afdelinger.

Håndtering af alvorlige bivirkninger til behandlingen bør som udgangspunkt foregå på de behandlende afdelinger og kun undtagelsesvist på lokal sygehuse, og i øvrigt kun i dialog med

behandlende afdeling.

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

Behandlingen med Nivolumab og Ipilimumab udgør et nyt behandlingstilbud. Det vil i alle tilfælde kun gives til patienter som er i et behandlings-/kontrolforløb på en af de 3 behandlende onkologiske afdelinger. Det vil derfor ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse eller primærsektor udover hvad er nævnt ovenfor.

### Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Der er ikke etableringsudgifter.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Det skønnes at ca. 100 patienter på landsplan årligt vil være kandidater til behandling med nivolumab/ipilimumab. Et behandlingsforløb består af ambulante behandlinger. Der udføres evalueringsscanninger hver 3 måned, og responderende patienter vil efter ophørt behandling følges hver 3 måned de første 2 år og herefter hvert halve år frem til 5 år.

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

Der tages udgangspunkt i 067 studiet hvor der i gennemsnit gives:

3,2 infusioner 1mg/kg Nivolumab

7,8 infusioner 3mg/kg Nivolumab

3,2 infusioner Ipilimumab

Medicinpris i henhold til ovenstående:

Den gennemsnitlige medicinpris for et behandlingsforløb/patient beregnet ud fra gennemsnitlig behandlingsvarighed= 641.968 kr

En forudsætning for at kunne tilbyde behandlingen er etablering af en PD-L1 test på de tre patologiske afdelinger i Århus, Odense og Herlev. Testen forventes at koste 1500 kr per patient.

De øvrige udgifter omfatter:

Ordinations-/lægetider op til x 24 pr år

Behandlingstider af 1 time op til x 24 pr år

Blodprøvepakke (ca 800 kr pr pakke) op til x 24 pr. år

Radiologisk undersøgelse (ca 5000 kr pr scanning) x 4 pr år

Beregningerne for Nivolumab medicinudgifter er foretaget på baggrund af listepriis

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

Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehuse eller sektorer da disse patienter ved alvorlige bivirkninger primært skal indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er taget fra det kliniske fase III studie så dette skøn er rimeligt sikkert.

**Øvrige kommentarer**

--



# Appendiks 1

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

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

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

### Litteratursøgning

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

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

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

### **Dokumentation af litteratursøgning**

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

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

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

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

## Appendiks 2

### Evidensniveauer

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

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

## Appendiks 3

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

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Studieperiode	Population	Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval)	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensniveau (Oxford) <sup>1</sup>
<p><b>CA209-067:</b></p> <p>Larkin J et al: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in untreated Melanoma; N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34</p> <p><b>Plus Appendix</b></p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab alene eller kombineret med Ipilimumab vs Ipilimumab til patienter med ubehandlet metastaseret malignt melanom (Resultater for Nivolumab alene vs Ipilimumab gengives her)</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> OS PFS</p> <p><u>Second. Obj.</u> ORR PD-L1 ekspresion som prediktiv biomarkør Tolerabilitet</p>	<p>RCT Fase 3, Randomiseret, kontrolleret, multicenter studie (137 sites inkl. Danmark)</p> <p><b>Kombination: Nivolumab 1 mg/kg og Ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge indtil 4 doser, derefter Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge til progression.</b></p>	<p>Juli 2013 – Marts 2014</p>	<p>Patienter ≥18 år med ubehandlet inoperabel stadie 3 el. 4 melanom, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for fremskreden sygdom</p> <p>PS 0-1</p> <p>Kendt BRAF status</p> <p>Samlet 945 randomiserede patienter, heraf 316 i Nivolumab gruppen samt 315 i Ipilimumab gruppen</p> <p>Randomisering 1:1:1</p>	<p><u>Median PFS (mdr.):</u></p> <p>Nivolumab <b>6,9</b> Ipilimumab <b>2,9</b> Nivo/Ipi <b>11,5</b></p> <p><u>PFS: Nivo/Ipi vs Ipi</u> HR=<b>0.42</b>; 99,5% CI: 0.31-0.57; P&lt;0.001</p> <p><u>PFS: Nivo/Ipi vs Nivo</u> HR=<b>0.74</b>; 99,5% CI: 0.60-0.92</p> <p><u>Median PFS (mdr.) for PDL1+:</u></p> <p>Nivolumab <b>14,0</b> Ipilimumab <b>3,9</b> Nivo/Ipi <b>14,0</b></p> <p><u>Median PFS (mdr.) for PDL1-:</u></p> <p>Nivolumab <b>5,3</b> Ipilimumab <b>2,8</b> Nivo/Ipi <b>11,2</b></p> <p><u>Median PFS BRAF +/- (mdr.):</u></p> <p><b>BRAF+</b></p> <p>Nivolumab <b>5,62</b> Nivo/Ipi <b>11,73</b></p> <p><b>BRAF-</b></p> <p>Nivolumab <b>7,89</b> Nivo/Ipi <b>11,24</b></p> <p><u>ORR:</u></p> <p>Nivolumab <b>43,7%</b> Ipilimumab <b>19,0%</b> Nivo/Ipi <b>57,6%</b></p> <p><u>Komplette respons:</u></p> <p>Nivolumab <b>8,9%</b> Ipilimumab <b>2,2%</b> Nivo/Ipi <b>11,5%</b></p> <p><u>ORR for PDL1+:</u></p> <p>Nivolumab <b>57,5%</b></p>	<p>PFS data er publiceret her, OS data præsenteres når de er modne</p> <p><u>PD-L1 status:</u></p> <p>Positiv 23,6% Negativ 65,5% Ikke evaluerbar 10,8%</p> <p>Randomisering er stratificeret efter PD-L1 status, BRAF status og AJCC metastase klassifikation</p> <p>Median antal doser af Nivolumab/ipilimumab givet var 4</p> <p>Behandlingsstop grundet progression:</p> <p>Nivolumab <b>49,2%</b> Ipilimumab <b>65,0%</b> Nivo/Ipi <b>22,0%</b></p> <p>Tid til ORR er ens i de tre grupper, og median varighed af respons er ikke nået i nogen gruppe</p> <p>Der var 0 dødsfald relateret til Nivolumab/Ipilimumab</p> <p>Behandlingsstop grundet behandlingsrelaterede bivirkninger:</p> <p>Nivolumab <b>7,7%</b> Ipilimumab <b>14,8%</b> Nivo/Ipi <b>36,4%</b></p> <p>Patienter med sygdomsprogression:</p>	<p><b>1b</b></p>

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



					<p><b>Ipilimumab 21,3%</b> <b>Nivo/Ipi 72,1%</b></p> <p><b>ORR for PDL1-:</b> Nivolumab <b>41,3%</b> Ipilimumab <b>17,8%</b> Nivo/Ipi <b>54,8%</b></p> <p><b>Bivirkninger (mest alm.):</b> Diarré (44,1%), fatigue (35,1%), pruritus (33,2%)</p>	<p><b>Nivolumab 37,7%</b> <b>Ipilimumab 48,9%</b> <b>Nivo/Ipi 22,6%</b></p>	
<p><b>CA209-069:</b></p> <p>Postow MA et al: Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17</p> <p><b>Plus appendix</b></p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab kombineret med Ipilimumab vs Ipilimumab til patienter med ubehandlet metastaseret malignt melanom</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> ORR (BRAF WT)</p> <p><u>Second. Obj.</u> PFS (BRAF WT) ORR &amp; PFS (BRAF Positiv)</p> <p>Tolerabilitet</p>	<p>RCT Fase 2, Randomiseret, dobbelblændet, multicenter studie (USA &amp; Frankrig)</p> <p><b>Kombination: Nivolumab 1 mg/kg og Ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uge indtil 4 doser, derefter Nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge til progression.</b></p>	<p>September 2013 – Februar 2014</p>	<p>Patienter ≥18 år med ubehandlet inoperabel stadie 3 el. 4 melanom, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for fremskreden sygdom</p> <p>PS 0-1</p> <p>Kendt BRAF status</p> <p>Samlet 142 randomiserede patienter, heraf 95 i Nivolumab/Ipilimumab gruppen samt 47 i Ipilimumab gruppen</p> <p>Randomisering 2:1, og stratificeret i forhold til BRAF status.</p>	<p><b>ORR (BRAF WT):</b> Ipilimumab <b>11%</b> Nivo/Ipi <b>61%</b></p> <p><b>ORR (BRAF positiv):</b> Nivo/Ipi <b>52%</b></p> <p><b>ORR for PDL1+:</b> Nivo/Ipi <b>58%</b></p> <p><b>ORR for PDL1-:</b> Nivo/Ipi <b>55%</b></p> <p><b>Komplette respons (BRAF WT):</b> Ipilimumab <b>0%</b> Nivo/Ipi <b>22%</b></p> <p><b>Komplette respons (BRAF pos.):</b> Nivo/Ipi <b>22%</b></p> <p><b>Median ændring i tumor volumen:</b> Ipilimumab <b>5,5%</b> Nivo/Ipi <b>68,1%</b></p> <p><b>Median PFS mdr. (BRAF WT):</b> Ipilimumab <b>4,4</b> Nivo/Ipi <b>NR</b></p> <p><b>Median PFS mdr. (BRAF pos.):</b> Ipilimumab <b>2,7</b> Nivo/Ipi <b>8,5</b></p> <p><b>Bivirkninger (mest alm.):</b> Diarré (45%), udslæt (41%), fatigue (39%), pruritus (35%)</p>	<p>Median varighed af respons var ikke nået i nogen af grupperne</p> <p>36/44 (82%) af de patienter der havde respons på Nivo/Ipi, havde vedvarende respons</p> <p>Ipilimumab havde en numerisk højere responsrate blandt PD-L+ vs PD-L- (18% vs 4%)</p> <p>ORR var 68% blandt de patienter der stoppede med Nivo/Ipi på grund af bivirkninger</p> <p>Grad 3 eller 4 bivirkninger var mere udtalt i Nivo/Ipi armen (54% vs 24%) Behandlingsstop på Nivo/Ipi grundet behandlingsrelaterede bivirkninger var 47%</p> <p>Patienter med sygdomsprogression:</p> <p><b>BRAF WT</b> Ipilimumab <b>41%</b> Nivo/Ipi <b>14%</b></p> <p><b>BRAF mutation</b> Ipilimumab <b>70%</b> Nivo/Ipi <b>22%</b></p>	<b>1b</b>
<p><b>CA209-004:</b></p> <p>Wolchok JD et al; Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2013 Jul 11;369(2):122-33</p>	<p>At undersøge tolerabilitet og effekt af kombineret CTLA-4 og PD-1 blokade med Ipilimumab samt Nivolumab</p>	<p>Åbent fase-1 dosiseskaleringsstudie</p> <p><b>Nivolumab/Ipilimumab testet i 4 kohorter:</b></p>	<p>Dec 2009- Feb 2013</p>	<p>Totalt 86 pt med fremskreden melanom, 53 pt behandlet med Nivo/Ipi samtidigt, 33 pt sekventielt.</p> <p>Patienter ≥18 år med</p>	<p><b>ORR:</b></p> <p>Alle kohorter: <b>40%</b> Nivo 1/Ipi 3 mg/kg: <b>53%</b></p> <p><b>≥80% reduktion i tumor ved 12. uge:</b></p>	<p>53% af patienterne havde grad 3 el. 4 behandlingsrelaterede bivirkninger</p> <p>21% af patienterne afbrød behandling på grund af behandlingsrelaterede</p>	<b>1c</b>

		<b>K1 (mg/kg): Nivo 0,3/Ipi 3</b>  <b>K2 (mg/kg): Nivo 1/Ipi 3</b>  <b>K2a (mg/kg): Nivo 3/Ipi 1</b>  <b>K3 (mg/kg): Nivo 3/Ipi 3</b>		inoperabel stadie 3 el. 4 melanom  Forventet levetid ≥ 4 måneder  PS 0-1  Målbar sygdom (RECIST)	Alle kohorter: <b>31%</b> Nivo 1/Ipi 3 mg/kg: <b>41%</b>  <u>Objektive respons på Nivo/Ipi kombinationsbehandling sås både i PD-L1 positiv som negativ grupperne</u>  Dosering i kohorte 3 (Nivo 3/Ipi 3 mg/kg) oversteg den maksimalt tolerable dosis.  Bivirkninger (mest alm.): udslæt (55%), pruritus (47%), fatigue (38%), diarré (34%)	bivirkninger	
Sznol M et al: Updated Survival, Response and Safety Data in a Phase 1 Dose-Finding Study (CA209-004) of Concurrent Nivolumab (NIVO) and Ipilimumab (IPI) in Advanced Melanoma; Presented at SMR (Society for Melanoma Research) 2015 international congress	At afrapportere langtids follow-up data fra studie CA209-004 på kombinationen af Nivolumab og Ipilimumab	Follow up CA209-004 (se ovenfor) kohorte 1-3 samt kohorte 8 ( <b>Nivo 1/Ipi 3 (mg/kg) Q3W 4 doser, derefter Nivo Q2W</b> )	NA	Patienter ≥18 år med inoperabel stadie 3 el. 4 melanom  Forventet levetid ≥ 4 måneder  PS 0-1  Målbar sygdom (RECIST)	<b>ORR:</b> Kohorte 1-3 <b>42%</b> Kohorte 8 <b>44%</b>  <b>Komplette respons:</b> Kohorte 1-3 <b>21%</b> Kohorte 8 <b>17%</b>  <b>Vedvarende respons rater:</b> Kohorte 1-3 <b>55%</b> Kohorte 8 <b>56%</b>  <b>Vedvarende respons rater (baseline M-stadie):</b> M1a/M1b <b>53%</b> M1c <b>50%</b>  <b>Vedvarende respons rater (baseline LDH):</b> LDH≤ULN <b>64%</b> LDH>ULN <b>33%</b>  <b>OS rate ved 24 mdr for alle kohorter (mFU 23 mdr) var 73%</b>  <b>OS rate (24 mdr) for baseline:</b> LDH≤ULN <b>80%</b> LDH>ULN <b>61%</b> M1a/M1b <b>75%</b> M1c <b>73%</b>	Median follow up (mdr): Kohorte 1-3 <b>32,7</b> Kohorte 8 <b>19,9</b>  Høje respons rater og varige tumor respons sås hos patienter med eller uden negative prognostiske faktorer ved baseline  Behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger forekom hos 56% af patienterne, og førte til behandlingsstop hos 27%	1c

<p><i>Larkin J et al: Efficacy and Safety in Key Patient Subgroups of Nivolumab Alone or Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Treatment-Naïve Patients With Advanced Melanoma (CheckMate 067); Presented at the ECC congress 2015 (Abstract 3303)</i></p>	<p><i>At afrapportere follow-up data fra studie CA209-067</i></p>	<p><i>Subgruppe analyser fra CA209-067</i></p>	<p><i>Se ovenfor</i></p>	<p><i>Se ovenfor</i></p>	<p><i>68% (81/120), 85% (23/27) og 30% (14/47) af patienter som stoppede behandling med henholdsvis NIVO+IPI, NIVO, and IPI grundet behandlingsrelaterede bivirkninger, havde et komplet eller partielt respons</i></p> <p><i>En større del af de patienter der fik NIVO+IPI oplevede to eller flere grad 2-4 bivirkninger sammenlignet med NIVI eller IPI alene</i></p> <p><i>Der var resolution i majoriteten af grad 3-4 bivirkninger indenfor 4 uger, ved anvendelse immunmodulerende stoffer jvn de etablerede guidelines</i></p>	<p><i>1c</i></p>
<p><i>Schadendorf D et al: Patient Reported Outcomes From a Phase 3 Study of Nivolumab Alone or Combined With Ipilimumab vs Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma: CheckMate 067. Presented at SMR (Society for Melanoma Research) 2015 international congress</i></p>	<p><i>At afrapportere Health Related Quality of Life (HRQoL) data fra studie CA209-067</i></p>	<p><i>Prædefinerede analyser af HRQoL (EORTC QLQ-C30 &amp; EQ-5D)</i></p>	<p><i>Se ovenfor</i></p>	<p><i>Se ovenfor</i></p>	<p><i>Selvom NIVO+IPI armen havde højere frekvens af bivirkninger, sås der ikke nogen klinisk betydningsfulde HRQoL ændringer i forhold til baseline i nogen af behandlingsarmene.</i></p> <p><i>Der var ikke forringelse i HRQoL vs NIVO eller IPI alene, selv i gruppen af patienter med grad 3-4 bivirkninger</i></p>	<p><i>1c</i></p>