

## 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 forslaget's 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: 7 august 2015

Lægemidlets navn: Opdivo (Nivolumab)

### 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 hvor den medicinske behandling af melanom foregår.

### Spørgsmål 3-12: Teknologi

<p>3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?</p>
<p>Som monoterapi til voksne patienter med avanceret (inoperabel eller metastatisk) modernærkekræft (melanom). Produktresumé vedlægges.</p>
<p>4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?</p>
<p>I Danmark diagnosticeres der hvert år ca. 350 patienter med metastatisk sygdom. Alle patienter der modtager medicinsk behandling for metastatisk melanom i Danmark, bliver registreret i en national database for metastatisk melanom. Databasen blev oprettet i 2011, og der publiceres årligt en omfattende statusrapport. Ifølge den årlige rapport blev 141 patienter i 2014 behandlet i 1. linje med stoffet Ipilimumab, der kan betragtes som det nuværende førstevalg til behandlingsnaive patienter i Danmark. Nivolumab er godkendt til behandling i alle linjer, hvorfor det må forventes, at det i en periode vil være både nydiagnosticerede patienter og patienter tidligere behandlet med Ipilimumab, der vil modtage anti-PD1 antistof (Pembrolizumab/Nivolumab). Baseret på data fra DMG rapporten vil et estimat for forbruget det første år efter ibrugtagningen således være omkring 180 patienter. Fremadrettet forventes anti-PD1 antistof brugt som 1. linje behandling, hvilket estimeret vil svare til 160 patienter. Den moderate øgning i forhold til antallet behandlet med Ipilimumab i 2014 tilskrives at anti-PD1 antistof har bedre virkning og færre alvorlige bivirkninger. Nogle patienter som tidligere ikke var i stand til at få Ipilimumab, men i stedet blev tilbudt Temodal (kemoterapi) eller behandling med en BRAF hæmmer, forventes at kunne gennemføre en anti-PD1 antistof behandling.</p>
<p>5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)</p>
<p>Metastatisk melanom er relativt ufølsom overfor konventionel kemoterapi og har historisk manglet effektive behandlingsmuligheder. Der er sket store fremskridt med tilkomsten af CTLA-4 hæmmeren Ipilimumab, der giver langtidsoverlevelse for en mindre gruppe af patienterne, samt ved BRAF inhibitorerne der har klinisk effekt på en markant andel af patienter, der har en tumor med BRAF mutation, men mere begrænset effekt på langtidsoverlevelsen.</p> <p>Nivolumab er sammen med Pembrolizumab de første anti-PD-1 antistoffer der er godkendt til behandling af dissemineret melanom i alle linjer. De to antistoffer virker ved at blokere en bremse på immunforsvarets T-celler (PD-1), som cancer celler ellers potentielt ville kunne binde til via liganden PD-L1, for derved at nedbremse eller helt afvise det naturlige angreb fra immunforsvaret.</p> <p>1. linje behandling til patienter med dissemineret melanom er i dag Ipilimumab, mens 2. linje aktuelt i DK er Pembrolizumab (anti-PD-1 antistof) via et Early Access Program (Named Patient Program) hvor patienterne behandles efter enkeltudleveringstilladelse fra Sundhedsstyrelsen. Endvidere anvendes kemoterapi (Temodal) samt BRAF-hæmmeren Dabrafenib, såfremt patienten har en BRAF mutation. Herudover anvendes behandling med cytokinerne interleukin-2 og interferon-alfa til et mindre antal selekterede patienter, typisk som 3 linje behandling.</p>

Der er erfaring med administration samt håndtering af lægemidlet Nivolumab, idet de Fase 3 studier der ligger til grund for EMA godkendelsen, er udført med deltagelse af samtlige 3 ordinerende onkologiske afdelinger i Danmark. Lægemidlet kan derfor introduceres som standardbehandling umiddelbart.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

De udvalgte studier repræsenterer relevante data fra Nivolumab udviklingsprogrammet, og omfatter de studier som EMA har godkendt Nivolumab på baggrund af. Studierne er fundet ved søgning på pubmed, clinicaltrials.gov samt relevante tidskrifters hjemmesider. Tal fra metastatisk melanom-databasens årsrapport 2014 indgår i denne MTV, og effekt samt bivirkningsdata for Ipilimumab er fundet i produktresumeeet samt CA209-067 studiet. Weber JS et al poster blev præsenteret på den årlige American Society for Cancer Oncology (ASCO) 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)

Nivolumab er ikke sammenlignelig med et aktuelt dansk standardregime. Den godkendte dosering af Nivolumab på 3 mg/kg hver 2. uge er identisk med den dosering der konsistent er anvendt i udviklingsprogrammet for Nivolumab efter Fase 1 og i de kliniske fase III forsøg som også de danske afdelinger har deltaget i.

Den anvendte sammenligning i studierne 037 og 066, Dacarbazin (kemoterapi), anvendes ikke som standard behandling i Danmark, men har hidtil været betragtet internationalt som en relevant komparator. Dacarbazin anvendes i adskillige andre lande til behandling af melanom og effekten er lig den som ses ved brug af temodal, som anvendes som palliativ kemoterapi i Danmark. I studie 067 sammenlignes Nivolumab direkte med Ipilimumab.

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

Se appendix 3 for detaljer.

Generelt: Patienter  $\geq 18$  år med inoperabelt stadium III eller IV melanom. Performance status 0-1 (studie MDX1106-03 PS 0-2).

MDX1106-03: Målbar sygdom ved RECIST kriterierne, forventet levetid  $\geq 12$  uger

CA209-037: Patienter progredieret på Ipilimumab samt, hvis BRAF V600 mutation positiv, på en BRAF hæmmer ( $\geq 2$ . linje)

CA209-066: Melanom patienter uden BRAF mutation, som ikke tidligere er behandlet for metastatisk melanom (1. linje)

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

Patienter med ubehandlede eller progredierende hjernemetastaser, melanom i øjet eller en forhistorie med alvorlig autoimmun lidelse blev ekskluderet fra studierne.

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

Tre Fase 3 studier med den EMA godkendte dosering af Nivolumab har vist signifikante effekt på de relevante klinisk onkologiske parametre og i alle behandlingslinjer. Flere patienter med dissemineret melanom forventes at leve længere med Nivolumab sammenlignet med nuværende behandlingsmuligheder.

Med Nivolumab er **1 års overlevelse i 1. linje 73%** vs 42% i gruppen af Dacarbazin behandlede patienter (HR=0,42). I **≥2. linje er 1 års overlevelsen på Nivolumab 62% og 2 års overlevelsen 43%**. Til sammenligning er Ipilimumab godkendt til behandling i 2. linje på baggrund af en 1 års overlevelse på 46%, mens 24% er i live efter 2 år.

**Median Overall Survival** er ikke nået endnu i 1. linje, mens den er 16,8 måneder for patienter i ≥2.linje. Median overlevelsen for Ipilimumab i 2. linje er 10,1 måneder.

**Den mediane tid til respons** for Nivolumab er 2,1 måneder i både 1 og ≥2. linje efter Ipilimumab. Majoriteten af respons var vedvarende, og den **mediane varighed af respons** er ikke nået endnu i 1. linje eller ≥2. linje efter Ipilimumab, mens den var knap 2 år for ≥2. linje patienter i behandling i MDX1106-03 fase 1b studiet.

Nivolumab har højere **Objektiv Respons Rate (ORR)** end Dacarbazin eller Ipilimumab i 1. linje (Nivolumab 40-44%, Dacarbazin 14%, Ipilimumab 19%) og i ≥2. linje efter Ipilimumab (Nivolumab 32%, Dacarbazin 11%). Andelen af patienter med **komplet respons** er endvidere øget med Nivolumab (7,6-8,9%) vs Dacarbazin (1,0%) eller Ipilimumab (2,2%) i 1. linje.

**Median PFS** er højere for Nivolumab vs Dacarbazin i 1. linje (5,1 mdr vs 2,2 mdr, HR=0,43), men ikke i ≥2. linje efter Ipilimumab (4,7 mdr vs 4,2 mdr). 6 måneders PFS er dog her 48% for Nivolumab og 34% for Dacarbazin. Median PFS er ligeledes højere i 1. linje for Nivolumab (6,9 mdr) vs Ipilimumab (2,9 mdr) i studie 067.

Udover at flere patienter har klinisk respons på Nivolumab sammenholdt med Dacarbazin eller nuværende 1. linje behandling Ipilimumab, er størstedelen af respons også vedvarende i alle linjer.

Klinisk respons (OS i 1. linje og ORR i ≥2. linje efter Ipilimumab) var højere i Nivolumab gruppen vs Dacarbazin gruppen uanset PD-L1- eller BRAF status.

Nivolumab har ligeledes dokumenteret bedre ORR samt median PFS end Ipilimumab uanset PD-L1 status.

Både patienter med eller uden mutation i BRAF (Mut eller wild-type) har effekt af behandling med Nivolumab i 1. linje (CA209-067) som i senere linjer (Larkin J et al).

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

Nivolumab's bivirkningsprofil angives i de anvendte referencer at være tolerabel, og de immunrelaterede bivirkninger for at være håndterbare med eksisterende behandlingsalgoritmer. I de tre Fase 3 undersøgelser samt Weber JS et al's analyse fra ASCO 2015 angives følgende hyppigheder for de mest almindelige bivirkninger - træthed (20-34%), udslæt (13-26%), hudkløe (16-19%), diare (12-19%) og kvalme (9-17%).

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

Behandlingsrelaterede events blev set i 68-82 % af patienter, som modtog Nivolumab i Fase 3 studierne (CA209037, -066, -067), heraf oplevede 5-16 % af patienterne en grad 3-4 bivirkning. Forekomst af grad 3-4 bivirkninger er således væsentlig lavere end ved behandling med Ipilimumab.

De fleste bivirkninger, hvoraf nogle var svære, forsvandt efter initiering af passende medicinsk behandling og eventuelt udskydelse eller seponering af Nivolumab.

En mindre andel af patienterne stoppede Nivolumab behandling grundet behandlingsrelaterede bivirkninger (3-8%).

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 undersøges aktuelt i et større antal protokoller, og indenfor flere terapiområder. Søgning på de internationale offentligt tilgængelige forsøgsdatabaser som [clinicaltrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) viser, at der er anført mere end 65 protokoller involverende Nivolumab (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=nivolumab&Search=Search>) hvoraf 45 er åbne. Stoffet testes, med deltagelse af Danske hospitaler samt patienter, blandt andet indenfor Nyrekræft, Glioblastom 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

**Lungekræft:**

**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 non small cell lung cancer.

**Spørgsmål 13-14: Patient**

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

Andelen af patienter i live efter 1 og 2 års behandling med Nivolumab, er højere end ved de behandlinger, der anvendes i dag. Hvorvidt det vil resultere i en forbedret langtidsoverlevelse sammenholdt med Ipilimumab (~20% i live efter 10 år) kræver længere tids opfølgning. Det samme gælder overvejelser om et potentielt kurativt effekt på patienter med dissemineret melanom.

Med udgangspunkt i de her beskrevne data samt lokale erfaringer fra Fase 3 udviklingsprogrammet opfattes Nivolumab som en tolerabel og håndterbar behandling i sammenligning med alternative behandlinger.

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 anvendes til en gruppe af patienter som lider af en livstruende sygdom. 5 års overlevelsen for nuværende første valg Ipilimumab er som angivet ca. 20%. Andelen af

moderate til svære bivirkninger ved Nivolumab er generelt begrænset, og færre end ved Ipilimumab, hvilket kan tænkes at påvirke livskvaliteten i positiv retning.

Nivolumab doseres hver anden uge indtil eventuel progression af sygdommen, i modsætning til Ipilimumab der gives hver tredje uge, og fire gange i alt. Da Nivolumab behandlingen gives ambulant kan de patienter der ønsker det, og hvor sygdommen tillader det, typisk passe et erhvervsarbejde.

### Spørgsmål 15-20: Organisation

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

Behandler teamene på de 3 onkologiske afdelinger er erfarne i at håndtere samt informere om de nyere immuno-onkologiske behandlinger. Sideløbende med ibrugtagningen af Ipilimumab samt udviklingen af anti-PD-1 stofferne, er der udviklet informationsmaterialer til patienter samt understøttende uddannelses- samt håndteringsmaterialer til behandlende sundhedspersonale.

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

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.

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

Håndtering af immunrelaterede bivirkninger foregår langt overvejende på onkologisk afdeling. Erfaringsmæssigt er det kun en del af patienter med grad 3-4 toksicitet som kræver diagnostik og behandling på en anden afdeling. Et skøn er at det vil dreje sig om ca. halvdelen af patienter med grad 3-4 bivirkninger, svarende til 3-8 % af de behandlede patienter.

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 anvendes 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.

## 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. 160 patienter per år vil være kandidater til behandling med anti-PD1 antistof. Et behandlingsforløb med Nivolumab består af ambulante iv behandlinger hver 2. uge af 1 times varighed. Der udføres evalueringsscanninger hver 3 måned, og behandlingen gives så længe der er klinisk effekt. Behandlingsvarighed beregnet ud fra mPFS er 5,1 mdr svarende til at hver patient gennemsnitlig modtager 10 behandlinger. Varigheden vil dog i praksis være længere, da det gælder for denne behandlingsform at PFS kan underestimere andelen af patienter med behandlingseffekt grundet tidlig 'pseudo'-progression forud for respons.
22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år? Til beregning er sat en gennemsnitsvægt pr patient på 75 kg. Der anvendes 3 mg/kg svarende til 225 mg Nivolumab pr behandling. Pris pr hætteglas a 100 mg: 10.836 kr  Medicinpris ihht til ovenstående: Medicinpris pr behandling/pt = 24.381 kr Medicinpris pr behandlingsforløb/pt beregnet ud fra mPFS (10 behandlinger) = 243.810 kr Medicinpris for behandling pr år/pt (26 behandlinger)= 633.906 kr  De øvrige udgifter omfatter: Ordinations-/lægetider op til x 26 pr år Behandlingstider af 1 time op til x 26 pr år Blodprøvepakke ( ca 500 kr pr pakke) optil x 26 pr. år Radiologisk undersøgelse (ca 5000 kr pr US) x 4 pr år  Til sammenligning er den samlede medicin udgift pr. patient (3 mg/kg, 75 kg) i Ipilimumab behandling (totalt 4 behandlinger) 569.169 kr  Beregningerne for Nivolumab medicinudgifter er foretaget på baggrund af listepri
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.
24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger? Beregningen baserer sig på et estimat over første og anden linje patienter jf. DMG Onkologi Rapport 2014.



## Øvrige kommentarer

To forskellige anti-PD1 antistoffer (pembrolizumab og nivolumab) er netop blevet godkendt af EMA og der fremsendes anmodning om ibrugtagningstilladelse på begge produkter. Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem de to produkter. De foreliggende studier er desuden pga studie-design herunder inklusionskriterier ikke direkte sammenlignelige. Ud fra foreliggende data er det Onkologi-gruppens opfattelse, at de to produkter bør betragtes som havende ligeværdig klinisk effekt ved anvendelse til metastatisk melanom.

Behandlingsfrekvensen for pembrolizumab er hver 3. uge og for nivolumab hver 2. uge. Behandlingstiden for pembrolizumab er ½ time og for nivolumab 1 time. Begge behandlinger gives som udgangspunkt indtil sygdomsprogression.

Det forventes at en andel af patienter med behandlingsrespons kan opnå meget langvarig effekt, hvilket formentlig kan medføre behandlingsforløb af adskillige års varighed såfremt der behandles ihht nuværende retningslinjer, hvilket er så længe der er klinisk effekt. Der foreligger dog ikke evidens for nødvendigheden af en sådan fortsat behandling. Klinisk praksis baseret på erfaring peger mod et muligt ophør af behandling efter konsolidering af klinisk respons.

# 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>MDX1106-03:</b></p> <p>Topalian SL et al; Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. <i>N Engl J Med</i> 366;26:2443-54. 2012</p> <p>Topalian SL et al; Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patient With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. <i>J Clin Oncol</i> 32:1020-1030. 2014</p>	<p>At undersøge tolerabilitet, anti-tumor aktivitet samt farmakokinetik ved Nivolumab</p>	<p>Åbent fase-1 dosiseskaleringsstudie</p> <p><b>Nivolumab testet i 0,1-0,3-1-3-10 mg/kg dosering</b></p>	<p>Nov 2008-Jan 2012</p>	<p>Totalt 296 pt med fremskreden melanom, lunge-, nyre-, kolorektal-, eller prostatakræft</p> <p><b>107 pt med melanom.</b></p> <p>Patienter <math>\geq 18</math> år med fremskreden solid tumor</p> <p>Forventet levetid <math>\geq 12</math> uger</p> <p>PS 0-2</p> <p>Målbar sygdom (RECIST)</p> <p>Patienter med radiografisk verificeret stabile hjernemetastaser blev indrulleret</p>	<p>For patienter med melanom:</p> <p>Median OS <b>16.8 måneder (mdr.)</b></p> <p><u>Overlevelseshastighed:</u></p> <table> <tr> <td>1 år</td> <td><b>62%</b></td> </tr> <tr> <td>2 år</td> <td><b>43%</b></td> </tr> </table> <p>Median PFS <b>3,7 mdr.</b></p> <p>ORR: <b>31%</b></p> <p>Median responstid blandt pt. med ORR var 2 år</p> <p><b>Maksimalt Tolerable Dosis (MTD) ikke nået</b></p> <p>Bivirkninger (mest alm.): fatigue (32%), udslæt (23%), diarré (18%)</p>	1 år	<b>62%</b>	2 år	<b>43%</b>	<p>62% og 47% havde fået henh. <math>\geq 2</math> eller <math>\geq 3</math> behandlinger tidligere</p> <p>PS 2 patienter inkluderet</p> <p>Lang follow up periode (2 år)</p>	<b>1b</b>																
1 år	<b>62%</b>																										
2 år	<b>43%</b>																										
<p><b>CA209-037:</b></p> <p>Weber JS et al: Nivolumab versus chemotherapy in patient with advanced melanoma who progressed after snit-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial; <i>Lancet Oncol</i>; Published online March 18, 2015</p> <p><b>Plus Appendix</b></p>	<p>At undersøge effekt af Nivolumab vs kemoterapi (ICC) til patienter med metastaseret malignt melanom i <math>\geq 2</math>. Linje, som var progredieret på Yervoy behandling (Yervoy og en BRAF hæmmer hvis BRAF muteret)</p> <p><u>Prim. Obj.:</u> Estimat på andel af pt. Objektivt Respons (ORR) blandt de første 120 Nivolumab pt. fulgt i <math>\geq 24</math> uger</p> <p>Overall Survival (OS)</p> <p><u>Second. Obj.</u> PFS PD-L1 ekspression som prediktiv biomarkør for</p>	<p>RCT Fase 3, Randomiseret, kontrolleret, open-Label multicenter studie (90 sites/14 lande inkl. Danmark)</p> <p><b>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</b></p>	<p>Dec 21 2012-Jan 10 2014</p>	<p>Patienter <math>\geq 18</math> år med inoperabel eller metastaserende melanom, som er progredieret på Ipilimumab samt, hvis BRAF mutation positiv, en BRAF hæmmer</p> <p>PS 0-1</p> <p>Samlet 405 patienter</p> <p>Randomiseret 2:1</p>	<p><u>ORR:</u></p> <table> <tr> <td>Nivolumab (n=120)</td> <td><b>31,7%</b></td> </tr> <tr> <td>ICC (n=47)</td> <td><b>10,6%</b></td> </tr> </table> <p>OS: Ikke opgjort endnu</p> <p>Median tid til respons <b>2,1 mdr</b></p> <p><u>Median varighed af respons (mdr.):</u></p> <table> <tr> <td>Nivolumab</td> <td><b>NR</b></td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td><b>3,5</b></td> </tr> </table> <p><u>Median PFS (mdr.):</u></p> <table> <tr> <td>Nivolumab</td> <td><b>4,7</b></td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td><b>4,2</b></td> </tr> </table> <p><u>PFS (6 måneder):</u></p> <table> <tr> <td>Nivolumab</td> <td><b>48%</b></td> </tr> <tr> <td>ICC</td> <td><b>34%</b></td> </tr> </table> <p><u>ORR (PD-L1 status):</u></p> <table> <tr> <td>PD-L1 positiv</td> <td><b>44%</b></td> </tr> <tr> <td>PD-L1 negativ</td> <td><b>20%</b></td> </tr> </table>	Nivolumab (n=120)	<b>31,7%</b>	ICC (n=47)	<b>10,6%</b>	Nivolumab	<b>NR</b>	ICC	<b>3,5</b>	Nivolumab	<b>4,7</b>	ICC	<b>4,2</b>	Nivolumab	<b>48%</b>	ICC	<b>34%</b>	PD-L1 positiv	<b>44%</b>	PD-L1 negativ	<b>20%</b>	<p>Open Label</p> <p>72% og 21% havde fået henh. <math>\geq 2</math> eller <math>\geq 3</math> behandlinger tidligere</p> <p>Ingen Cross Over påvirkning af data</p> <p>Behandling med Nivolumab efter progression var tilladt i protollen (jvf. pre-definerede kriterier). 37/120 (31%) fik fortsat Nivolumab behandling efter progression. Heraf fik 10 pt. (8%) efterfølgende <math>&gt;30\%</math> reduktion i mållesioner</p> <p>Behandlingsstop grundet progression:</p>	<b>1b</b>
Nivolumab (n=120)	<b>31,7%</b>																										
ICC (n=47)	<b>10,6%</b>																										
Nivolumab	<b>NR</b>																										
ICC	<b>3,5</b>																										
Nivolumab	<b>4,7</b>																										
ICC	<b>4,2</b>																										
Nivolumab	<b>48%</b>																										
ICC	<b>34%</b>																										
PD-L1 positiv	<b>44%</b>																										
PD-L1 negativ	<b>20%</b>																										

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

	ORR Tolerabilitet HRQoL				<i>Bivirkninger Nivolumab (mest alm.):</i> fatigue (25%), pruritus (16%), diaré (12%)	Nivolumab <b>43%</b> ICC <b>62%</b>  3% stoppede Nivolumab behandling grundet behandlingsrelaterede bivirkninger	
<b>CA209-066:</b>  Robert C et al: Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation; N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30  <b>Plus Appendix</b>	At undersøge effekt af Nivolumab vs Dacarbazin (Dacarbazin) til patienter med ubehandlet metastaseret malignt melanom  <i>Prim. Obj.:</i> Median OS 1 års OS  <i>Second. Obj.</i> PFS (investigator assessed) ORR PD-L1 ekspresion som prediktiv biomarkør for OS	RCT Fase 3, Randomiseret, kontrolleret, multicenter studie (80 sites inkl. Danmark)  <b>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</b>	Jan 2013- Feb 2014	Patienter ≥18 år med ubehandlet inoperabel stadie 3 el. 4 melanom uden BRAF mutation.  PS 0-1  Samlet 418 patienter  Randomiseret 1:1	<i>Median OS (mdr.):</i> Nivolumab <b>NR</b> Dacarbazin <b>10,8</b>  <i>1 års overlevelse:</i> Nivolumab <b>72,9%</b> Dacarbazin <b>42,1%</b> HR= <b>0.42</b> ;99.79% CI: 0.25-0.73; P<0.001  <i>Median PFS (mdr.):</i> Nivolumab <b>5,1</b> Dacarbazin <b>2,2</b> HR= <b>0.43</b> ; 95% CI: 0.34-0.56; P<0.001  <i>ORR:</i> Nivolumab <b>40,0%</b> Dacarbazin <b>13,9%</b>  <i>Komplette respons:</i> Nivolumab <b>7,6%</b> Dacarbazin <b>1,0%</b>  <i>Hazard Ratio for OS (Nivolumab vs Dacarbazin):</i> Alle patienter <b>0,42</b> PD-L1 positiv <b>0,30</b> PD-L1 negativ <b>0,48</b>  Median tid til respons <b>2,1 mdr</b> Median varighed af respons <b>NR</b>  <i>Bivirkninger (mest alm.):</i> fatigue (20%), pruritus (17%), kvalme (17%)	Ingen Cross Over påvirkning af data  Behandlingsstop grundet progression: Nivolumab <b>47%</b> Dacarbazin <b>85%</b>  Behandling med Nivolumab efter progression var tilladt i protollen (jvf. pre-definerede kriterier). 54 patienter fik fortsat Nivolumab behandling efter progression. Heraf fik 17 pt.(8,1%) efterfølgende >30% reduktion i mållesioner  6,8% stoppede Nivolumab behandling grundet behandlingsrelaterede bivirkninger	<b>1b</b>

<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 May 31 (Epub ahead of print)</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 ekspression som prediktiv biomarkør Tolerabilitet</p>	<p>RCT Fase 3, Randomiseret, kontrolleret, multicenter studie (137 sites inkl. Danmark)</p> <p><b>Nivolumab testet i 3 mg/kg dosering</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> Nivolumab <b>6,9</b> Ipilimumab <b>2,9</b> HR=<b>0,57</b>; 99,5% CI: 0.43-0.76; P&lt;0.001</p> <p><u>Median PFS (mdr.) for PDL1+:</u> Nivolumab <b>14,0</b> Ipilimumab <b>3,9</b></p> <p><u>Median PFS (mdr.) for PDL1-:</u> Nivolumab <b>5,3</b> Ipilimumab <b>2,8</b></p> <p><u>Median PFS Nivolumab (mdr.):</u> BRAF+ <b>5,62</b> BRAF- <b>7,89</b></p> <p><u>ORR:</u> Nivolumab <b>43,7%</b> Ipilimumab <b>19,0%</b></p> <p><u>Komplette respons:</u> Nivolumab <b>8,9%</b> Ipilimumab <b>2,2%</b></p> <p><u>ORR for PDL1+:</u> Nivolumab <b>57,5%</b> Ipilimumab <b>21,3%</b></p> <p><u>ORR for PDL1-:</u> Nivolumab <b>41,3%</b> Ipilimumab <b>17,8%</b></p> <p><u>Bivirkninger (mest alm.):</u> fatigue (34%), udslæt (26%), diarré (19%), pruritus (19%)</p>	<p>PFS data er publiceret her, OS data præsenteres når de er modne</p> <p>Randomisering er stratificeret efter PD-L1 status, BRAF status og AJCC metastase klassifikation</p> <p>Median antal doser af Nivolumab givet var 15</p> <p>Behandlingsstop grundet progression: Nivolumab <b>49,2%</b></p> <p>Tid til ORR er ens i de to grupper, og median varighed af respons er ikke nået i nogen gruppe</p> <p>Der var 1 dødsfald relateret til Nivolumab (neutropeni)</p> <p>7,7% af patienterne på Nivolumab stoppede behandling på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger</p>	<p><b>1b</b></p>
<p>Larkin J et al: Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma – A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials; JAMA Oncology; 2015, Published online May 21.</p>	<p>At undersøge om der er forskelle i effekt eller tolerabilitet af Nivolumab blandt patienter med fremskredent melanom henholdsvis uden eller med en BRAF mutation</p>	<p>Retrospektiv analyse af 4 kliniske Nivolumab undersøgelser:</p> <p>CA209-003 (NCT00730639) CA209-004 (NCT01024231) CA209-037 (NCT01721746) CA209-038 (NCT01621490)</p> <p><b>Nivolumab testet i 0,1-0,3-1-3-10 mg/kg dosering</b></p>	<p>NA</p>	<p>Patienter ≥18 år med inoperabel stadie 3 el. 4 melanom</p> <p>PS 0-1.</p> <p>Samlet 440 patienter, hvoraf 334 var Wild-Type (WT) og 106 havde BRAF mutation (Mut)</p>	<p><u>ORR:</u> BRAF+ (Mut) <b>29,7%</b> BRAF- (WT) <b>34,6%</b></p> <p><u>Median varighed af respons (mdr.):</u> BRAF+ (Mut) <b>11,1</b> BRAF- (WT) <b>14,8</b></p> <p><u>Bivirkninger:</u> Den samlede incidens af behandlingsrelaterede bivirkninger var for BRAF WT (68,3%) og BRAF Mut (58,5%)</p> <p><u>Grad 3 eller 4 bivirkninger (%):</u> BRAF+ (Mut) <b>2,8%</b> BRAF- (WT) <b>11,7%</b></p>	<p>83% af patienterne blev behandlet med 3 mg/kg</p> <p>Ca. 75% af patienterne havde tidligere fået mindst 2 behandlinger for fremskredent melanom</p> <p>Ca. 5% stoppede Nivolumab behandling grundet medicinrelaterede bivirkninger</p>	<p><b>2a</b></p>

					Bivirkninger (mest alm. $\geq 10\%$ af pts.): fatigue, pruritus, udslæt og diarré		
Weber JS: Safety Profile of Nivolumab (NIVO) in Patients (pts) With Advanced Melanoma (MEL): A Pooled Analysis; Presented at ASCO 2015: Poster 261	At give en detaljeret beskrivelse af Nivolumabs bivirkningsprofil ud fra 4 studier udført på patienter med fremskredent melanom	Retrospektiv analyse af 4 kliniske Nivolumab undersøgelser  CA209-003 (NCT00730639) CA209-037 (NCT01721746) CA209-038 (NCT01621490) CA209-066 (NCT01721772)	NA	<p>Patienter <math>\geq 18</math> år med inoperabel stadie 3 el. 4 melanom</p> <p>PS 0-1.</p> <p>Samlet 576 patienter, hvoraf 312 (54%) tidligere var blevet behandlet med Ipilimumab</p>	<p><u>Bivirkninger (mest alm.):</u> fatigue (25%), pruritus (17%), diarré (13%), udslæt (13%)</p> <p><u>Grad 3-4 bivirkninger:</u> Samlet population <b>10%</b> Tidligere Ipi patienter <b>8%</b></p> <p>Behandlingsstop på grund af Nivolumab bivirkninger var 3%</p> <p>Median tid til opståen af bivirkninger gik fra 5,0 uger (hud) til 15,1 uger (nyre)</p> <p>85% af de patienter som fik en ny behandlingsrelateret bivirkning til Nivolumab, fik den indenfor de første 16 uger</p> <p>Størstedelen af grad 3-4 bivirkninger blev effektivt behandlet ned indenfor 4-5 uger med immunmodulerende midler (kortikosteroid mv.)</p>	Ingen Nivolumab relaterede dødsfald  Tid til resolution af relevante bivirkninger er gengivet grafisk	<b>2a</b>