

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.

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 forslagens 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: 16.maj. 2016

Lægemidlets navn: OPDIVO (Nivolumab)

Kontaktperson:

Navn: Karin Holmskov Hansen

Institution: Onkologisk afd. R. OUH

Stilling: Overlæge og Formand for DOLG (Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe)

Adresse: Sdr Boulevard 29, 5000 Odense C

Telefonnummer: +4529173453

E-mailadresse: karin.holmskov@rsyd.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

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

Udarbejdet af Karin Holmskov Hansen, april-maj 2016 på vegne af Dansk Onkologisk Lungecancer Gruppe (DOLG)

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

Mini-MTV har været diskuteret på DOLG 10. marts 2016 og aktuelle dokument har været rundsendt til godkendelse af DOLG medlemmerne forud for indsendelse til KRIS.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Som monoterapi til voksne patienter med fremskreden eller metastatisk *ikke-planocellulært* ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi. Produktresumé vedlægges. Således ansøges om udvidelse af indikationen for nivolumab til at omfatte alle patienter med avanceret NSCLC uanset histologi.

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

I 2014 er diagnosticeret 4636 nye tilfælde af lungekræft, heraf knap 4000 patienter med NSCLC(85%). Ifølge Årsrapport fra DLRC modtager 50% af de nydiagnosticerede patienter pallierende behandling, hvilket for nogle patienter kun vil være strålebehandling. Der er således mindre end 2000 patienter med NSCLC der årligt indleder medicinsk behandling. Fordelingen non-sq : sq er ca 2:1 og af de ca 1300 non-sq NSCLC patienter vil ca 15% diagnosticeres med EGFR eller ALK mutationer. Af de ca 1100 patienter med ALK/EGFR-wild-type vil maksimalt 1000 patienter modtage kemoterapi, da ikke alle patienter er egnede til dette.

Man ser et forventet stort frafald fra 1. til 2. linie behandling pga , hvorfor der forventes at maksimalt 700 patienter indleder 2. linie behandling. Valg af 2. linie behandling vil afhænge af hvilken behandling der er givet i 1. linie incl maintenance. Ikke alle patienter er egnede til immunterapi

Blandt de nydiagnosticerede lungekræft patienter i 2014 i DK fik 1301 (28%) et kurativt intenderet behandlingstilbud. Den overordnede dårlige prognose for lungekræft betyder at en større gruppe af patienter vil overgå til pallierende behandling ved påvist recidiv, og følge behandlingsalgoritmen for metastatisk sygdom

Forventer således at mindst 700 patienter årligt med ikke-planocellulær -NSCLC bliver vurderet med henblik på nivolumab eller anden 2. linie behandling i DK. Tallet 700 er formentlig overestimeret da man i den uselekerede patientpopulation ser en større andel med dårlig PS og comorbiditet, hvor systemisk behandling fravælges.

Den population vi kigger på er patienter, der findes egnede til nivolumab i 2. linje, hvor valget står mellem nivolumab eller docetaxel. Denne patientgruppe vil typisk være behandlet med pemetrexed i 1. linie og/eller maintenance. De kliniske fase 3 data der ligger til grund for godkendelsen af nivolumab i 2. linie er netop med docetaxel som komparator.

Har patienterne ikke modtaget pemetrexed i 1. linie og/eller maintenance er pemetrexed et ofte anvendt behandlingsvalg i 2. linie. Vi har ikke head to head undersøgelser af pemetrexed i forhold til PD-L1 hæmmere i 2. linie. For patienter der modtager/har modtaget pemetrexed i 2. linie vil der såfremt patienterne fortsat opfylder kravene for behandling med systemisk behandling i udvalgte tilfælde være mulighed for behandling med nivolumab i 3. linie. Tilsvarende vil patienter, der tilbydes behandling med nivolumab i 2. linie typisk vurderes med henblik på pemetrexed i 3. linie, hvis ikke givet i 1. linie incl maintenance.

Ved vurdering af patientens egnethed til nivolumab vil man som kliniker inddrage in-og eksklusionskriterierne fra de kliniske studier. Data tyder på at non squamous NSCLC patienter med særlig aggressiv sygdom med PD som udfald efter 1.linje eller PD indenfor 3 mdr har en øget dødelighed ved behandling med nivolumab. Denne gruppe bør tilbydes kemoterapi som 2. linie og særligt vil pemetrexed være et fornuftigt valg, såfremt pemetrexed ikke er givet tidligere. Er patienten uegnet til kemoterapi i 2. linie, men opfylder kravene for immuneterapi i øvrigt (fraset aggressiv sygdom) kan man ikke udelukke gavn af nivolumab. Den øgede dødelighed på Nivolumab ved patienter, der har PD indenfor 3 mdr gælder kun de første 0-3 mdr, og derefter er der mindre dødelighed fra 3-6 mdr (HR 0.85).

Man bør endvidere kigge på PD-L1 status, og bruge denne vejledende til vurdering af patientens egnethed til nivolumab. PD-L1 status er en god prædikator for behandlingseffekt af nivolumab, og man bør tilstræbe at alle patienter testes for PD-L1, enten på oprindeligt præparat eller på ny biopsi. Rebiopsi er ikke altid mulig på lungekræft patienter. Man bør tilstræbe at behandle patienter med PD-L1 status på $\geq 1\%$ med nivolumab, og da man ikke kan udelukke klinisk effekt ved PD-L1 negative patienter kan man i særlige tilfælde overveje nivolumab behandling her. Hvis der ikke foreligger en PD-L1 status må fra- og tilvalg af nivolumab bygge på kliniske faktorer.

Pt med EGFR mutation, ALK translokation eller aldrig rygere kan tilbydes nivolumab som et mindre toksisk valg, men der forventes ingen overlevelsesevinst i forhold til kemoterapi.

Den høje frekvens af hjernemetastaser med efterfølgende steroidafhængighed reducerer ligeledes antallet af patienter egnede til immunterapi.

Samlet set forventer vi at der, efter en klinisk vurdering af patienternes egnethed vil være max 350-400 non-sq NSCLC patienter årligt i DK der kan behandles med nivolumab.

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

Behandlingsmuligheder for *ikke*-planocellulært NSCLC patienter som har progression efter hhv. platinbaseret kemoterapi regime og evt. forudgående behandling med TKI (patienter med EGFR mutationer eller ALK translokationer), er i dag begrænsede.

Standardbehandling for patienter der allerede har modtaget pemetrexed som led i 1. linie behandling incl maintenance er siden godkendelsen i 1995, docetaxel. For patienter der ikke har modtaget pemetrexed i 1. linie incl maintenance er valg af behandling typisk pemetrexed, der blev godkendt i 2004 (JMEI study; Hanna N, et al. J Clin Oncol 2004;22:1589-1597, alle histologier, docetaxel vs. pemetrexed) som viste ligeværdig effekt af pemetrexed og docetaxel, når man ikke differentierede på histologiske undertyper, men pemetrexed var et mindre toksisk valg. Efterfølge subgruppe analyse på histologi har vist at non-squamous har bedst effekt af pemetrexed og squamous har bedst effekt af docetaxel.

I nedenstående tabel er vist Retrospective analysis of JMEI 2nd line study: Efficacy by histology (Scagliotti G, et al. Oncologist. 2009;14:253-263), hvor effektdata på hhv pemetrexed og docetaxel kan ses. Pemetrexed er et bedre valg i 2. linie end docetaxel og har derfor været 1. valg i 2. linie ved non-squamous.

	Pemetrexed	Docetaxel	Adjusted hazard
Nonsquamous*, N	205	194	
Median OS	9.3 mo	8.0 mo	0.78 (0.61-1.00)
Median PFS	3.1 mo	3.0 mo	0.82 (0.66-1.02)
Squamous, N	78	94	
Median OS	6.2 mo	7.4 mo	1.56 (1.08-2.26)
Median PFS	2.3 mo	2.7 mo	1.40 (1.01-1.96)

En større andel af de patienter hvor nivolumab synes et relevant valg i 2. linie har formentlig fået pemetrexed MT, da det repræsenterer de bedste patienter i forhold til performance status mm og derfor vil valget af behandling i denne gruppe være mellem nivolumab og docetaxel.

Nivolumab blev EC godkendt til behandling af voksne med fremskreden eller metastatisk planocellulært NSCLC som 2. L behandling 19. juni 2015 på basis af et randomiseret fase 3 i patienter med planocellulært NSCLC. Efterfølgende blev godkendt af KRIS til standardbehandling af planocellulært NSCLC i september 2015.

Nivolumab blev efterfølgende EC godkendt 6. april 2016 til også at inkludere NSCLC patientener med en ikke-planocellulær histologi, baseret på et randomiseret fase 3 (se under punkt 10).

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

Nivolumab (et fuldt humant IgG₄ antistof) virker ved at binde sig til PD-1 (et immun-checkpoint) på T cellerne, og dermed blokerer PD-1s interaktion med PD-L1 og PD-L2 udtrykt på bl.a. tumorceller og andre celler i immunapparatet. Nivolumab forstærker T-celleresponsen ved at blokerer PD-1 immuncheckpoint-receptoren, hvorved T celler kan mediere et effektivt antitumor-immunrespons.

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

Hvis stoffet godkendes til brug, vil det træde ind på docetaxels plads. Docetaxel vil således blive en mulig 3. linie behandling på tværs af NSCLC histologierne, og som en senere linies behandling til patienter med EGFR mutation eller ALK translokation. Disse behandles sædvanligvis med en TKI upfront.

Der er andre stoffer på vej i kombination med docetaxel, der kan forbedre 2. linies behandling, men nivolumab synes i denne sammenhæng at være en mindre toksisk valg.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

De udvalgte studier repræsenterer relevante data fra hele Nivolumab udviklingsprogrammet i NSCLC på tværs af alle histologier, og omfatter de studier som ligger til grund for EMA/ECs godkendelse i både SQ og Non-SQ NSCLC. Studierne er fundet ved søgning på pubmed ("nivolumab" and "non-small cell lung cancer" eller som abstract på ASCO 2015 *eller* WCLC 2015). Metaanalyser foreligger ikke.

Fase 1 med NSCLC patienter

- a) Topalian SL et al; Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med 366; 26:2443-54. 2012

- b) Gettinger SN et al; Overall Survival, and Long-Term Safety of Nivolumab (anti-PD-1 antibody BMS-936558 ONO-4538) in Patient with previously Treated Advanced Non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 32:1020-1030. 2014 2015 Apr 20. pi: JCO.2014.58.3708

Fase 2 med NSCLC – SQ

- c) Rizvi NA et al., Activity and safety of Nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small cell lung cancer (Checkmate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet oncology, online February 2015 dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9

Fase 3 med NSCLC – SQ og NON-SQ

- d) Brahmer J et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-cell Non-small cell lung cancer, NEJM, 2015 Jul 9;373(2):123-35
- e) Borghaei et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous-cell Non-small cell lung cancer, NEJM, 2015 Sep 27, DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

Fase 3B/Fase 4 med NSCLC – SQ og NON-SQ

- f) Abstract # #3013 ASCO 2015 Bauer TM et al., A phase IIIb/IV safety trial of nivolumab in patients with advanced or metastatic NSCLC, who have progressed after receiving at least one prior systemic regimen. Oral præsentation v/ Hussein M et al., WCLC Denver, 2015 (CA209-153)

Evidens 1b

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

De selekterede patienter i vedlagte studier er sammenlignelige med danske NSCLC patienter på tværs af histologier og behandlingsregimer.

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

Se også app. 3 for detaljer.

Studie MDX1106-03: Patienter ≥ 18 år forventet restlevetid > 12 uger, med fremskreden NSCLC Performance status 0-2. Målbar tumor ved RECIST. Patienter med stabile behandlede hjernemetastaser kunne også inkluderes. Historik med 1-5 behandlingslinier.

Patienter med kronisk autoimmunsygdom, patienter i kronisk behandling med immun-supprimerende stoffer, samt patienter med HIV, HCV og HBV blev ekskluderet fra studiet.

Studie CA209-063: Patienter med planocellulært NSCLC efter minimum ≥ 2 behandling, *stage* IIIB + IV. ≥ 18 år, PS 0-1.

Eksklusionskriterier som ved MDX1106-03. Desuden var patienter med symptomatisk interstitiel

lungesygdom ekskluderet fra studiet

Studie: CA209-017: Patienter med planocellulært NSCLC stage IIIB + IV, ≥ 18 år, PS 0-1, progredieret under eller efter tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime. Patienter blev optaget i studiet, uanset deres PD-L1 status. Patienter med behandlede hjernemetastaser kunne deltage, hvis de neurologisk var vendt tilbage til baseline, mindst 2 uger før studieoptagelse og havde afsluttet kortikosteroid-behandling eller var på en stabil eller faldende dosisækvivalent med < 10 mg prednison dagligt.

Eksklusionskriterier som ved CA209-063. Desuden var patienter behandlet med Docetaxel ekskluderet fra studiet.

Studie: CA209-057: Patienter med ikke-planocellulært NSCLC stage IIIB + IV, ≥ 18 år, PS 0-1, progredieret under eller efter tidligere platinbaseret dublet-kemoterapi regime med eventuel vedligeholdelsesbehandling. En yderligere TKI-behandling var tilladt for patienter med kendt EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienterne blev inkluderet uden hensyn til deres PD-L1-tumorstatus. Patienter med aktiv autoimmun sygdom, symptomatisk interstitiel lungesygdom eller ubehandlede hjernemetastaser blev ekskluderet fra studiet. Patienter med behandlede hjernemetastaser var egnede til at deltage, hvis de neurologisk var vendt tilbage til *baseline* mindst 2 uger før studieoptagelse og havde afsluttet kortikosteroid-behandling eller var på en stabil eller faldende dosis ækvivalent med < 10 mg prednison dagligt.

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

Nivolumab er blevet testet i et randomiseret fase 3-studie versus Docetaxel (CA209-057 - NCT01673867) i NON-SQ NSCLC patienter:

Minimum *follow-up* tid for overlevelse var 13,2 måneder.

Studiet viste en signifikant forbedret samlet overlevelse (OS) for patienter, der blev randomiseret til nivolumab, sammenlignet med docetaxel ved den planlagte interimanalyse, når der var observeret 413 hændelser (93% af det planlagte antal hændelser til endelig analyse).

Virkning og sikkerhed med nivolumab 3mg/kg vs docetaxel 75 mg/m² blev undersøgt i patienter med ikke-planocellulær NSCLC (N=582). Det primære effektmål var overlevelse. Studiet omfattede ≥ 18 år patienter, som havde oplevet sygdomsprogression under eller efter et tidligere platinbaseret dublet-kemoterapiregime med eventuel vedligeholdelsesbehandling (233/582) og som havde en ECOG-performance-score på 0 eller 1. Yderligere en TKI-behandling var tilladt for patienter med kendt EGFR-mutation eller ALK-translokation. Patienterne blev inkluderet uden hensyntagen til deres PD-L1-tumorstatus.

Tumorstørrelse ifølge RECIST 1.1 udført 9 uger efter 1. behandling og derefter hver 6. uge de første 12 måneder med behandling, herefter hver 12. uge indtil progression.

Den mediane tid til respons

For nivolumab 2,1 måneder

For docetaxel 2,6 måneder

Objektiv respons rate (ORR)

For nivolumab 19,2% (1,4% CR og 17,8% PR) vs.

For docetaxel 12,4% (0,3% CR og 12,1 PR).

71 (24%) patienter blev behandlet ved PD (RECIST 1.1), heraf havde 16 Patienter (23%) "ikke konventionel respons" (pseudoprogession)", Disse patienter var ikke inkluderet i respons-rate analysen.

Median PFS

For nivolumab 2,3 måneder vs

For docetaxel 4,2 måneder [HR= 0,92 (0,77-1,11)]

Samlet median overlevelse

For nivolumab 12,2 måneder vs.

For docetaxel 9,4 måneder

HR= 0,73 [0,59-0,89], P= 0,002

Median varighed af respons:

For nivolumab 17,2 måneder (1,8-22,6 måneder) vs

For docetaxel 5,6 måneder (1,2+-15,2+) [+censoreret]

12 måneder overlevelsrate:

For nivolumab 51% vs

For docetaxel 39%

18 måneder overlevelsrate:

For nivolumab 39% vs

For docetaxel 23%

(oral præsentation ECCO-ESMO 2015 # abstract # 3010)

PD-L1

PD-L1 status kunne bestemmes hos ca. 4/5 patienter (78%) [PD-L1 IHC 28-8 pharmDx-analysen - DAKO] i *archival eller friske vævsprøver*. De prædefinerede grupper var hhv. 1, 5 og 10%. Patienter med PD-L1-tumorekspression ved alle prædefinerede ekspressionsniveauer i nivolumab-gruppen, viste større sandsynlighed for forbedret overlevelse sammenlignet med docetaxel, hvorimod overlevelsen var den samme som i docetaxel-gruppen, ved <1% lav eller ingen PD-L1-tumorekspression

Den mediane varighed af respons (DOR), var cirka 3 gange længere med nivolumab vs docetaxel hos patienter uden PD-L1 (18,3 måneder *versus* 5,6 måneder) og hos patienter med PD-L1-ekspression (16,0 måneder *versus* 5,6 måneder).

Langtids Follow-up OS data: MDX1106-03:

De nye immuno-onkologiske behandlinger er karakteriseret ved en såkaldt "**Tail -Effect**" hvor en andel af patienterne ser ud til at blive "langtidsoverlevende". Dette beror efter al sandsynlighed på virkningsmekanismen af nivolumab, herunder at immun-apparatet danner hukommelses-T celler med

lang levetid.

I april 2015 blev data fra fase I studiet med nivolumab MDX1106-03 publiceret med 3-års overlevelsesrate på hhv. 1-år 56%, 2-års: 42% og 3-års: 27% [data fra *ikke-plano + planocellulær* NSCLC]. Se artikel for detaljer.

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

Nivolumabs bivirkningsprofil angives i de anvendte referencer til at være tolerabel, og de immunrelaterede bivirkninger for at være håndterbare med de eksisterende klinisk validerede behandlingsalgoritmer. De hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$ af patienterne) i CA209-057 studier, er træthed (16%), kvalme (12%) og nedsat appetit (11%) og udslæt (9%) Størstedelen af bivirkningerne var lette til moderate (grad 1 eller 2).

Bivirkningerne ved nivolumab skyldes overvejende stoffets virkningsmekanisme med ledsagende øget aktivitet i immunapparatet og afledte inflammatoriske tilstande hos patienten. Disse bivirkninger kan være alvorlige og tilmed livstruende, hvis de ikke opfanges i tide og behandles korrekt. Da størstedelen af bivirkninger er et led i opblussen af inflammation i kroppen, omfatter behandlingen kortikosteroider. Er effekten af kortikosteroider ikke tilstrækkelig, kan infliximab forsøges. Håndtering af bivirkninger ved nivolumab vil være sammenligneligt med den nuværende systematiserede håndtering samt overvågning af ipilimumab bivirkninger (melanoma).

Her bør det bemærkes at head to head studie med nivolumab og ipilimumab (CA209-067) i melanoma, viste f.eks. færre immun-relaterede bivirkninger såsom colitis og diarre ved nivolumab-behandling.

Et pågående fase IIIB safety-studie (CA209-153) på NSCLC (72% ikke-plano NSCLC patienter) på 146 US-community sites, har afrapporteret safety på 824 patienter (ASCO 2015 abstrakt #3013). De rapporterede AEs var konsistente med erfaringer fra de tidligere kliniske studier og nye bivirkninger blev ikke fundet på tværs af patienter med performance score 0-1 og 2. Graden af immunrelaterede bivirkninger var på niveau eller lavere end rapporteret i CA209-057.

Hyppighed af behandlingsrelaterede bivirkninger (hæmatologiske og ikke-hæmatologiske) i fase 3 Checkmate-057:

69% af patienterne i nivolumab-armen oplevede én bivirkning (alle grader), 10% havde en grad 3 eller 4, der var ingen grad 5 på tidspunkt for database lock.

I docetaxel armen oplevede 88% af patienter en bivirkning (alle grader), heraf var 54% grad 3 eller 4. En behandlingsrelaterede død hos en docetaxel behandlet patient, blev rapporteret som en grade 4 febril neutropenia.

Særlige bivirkninger ved nivolumab i ikke-plano NSCLC.

Der var ingen nye eller uventede bivirkninger i CA209-057 sammenlignet med tidligere studier i NSCLC [CA209-003; CA209-063, CA209-017 eller fase IIIB/IV CA209-153].

Andelen af patienter som måtte stoppe behandlingen pga. bivirkninger var større (15%) i docetaxel armen i forhold til nivolumab (5%).

Andelen af patienter som oplevede irAEs CA209-057 studiet:

Bemærk: andelen af patienter som oplevede irAEs i produktresuméet, er baseret på 7 kliniske studier på tværs af 3 tumortyper, og kan derfor fremgår med andre procentangivelse end dem som er rapporteret i CA209-057.

Immunrelateret(ir) pneumonitis: Hyppigheden af ir-pneumonitis var 3% (n=8) alle grader, heraf 1% (n=3) grad 3-4. Interstitiel lungesygdom blev set hos 1 (n=2) any grade og <1% (1 grad 3-4) %.

Immunrelateret (ir)diarré og colitis: Hyppigheden af ir-diarre (n=22) og ir-colitis (n=2) var 9% all grades (<2% grade 3-4).

Immunrelateret hepatitis: Hyppigheden af ALAT (n=9) og ASAT (n=9) stigning var 3% for begge

Infusionsreaktioner: Hyppigheden af infusionsreaktioner (n=8) var 3%, heraf ingen grad 3 og 4.

Immunrelaterede endokrinopater: Hyppigheden af hypothyroidisme (n=19) var 7% og hypertyroidisme (n=4) blev fundet i 1%. Der var ingen grad 3 og 4.

Immunrelateret udslæt: Hyppigheden af ir-udslæt (n=27) var 9%, any grade og <1% grad 3. Der var igen grad 4.

Det er den generelle erfaring, at de fleste bivirkninger, hvoraf nogle er svære, forsvinder efter initiering af passende medicinsk behandling og/eller seponering af nivolumab. [Postow MA et al., NEJM, April 20, 2015, nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in untreated melanoma, CA209-069]. Dette er også vores erfaringer fra danske NSCLC patienter, behandlet dels i Name Patient Program, i protokolregi samt i klinikken efter godkendelse af nivolumab som standardbehandling til planocellulære NSCLC patienter.

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

Nivolumab plus/minus ipilimumab undersøges aktuelt i et større antal protokoller, og inden for flere terapiområder. Søgning på de internationale offentligt tilgængelige forsøgsdatabaser som clinicaltrials.gov viser, at der er anført mere end 181 protokoller involverende nivolumab (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab&Search=Search>) hvoraf 141 er åbne. Antistofferne testes, med deltagelse af danske hospitaler samt patienter, blandt andet inden for nyrecancer (RCC), glioblastom, lungecancer, ovariecancer, blærecancer, esophagus- og GEJ cancer samt melanom.

Renal Celle Carcinom:

CA209-025: Study of Nivolumab (BMS-936558) vs. Everolimus in Pre-Treated Advanced or Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma (CheckMate 025)

Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

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

Glioblastoma:

CA209-143: A Randomized Study of Nivolumab Versus Bevacizumab and a Safety Study of Nivolumab in Adult Subjects With Recurrent Glioblastoma (GBM) (CheckMate 143)
Dansk deltagelse ved Odense UH samt Århus UH

CA209-498: A Randomized Phase 3 Open Label Study of Nivolumab vs. Temozolomide Each in Combination with Radiation Therapy in Newly Diagnosed Adult Subjects with Unmethylated MGMT (tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase) Glioblastoma
Dansk deltagelse ved Odense UH samt Rigshospitalet

CA209-548: A Randomized Phase 2 Single Blind Study of Temozolomide plus Radiation Therapy combined with Nivolumab or Placebo in Newly Diagnosed Adult Subjects with MGMT-Methylated (tumor O6-methylguanine DNA methyltransferase) Glioblastoma. Dansk deltagelse ved Odense UH samt Rigshospitalet

Malignt Melanom:

CA209-037: A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)
Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

CA209-066: Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066)
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 in combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. Dansk deltagelse ved Odense UH, Herlev Hospital samt Århus UH

Lungecancer:

NSCLC

CA209-171: An Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) Monotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Squamous Cell (Sq) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) who Have Received at Least Two Prior Systemic Regimens for the Treatment of Stage IIIb/IV SqNSCLC
Dansk deltagelse ved Odense UH, Aalborg UH samt Herlev Hospital

CA209-254: Expanded access single named patient for the treatment of Squamous cell and NON-SQ

Non-small cell lung cancer. **Closed upon market authorization** in Denmark. Dansk deltagelse ved Odense UH, Århus UH og Herlev Hospital

SCLC

CA209-331: An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of Nivolumab or Chemotherapy in Subjects with Relapsed Small-cell Lung Cancer after Platinum-based First Line Chemotherapy.

Dansk deltagelse ved Odense UH, Rigshospitalet samt Herlev Hospital

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)

Blærecancer:

CA209-274: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Muscle Invasive Urothelial Carcinoma.

Dansk deltagelse ved Århus UH, Rigshospitalet samt Aalborg UH

Ovariecancer:

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**)

Esophagus- og GEJ cancer:

ONO-4538 (CA209-473) A multicenter, randomized, open-label phase III study in patients with esophageal cancer refractory or intolerant to combination therapy with fluoropyrimidine and platinum-based drugs

Dansk deltagelse ved Odense UH

CA209-577: A randomized, multicenter, double blind, phase III study of Nivolumab or placebo in patients with resected esophageal, or gastroesophageal junction cancer

Dansk deltagelse ved Århus UH og Odense UH

Spørgsmål 13-14: Patient

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

Behandlingen giver ikke anledning til særlige etiske eller psykologiske overvejelser. Der er tale om anticancer behandling til patienter med en progredierende metastatisk NSCLC. Nivolumab behandlingen har relativt færre grad 3 og 4 bivirkninger sammenholdt med docetaxel, og i forhold til effektdata er det et etisk forsvarligt valg.

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

Nivolumab skal anvendes til en gruppe patienter med NSCLC, som har en alvorlig og livstruende sygdom. Der er på nuværende tidspunkt begrænsede data på livskvalitet da QoL målinger fra CA209-057 studiet er pågående (præliminære data blev præsenteret på ESMO 2015 af Horn L et al., abstract # 3010). Patienter der responderer på nivolumab skal, som andre patienter i onkologisk behandling, møde på hospitalet regelmæssigt, men dette vil formentligt opvejes ved en længere forventet restlevetid og øget livskvalitet.

Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Behandlerteams på alle lungeonkologiske afdelinger, har allerede erfaring med nivolumab gennem implementering af nivolumab som standardbehandling af squamous NSCLC i DK.

Der foreligger nationale guidelines fra Dansk Melanom Gruppe til håndtering af immunterapi udløste bivirkninger. Der er ligeledes afholdt undervisningsforløb for både behandlende læger og sygeplejersker i håndtering af irAEs på alle centre i forbindelse med implementeringen af nivolumab behandling.

Fremadrettet vil alle afdelinger løbende videreudanne eget (pleje)personale, samt andre relevante specialegrupper og yde support til mindre afdelinger. Her kan man med fordel høste viden fra de 3 melanom sites på tværs af faggrupper, da der her findes en tung erfaring med immunonkologiske behandlinger.

Nivolumab gives som *i.v.* injektion over 60 minutter, svarende til docetaxel. Behandlingen foregår ambulantly. De overordnede principper for proceduren er velkendte af personalet på de lungeonkologiske afdelinger, da man har erfaring fra nivolumab-behandling til de planocellulære NSCLC patienter.

Personalet på afdelinger, som skal benytte nivolumab til behandling skal, som ved al 'ny' behandling, løbende undervises i håndtering af behandling samt dokumenteret effekt og bivirkninger. Plejepersonale undervises i patientkommunikation så patienterne lærer at reagere på mulige immunrelaterede bivirkninger. Her høstes der også på erfaringer fra melanom-behandler teams.

I forhold til antallet af patienter, som kan modtage denne behandling og hyppigheden hvormed behandlingen skal gives, vurderes der ikke umiddelbart at være behov for yderligere personale eller udvidelse af de fysiske rammer på afdelingen.

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

De fysiske rammer der er nødvendige for at kunne varetage behandling med nivolumab, svarer til de rammer, der forefindes på dagafsnit på de onkologiske afdelinger i Danmark.

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

Indførelse af behandling med nivolumab vil give et let øget antal patientkontakter, i onkologiske ambulatorium, i det nivolumab indgives hver 2. uge. Dette vil give mulighed for en tættere opfølgning i forhold til effekt samt tidlig håndtering med immunmodulerende stoffer ved evt. immunrelaterede bivirkninger.

I forhold til afledte effekter i relation til "svære bivirkninger", viser det kliniske fase 3 studie med nivolumab vs docetaxel [CA209-057] en ca.5 gange mindre frekvens af grad 3-4 bivirkninger (10% vs 54%) for nivolumab og det forventes derfor ikke, at øge ressourceforbruget i forhold til dette.

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

afdelinger?

Behandlingen af bivirkninger foregår langt overvejende på de onkologiske afdelinger. Erfaringsmæssigt, baseret på nivolumab-behandling af danske patienter med planocellulært NSCLC eller melanom, er det kun få af patienterne med grad 3-4 toksicitet, som kræver diagnostik og behandling på en anden afdeling. Et samlet skøn på tværs af de behandlende afdelinger er, at det vil dreje sig om ca. halvdelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger, svarende til 3-8 % af de behandlede patienter.

Erfaringer fra fase IIIB/IV safety studiet (CA209-153) på 126 US-community sites, viser at de afledte immunrelaterede bivirkninger hos 824 NSCLC patienter, generelt er håndterbare i den onkologiske afdeling også på mindre sites [Bauer TM *et al.* abstrakt #3013, ASCO 2015].

Lokalsygehuse kan på et senere tidspunkt komme i berøring med patienter, der har modtaget nivolumab. Det vil være vigtigt, at man sikrer, at lokalsygehuse er bekendte med de immunologiske bivirkninger, der kan opstå i forbindelse med behandlinger som nivolumab og forstår at håndtere disse. Patienterne er sædvanligvis udstyret med et nivolumab patientkort med de relevante kontaktoplysninger på, samt hvad lægen og patienten skal være opmærksom på.

Samarbejde/konference mellem vagthavende læger på den behandlende onkologiske afdeling og lokalsygehuset er vigtig ved håndtering af bivirkninger.

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 udgør et nyt behandlingstilbud. Det vil i alle tilfælde gives til patienter som er i et kontrol-/behandlingsforløb på en af de NSCLC-behandlende onkologiske afdelinger. Det vil derfor ikke påvirke samarbejdet med andre sygehuse eller primærsektor.

Spørgsmål 20-24: Økonomi

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

Der vil være et meget begrænset omfang af etableringsudgifter til behandling af en udvidet andel af NSCLC patienterne, idet håndtering af behandling med nivolumab minder om allerede kendte, antineoplastiske lægemidler. Der vil ikke være behov for indkøb af nyt udstyr, men der skal naturligvis forsat afsættes ressourcer til at undervise sundhedspersonalet på de onkologiske afdelinger i, hvordan nivolumab og irAE specifikt håndteres.

Krav om PD-L1 status vil medføre rebioptering af et større antal patienter årligt og vil tilsvarende medføre et øget pres på udredende afdelinger (lungemedicinsk, røngtendiagnostiske afdelinger og afdelinger for patologi og klinisk biokemi). Det vil således koste i både manpower og betaling for test metode.

21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år?

Det skønnes at ca. 350-400 patienter per år vil være kandidater til behandling med nivolumab. Et behandlingsforløb består af ambulante intravenøse behandlinger hver 2. uge af 60 minutter varighed, kontrolblodprøve samt evalueringsscanninger hver 6-8 uge. Patienten behandles til

progression el uacceptabel toxicitet.

Patienter der behandles med docetaxel får behandling intravenøst hver 3. uge med infusionstid på 60 minutter. Ofte planlægges max 6 serier eller i sjældne tilfælde til progression. Pga. risikoen for anafylaktisk reaktion kræves der ekstra monitorering af patienten i forbindelse med fremmøde.

Patienterne evalueres med CT hver 6. uge.

Såfremt patienterne får taget midtvejsblodprøver under docetaxel behandling, forventes blodprøver under nivolumab behandling ikke at overstige antal blodprøvetagninger under standard kemoterapi. Der tages dog nogle supplerende analyser (fx hormon analyser) af hensyn til de immunspecifikke bivirkninger.

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

Udgiften pr patient pr år ift. nuværende behandlingsstrategi tager udgangspunkt i RADS behandlingsvejledning for ikke-planocellulær lungekræft. Denne antager en gennemsnitsvægt på 75,6 kg, (gennemsnit for den danske voksne befolkning). Ud fra den antagelse vil en gennemsnitsdosis pr infusion for nivolumab således være 227 mg (3 mg/kg). Det vurderes dog at den gennemsnitlige NSCLC patient i stadie 3b/4 og i ≥ 2 . linje behandling vil veje mindre end dette.

For docetaxel er det kliniske erfaring at en gennemsnitsdosis på ca. 150 mg (ved overflade på $2m^2$) er gældende for langt størstedelen af patienter med SQ-NSCLC i 2. linie.

Beregningerne for medicinudgifter er foretaget på baggrund af listepriser (apotekets indkøbspris) og eventuelle rabataftaler med AMGROS er således ikke indregnet.

- (A) Beregningen for omkostningerne er baseret på fase 3 studiet (CA209-057), som viser patienter i nivolumab-armen fik median 6 doser [fra 1-52] mens det tilsvarende var 4 doser [fra 1-23] for patienter i docetaxel-armen.

Nivolumab:

En infusion a 227 mg (75,6 kg): 24.598,7 kr

6 doser (studie median): $6 * = 147.580,2$ kr;)

Docetaxel (generisk lægemiddel):

En infusion a 150 mg: 235 kr

4 doser (studie median): 940 kr

- (B) Herudover laves et årligt skøn på prisen for nivolumab, omend det bør bemærkes at størstedelen af patienterne ikke vil modtage et fuldt års behandling.

Årlige medicinske udgifter:

Nivolumab:

En infusion a 227 mg (75,6 kg) 24598,7 kr;

Et patientår: 26 doser a 227 mg (75,6 kg) a kr: $26 * 24.706,08=639.566,2$ kr.

- (C) Øvrige udgifter: (ekstra kontroller m.v.):

Det vurderes at det samlede antal af blodprøvetagninger pr patient ikke vil afvige væsentlig fra gældende praksis med nuværende behandlingsalgoritme med docetaxel. Dog vil der tages flere analyser pr gang da immunterapi kræver flere prøver herunder hormonprofiler.

Ligeledes forventes antallet af radiologiske undersøgelser under behandlingsforløbet at svare til nuværende behandling og forventes derfor ikke at andrage yderlige udgifter. Mistanke om pseudoprogression kan udløse ekstra scanninger.

CA209-057-studiet viste, at der var 10% (nivolumab) vs 54% (docetaxel) Grad 3-4 bivirkninger. Der er ikke taget højde for et evt. færre antal indlæggelser, relateret til Grad 3-4 bivirkninger i forbindelse med en nivolumab-behandling.

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 indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling set i forhold til SOC for dette patientsegment.

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerheden ved ovenstående beregninger er primært ift. behandlingsvarighed som varierer betydeligt mellem patienterne.

Ligesom med nuværende behandlingsregimer er der ikke en fastlagt behandlingsvarighed. I det studie som ligger til grund for ansøgningen, var median antal doser for nivolumab 6 doser [1-52] mens det tilsvarende var 4 doser docetaxel [1-23].

Herudover er der en usikkerhed ved det endelige antal patienter, der kan tilbydes denne behandling.

Øvrige kommentarer

EMA har godkendt 4 regulatoriske særskilte forløb for nivolumab på hhv. melanom, Renal celle carcinom, planocellulært NSCLC og ikke- planocellulært NSCLC.

EMA/EC godkendte 19. juni 2015 OPDIVO (nivolumab) som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskreden (inoperabel eller metastatisk) melanom.

EMA/EC godkendte 20. juli 2015 Nivolumab BMS (nivolumab) til behandling af voksne patienter med fremskreden eller metastatisk planocellulært ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi.

EMA/EC godkendte 6. april 2016 OPDIVO (nivolumab) til behandling af voksne patienter med fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) efter tidligere behandling med kemoterapi.

EMA/EC godkendte 6. april 2016 OPDIVO (nivolumab) til behandling af fremskredent renalcellekarcinom hos voksne efter tidligere behandling.

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 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) ¹
<p>MDX1106-03: NCT00730639</p> <p>Topalian SL et al; Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. N Engl J Med 366;26:2443-54. 2012</p> <p>Gettinger SN et al; Overall Survival, and Long-Term Safety of nivolumab (anti-PD-1 antibody BMS-936558 ONO-4538) in Patient with previously Treated Advanced Non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 32:1020-1030. 2014 2015 Apr 20. pii: JCO.2014.58.3708. online published April 2015</p>	<p>Formålet er at undersøge safety, anti-tumor aktivitet og farmakokinetik ved Nivolumab behandling</p>	<p>Åbent fase-1 dosiseskaleringsstudie</p> <p>Nivolumab testet i 0,1-0,3-1-3-10 mg/kg dosering</p>	<p>Nov 2008-Jan 2012, 12 sites i USA</p>	<p>Totalt 296 pt med fremskreden lunge-, nyre-, kolorektal-, melanom, eller prostatakkræft.</p> <p>122 pt med NSCLC, 42% med planocellulær NSCLC</p> <p>Patienter ≥18 år med fremskreden solid tumor</p> <p>Forventet levetid ≥ 12 måneder</p> <p>PS 0-2 (>98% have PS 0-1)</p> <p>Målbar sygdom (RECIST v1.0)</p> <p>Patienter med radiografisk verificeret stabile (i mindst 8 uger) hjernemetastaser blev indrulleret.</p>	<p>For patienter med Planocellulært NSCLC [tabel 2, Gettinger SN et al 2015]</p> <p>3 mg/kg Median OS 9,5 måneder Overlevelses rate: 3 mg/mg SQ (n=18) 1 år 49% 2 år 35% 3 år 28%</p> <p>Median PFS 2,3 mdr (alle doser). ORR: 22,2%</p> <p>Median varighed af respons: 17,0 måneder [range, 1,4⁺-36,8⁺]</p> <p>Maksimalt Tolerable Dosis (MTD) ikke nået ved 10 mg/kg nivolumab</p> <p>Mest almindelige Bivirkninger ved safety analyse (marts 2013, median varighed af behandling 13,6 uger [2-104 uger]): fatigue (24%), nedsat appetit (12%) og diare (10%)</p> <p>Bivirkningsprofilen for nivolumab-behandlede NSCLC patienter lignede den total patientpopulation for 003 studiet.</p> <p>14% havde en grad 3-4 behandlingsrelateret AE (hyppigste var fatigue 3%).</p>	<p>45,7% og 54,3% havde fået henh. ≥2 eller ≥3 behandlinger tidligere (SQ + non-SQ).</p> <p>98.4% af patienterne var PS ≥1</p> <p>Lang follow-up periode, median 39 måneder (range [32-66 måneder])</p>	<p>1b</p>

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

							Fase 2
<p>CA209-057: Borghaei et al., Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous-cell Non-small cell lung cancer, NEJM, 2015 Sep 27, DOI: 10.1056/NEJMoa150 7643</p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab vs Docetaxel til patienter m/ fremskreden eller metastaseret NON- SQ NSCLC</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> Median OS</p> <p><u>Second. Obj.</u> ORR, PFS (investigator assessed) ORR PD-L1 ekspresion som prediktiv biomarkør for OS, sikkerhed</p>	<p>RCT Åbent fase 3, Randomiseret, kontrolleret, multicenter studie (117 sites)</p> <p>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</p>	<p>Nov. 2012- Dec. 2013</p>	<p>Patienter (n=582 med alderen 21-85) med Ikke-plano-cellulært NSCLC stage IIIB plus IV (92% IV). PS 0-1 (69% PS1), progredieret under eller efter en tidligere platinbaseret dublet- kemoterapi regime. Tidligere TKI behandling var tilladt for patienter der var ALK eller EGFR positive Randomiseret 1:1</p> <p>n= 582 patienter, 12% (nivolumab-arm) og 12% (docetaxel-arm) havde hjernemetastaser</p>	<p>Median OS (mdr.): Nivolumab 12,2 [9,7 - 15] Docetaxel 9,4 [8,1, - 10,7]</p> <p><u>ORR:</u> Nivolumab 19,2 % Docetaxel 12,4%</p> <p>Median varighed af respons:(måneder) Nivolumab: 17,2 Docetaxel 5,6</p> <p><u>1 års overlevelsesrate:</u> Nivolumab 51,0% Docetaxel 39% HR=0.73; CI95%: [0,59-0,89] P=0.002</p> <p>Median PFS (mdr.): Nivolumab 2,3 [2,3 -3,3] Docetaxel 4.2 HR=0.92; 95% CI: 0,77, 1,11; P=0,39</p> <p><u>1 års PFS rate :</u> Nivolumab : 18,5% Docetaxel : 8,1%</p> <p>Ved database lock, var hhv. 15% (n=43) af patienter i Nivolumab- armen og ingen af patienter i Docetaxel-armen i forsæt behandling.</p>	<p>Ingen Cross Over påvirkning af data før datalock.</p> <p>582 patienter fik behandling, minimum 13,2måneders follow-up</p> <p>71 patienter i Nivolumab armen blev behandlet efter initial progression. 16 patienter (23 %) havde ikke- konventionel respons v/Recist 1.1</p> <p>42% af Nivolumab patienter der gik ud af studiet, fik efterfølgende behandling, det samme gjorde sig gældende for 50% i Docetaxel-armen.</p> <p>23% fik hhv. Docetaxel og 2% fik Immunterapi.</p>	1b

					<p><u>PD-L1 ekspression</u></p> <p>Patienter med PD-L1-tumorekspression ved alle prædefinerede ekspressionsniveauer (<i>cut-off</i> ved $\geq 1\%$, $\geq 5\%$ og $\geq 10\%$) i nivolumab-gruppen viste større sandsynlighed for forbedret overlevelse (mOS 17,7; 19,4; 19,9 vs 10,5; 9,8; 9,9) sammenlignet med docetaxel.</p> <p>Overlevelsen var den samme som i docetaxel-gruppen ved lav eller ingen PD-L1-tumorekspression.</p> <p>Stigende PD-L1-ekspression var associeret med højere ORR (31%, 36%, 37% vs 9%, 10%, 11%).</p> <p>Sammenlignet med den samlede population, var den mediane responsvarighed længere med nivolumab vs docetaxel hos patienter <i>uden</i> PD-L1-ekspression: <u>18,3 måneder vs 5,6 måneder</u></p> <p>Hos patienter <i>med</i> PDL-1 ekspression var den mediane responsvarighed <u>16,0 måneder versus 5,6 måneder</u> for docetaxel.</p>		

