

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

## Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft med involvering af lymfeknuder eller metastatisk sygdom efter komplet resektion giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Handelsnavn	Opdivo
Generisk navn	Nivolumab
Firma	Bristol-Myers Squibb Danmark, datterselskab af Bristol-Myers Squibb AB, Sverige
ATC-kode	L01XC17
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof, (PD-1) immune checkpoint inhibitor
Administration/dosis	Nivolumab 3 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge, behandlingsvarighed er højst et år.
EMA-indikation	OPDIVO som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom med involvering af lymfeknude eller metastatisk sygdom efter komplet resektion
Godkendelsesdato	10. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	26. oktober 2018
Dokumentnummer	27240
Versionsnummer	1.1

*Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se afsnit 12*

**Definition af klinisk merværdi:**

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

**Kategori 1. Stor merværdi:** Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

**Kategori 2. Vigtig merværdi:** Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

**Kategori 3. Lille merværdi:** Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

**Kategori 4. Ingen merværdi:** Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 5. Negativ merværdi:** Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

**Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi:** Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

**Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Forkortelser

AE:	<i>Adverse event</i>
AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
CI:	Konfidensinterval
CLND:	<i>Complete lymph node dissections</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (System til vurdering af evidens)</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MSLT-2:	<i>Melanoma sentinel lymph node trial-2</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PET-scanning:	<i>Positron emission tomography-computed tomography</i>
PRO:	<i>Patient reported outcomes</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	<i>Randomized clinical trials</i>
RFS:	<i>Recurrence free survival</i>
RR:	Relativ risiko
SN:	<i>Sentinel node</i>

## Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund .....	5
3	Metode.....	6
4	Litteratursøgning .....	7
5	Databehandling.....	8
6	Klinisk merværdi .....	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1 .....	9
6.1.1	Gennemgang af studier .....	9
6.1.2	Resultater og vurdering .....	12
6.1.3	Evidensens kvalitet .....	16
6.1.4	Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 1 .....	17
7	Andre overvejelser.....	18
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	18
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	18
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	19
11	Referencer.....	20
12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	22
13	Ændringslog .....	23
14	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	24
14.1	Cochrane Risk of Bias .....	24
14.3	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab.....	26

## 1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft med involvering af lymfeknuder eller metastatisk sygdom efter komplet resektion er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om nivolumab anbefales som mulig standardbehandling.

## 2 Baggrund

Modermærkekræft opstår i melanocytter i modermærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Melanom Gruppens (DMG) årsrapport blev der i 2016 registreret 2.778 nye tilfælde i Danmark. Sygdommen optræder hovedsageligt hos personer i aldersgruppen 40 til 70 år, men helt unge rammes også [1].

### *Stadieinddeling*

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: tumor, node (lymfeknude) og metastase. Disse parametre siger noget om, hvor fremskreden primærtumoren er, status for spredning (metastaser) til nærmeste lymfeknuderegion (N0 for ingen spredning, N3 for alvorlig spredning) og status for fjernmetastaser, M0 for ingen fjernmetastaser og M1c for alvorlig spredning til indre organer [2,3]. Stadieinddeling af modermærkekræft baseres på disse parametre.

Den primære kirurgiske behandling af modermærkekræft er under forandring i forhold til rømning af alle lymfeknuder (Complete Lymph Node Dissections, CLND). Studier har vist, at lymfeknuderømning ikke bidrager til forlænget overlevelse, men til gengæld er der vist en negativ sammenhæng mellem patienternes livskvalitet og lymfeknuderømning [4–6]. Denne ændring indenfor kirurgi vil have en indflydelse på den fremtidige stadieinddeling af modermærkekræftpatienter.

I Danmark er man ophørt med at foretage rutinemæssig lymfeknuderømning ved spredning til drænerende lymfeknude/r, (skildvagtlymfeknuder/sentinel nodes (SN)) fra 2018 [7]. SN-biopsi udføres rutinemæssigt hos patienter med en højrisiko primær tumor.

De kliniske studier, som dokumenterer effekten af adjuverende behandling, baserer sig på patientmaterialer, hvor der er foretaget lymfeknuderømning efter fund af spredning til SN. Der er således aktuelt en diskrepans mellem klinisk praksis og den stadieinddeling patienter er inkluderet ud fra.

### *Prognose*

Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [7]. Internationale tal for 5 års- og 10 årsoverlevelsen er hhv. stadium IIIA 93 % og 88 %, stadium IIIB 83 % og 77 %, stadium IIIC 69 % og 60 % og for stadium IIID 32 % og 24 % [3]. Prognosen er bedre, hvis der kun er spredning til huden eller til lymfeknuder fjernt fra tumorstedet (M1a), sammenlignet med spredning til indre organer (M1b, M1c eller M1d) [1].

Patienter, der er opereret for stadium III-modermærkekræft (med spredning til lymfeknuder), har øget risiko for at få tilbagefald af sygdommen efter operation. Risikoen afhænger bl.a. af, hvor omfattende spredning til lymfeknuderne er. Patienter med spredning til lymfeknude (regionalt) er på grund af den øgede risiko for tilbagefald kandidater til adjuverende behandling. Udover stadie har tumortykkelse og ulceration (sårdannelse) i selve modermærket en prognostisk betydning [1].

### *Nuværende behandling*

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III- og stadium IV-modermærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud i Danmark om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi). I USA er ipilimumab godkendt til adjuverende behandling.

Ved komplet resektion menes, at der ikke er klinisk eller billeddiagnostisk tegn på tilbageværende sygdom efter SN biopsi og/eller ved excision af klinisk erkendelige metastaser.

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016, blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III- og 31 patienter med resektabel stadium IV-modermærkekræft [1,8]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 260 patienter.

### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Nivolumab tilhører den nye behandlingsmodalitet indenfor immunterapi, som også kaldes "check-point inhibition". Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet PD-L1 til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1), kan nedregulere/hæmme immunforsvarets angreb [9]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoksiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1, herunder nivolumab, har indikation ved en række metastatiske kræftformer, inklusive modermærkekræft, og er ifølge RADS' behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft [10]:

- Nivolumab som mulig førstelinjebehandling til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-positive (PD-L1 > 1 %).
- Nivolumab som førstelinjebehandling i kombination med ipilimumab til patienter med metastatisk modermærkekræft som er PD-L1-negative (PD-L1 < 1 %).

European Medicines Agency's (EMA) godkendelse af nivolumab til adjuverende behandling er uafhængig af PD-L1-status [11,12]. Den udvidede indikation er til adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom med involvering af lymfeknude eller metastatisk sygdom efter komplet resektion.

Nivolumab administreres med 3 mg/kg som intravenøs infusion hver anden uge.

Behandlingsvarighed er frem til progression eller ophør grundet bivirkninger med en maksimal behandlingsvarighed på 12 måneder.

## 3 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 3. juli 2018. Protokollen er udarbejdet af fagudvalget vedrørende modermærkekræfter efter Medicinrådets gældende metoder.

Ansøgers endelige ansøgning blev godkendt efter ændringer den 31. august 2018.

## 4 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter kliniske studier, der muliggør en sammenligning af nivolumab og placebo, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Søgningen resulterede i identifikation af fire publikationer fra to randomiserede dobbeltblindede fase III kliniske studier (RCT), som opfyldte Medicinrådets præspecificerede kriterier. Studierne kunne således bidrage til besvarelsen af det kliniske spørgsmål i protokollen. Ingen af studierne sammenligner nivolumab og placebo direkte, men sammenligner nivolumab med ipilimumab og ipilimumab med placebo. Ipilimumab er som før nævnt godkendt til adjuverende behandling i USA, men ikke i Europa. De fire publikationer samt European Product Assessment Report [20] for nivolumab udgør datagrundlaget for de kvantitative analyser, hvor nivolumab og placebo sammenlignes indirekte. Studierne og publikationerne er:

### **Nivolumab:**

**CheckMate 238-studiet:** Weber J. et al., Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV melanoma. *New England Journal of Medicine*, 2017 Nov 9;377(19):1824 [13].

### **Ipilimumab:**

**EORTC 18071/CA209238-studiet:** Eggermont AMM. et al., Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2015; 16: 522-30 [14].

**EORTC 18071/CA209238-studiet:** Eggermont AMM. et al., Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *New England Journal of Medicine*, 2016 Nov 10;375(19):1845-1855 [15].

**EORTC 18071/CA209238-studiet:** Coens C. et al., Phase III trial (EORTC 18071/CA184-029) of post-operative adjuvant ipilimumab compared to placebo in patients with resected stage III cutaneous melanoma: Health Related Quality of Life (HRQoL) results. *Lancet Oncology* 2017 march;18(3): 393-403 [16].

**Fra evidens til kategori.** Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

## 5 Databehandling

### Indirekte sammenligninger

Det fremgår af den endelige ansøgning, at ansøger har udført en indirekte sammenligning mellem nivolumab og placebo med udgangspunkt i de relative værdier fra primærstudierne.

I den indirekte sammenligning er den relative forskel mellem nivolumab og placebo estimeret ved brug af Buchers metode. Den estimerede relative forskel bruges derefter til at estimere den absolutte forskel ved at beregne hændelsesraten i nivolumabgruppen ud fra hændelsesraten i placebogruppen (f.eks. hvis relativ forskel mellem nivolumab og placebo = 0,9 og hændelsesraten i placebogruppen er 30 %, så er hændelsesraten i nivolumabgruppen  $30 \times 0,9 = 27$  og den absolutte risikoreduktion (ARR) =  $30 - 27 = 3$  procentpoint). Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

### Tidshorisont

Den ønskede tidshorisont blev defineret som henholdsvis 5 år for overlevelse (overall survival (OS)) og 3 år for recurrence free survival (RFS) i protokollen. Studierne og EPAR'en har opfølgningstider, der varierer fra 2 år (nivolumab, CheckMate 238-studiet) til en median opfølgningstid på 5,3 år for ipilimumab vs. placebo (EORTC 18071/CA209238-studiet).

### Vurdering af datagrundlag

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget har følgende bemærkninger til datagrundlaget:

- Censureringen adskiller sig mellem de to studier: I CheckMate 238-studiet blev patienten censureret ved den sidste registrerede vurdering på interventionen (nivolumab). I EORTC 18071-studiet fandt censureringen sted, når registrering af data på patienten stoppede, uanset om patienten fik tilbagefald på ipilimumab eller på en anden efterfølgende behandling. Fagudvalget anerkender, at denne forskel teoretisk kan påvirke effektestimaterne vedr. RFS og DMFS, men det er ikke muligt at kvantificere denne forskel nærmere. Fagudvalget forventer ikke, at forskellen vil påvirke effektestimaterne væsentligt.
- Vurderingen af effektmålene RFS og DMFS varierer mellem CheckMate 238- og EORTC 18071-studiet. I CheckMate 238 blev effektmålene vurderet af en investigator, hvorimod effektmålene blev vurderet af en uafhængig bedømmer i EORTC 18071/CA209238-studiet. Fagudvalget vurderer, at forskellen ikke vil påvirke størrelsen af effektestimaterne.
- Behandlingsvarighed varierer mellem CheckMate 238- og EORTC 18071-studiet. I CheckMate 238 er behandlingsvarigheden 1 år, og i EORTC 18071-studiet er behandlingsvarigheden 3 år. Selvom dette teoretisk kan påvirke effektestimaterne, der går ud over 1 år, dvs. RFS og DMFS, er det ikke muligt at kvantificere denne forskel nærmere. Baseret på fagudvalgets erfaring ved behandling med nivolumab af metastatisk modermærkekræft forventer fagudvalget ikke, at forskellen påvirker effektestimaterne væsentligt, men vurderer at det kan have indflydelse på antallet af uønskede hændelser.
- Populationen i CheckMate 238-studiet omfatter patienter med resekeret stadium IV-sygdom og omfatter ikke patienter med stadium IIIA-sygdom. Samlet set betyder det, at patientpopulationen i CheckMate 238-studiet som udgangspunkt har en dårligere prognose end patientpopulationen i EORTC 18071-studiet, hvor der er inkluderet patienter i stadium IIIA-IIIIC, men ikke i stadium IV. Fagudvalget vurderer, at de nivolumabbehandlede mere fremskredne sygdomsstadie potentielt kan give usikkerhed i sammenligningen af nivolumab og placebo. Fagudvalget forventer ikke, at forskellen påvirker effektestimaterne væsentligt.



Derudover har fagudvalget og Medicinrådets sekretariat følgende bemærkninger:

- Ansøger har ikke indsendt OS-data for nivolumab. Den formelle OS-interim analyse har endnu ikke fundet sted, og der foreligger ingen publicerede data vedrørende OS.
- Ansøger har ikke indsendt de ønskede 3-årsdata vedr. RFS og DMFS, da de endnu ikke er tilgængelige. Ansøger har i stedet indsendt 2-årsdata.
- Ansøger har brugt 2-årsdata fra Check-Mate 238-studiet og 5,3-årsdata fra EORTC 18071/CA209238-studiet til beregning af de estimerede hazard ratioer for RFS og DMFS. Dette accepteres, idet det antages, at den relative forskel i forekomsten af hændelser er konstant over tid (antagelsen om proportionelle hazarder). Ved beregning af hændelsesraterne i nivolumabgruppen har ansøger til gengæld brugt hændelsesraterne for år 2 i placebogruppen (EORTC 18071-studiet) samt de estimerede hazard ratioer. Dette er i overensstemmelse med Buchers metode og accepteres.
- Ansøger har ikke udført en indirekte sammenligning af livskvalitetsdata, men henviser til data i de enkelte publikationer. Fagudvalget vil på den baggrund foretage en naiv sammenligning.
- Bivirkningsanalyser i CheckMate 238 er baseret på observationer fra første interventionsdag til 100 dage, efter patienten er ophørt med behandling. I EORTC18071/CA184029 blev bivirkningsanalyserne baseret på observationer fra første interventionsdag til 70 dage, efter patienten ophørte med behandling. Set i lyset af forskellen i behandlingsvarighed vurderer fagudvalget, at forskellen ikke vil påvirke størrelsen af effektestimaterne.

## 6 Klinisk merværdi

### 6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

*Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft<sup>1</sup> stadium III og IV?*

Fagudvalget vurderer, at nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (meget lav evidenskvalitet).

#### 6.1.1 Gennemgang af studier

##### *Karakteristika*

*CheckMate 238 (nivolumab versus ipilimumab) [13].*

Studiet er et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret fase III-studie. Det er et multicenterstudie (130 onkologiske centre) med patientinklusion fra 25 lande. I alt blev 906 patienter i performance status (PS) 0-1 randomiseret i en 1:1 ratio til nivolumab eller ipilimumab. Patienterne havde inden randomisering fået foretaget komplet kirurgisk resektion af deres modermærkekræft. Resektionen skulle være foretaget indenfor 12 uger før randomisering. Patienterne blev inkluderet fra 30. marts 2015 til 30. november 2015, og studiets opfølgningstid er planlagt at være 36 måneder for alle randomiserede patienter. Behandlingsvarigheden er 1 år. Interventionen er nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge, og komparator er ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uge de første fire uger, herefter hver tolvte uge. Patienterne er stratificeret efter sygdomsstadie (IIIB eller IIIC, stadie IV M1a, M1b eller stadie IV M1c, jf. AJCC-v. 7 samt ud fra PD-L1-ekspression på tumorceller (< 5 % eller ≥ 5 %). Prædefinerede subgruppeanalyser for RFS omfatter PD-L1-ekspressionsniveau, alder, køn,

---

<sup>1</sup> Påvist ved sentinel lymfeknude alene eller klinisk-/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion.

stadie, ulceration ved stadie III, lymfeknudeinvolvering i stadie III, BRAF-mutationstatus samt type af modermærkekræft.

Studiets primære endepunkt er Recurrence Free Survival (RFS), som er tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase), nyt primært modermærkekræft eller død.

Sekundære endepunkter er samlet overlevelse (overall survival (OS)), bivirkninger, RFS ud fra PD-L1-ekspression, livskvalitet (health related quality of life (QOL)) og distant metastasis free survival (DMFS).

Median opfølgningstid ved data cut-off (15. maj 2017) var på 19,5 måned. Opfølgende data fra EPAR'en for nivolumab viser en opfølgningstid på minimum 24 måneder [20]. Alle effektanalyser er udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (safety population). Relevante baselinekarakteristika for nivolumabgruppen ses i tabel 1.

*EORTC 18071/CA184029 (ipilimumab versus placebo) [14,15].*

Studiet er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie. Det var et multicenterstudie (91 onkologiske centre) med inklusion fra 19 lande. I alt blev 951 patienter i PS 0-1 randomiseret i en 1:1 ratio til ipilimumab eller placebo. Patienterne havde inden randomisering fået foretaget komplet kirurgisk resektion af deres modermærkekræft samt en komplet regional lymfeknuderømning indenfor 12 uger før randomisering. Patienterne blev inkluderet fra 10. juli 2008 til 1. august 2011. Den endelige analyse for OS er udført 31. januar 2016. Behandlingsvarigheden af intravenøs infusion af ipilimumab eller placebo er 10 mg/kg hver 3. uge a fire doser, herefter hver 3. måned op til 3 år eller til forekomst af uacceptable bivirkninger, større protokolafvigelser eller tilbagekaldelse af samtykke. Der er i studiet stratificeret efter sygdomsstadie (stadie IIIA vs. stadie IIIB vs. IIIC med en, to eller tre positive lymfeknuder vs. stadie IIIC med  $\geq 4$  lymfeknuder, jf. AJCC-v. 7) og ud fra region (Nordamerika, Europa og øvrige lande). Prædefinerede subgruppeanalyser for RFS var foruden sygdomsstadie, antallet af lymfeknuder, type af lymfeknude (mikroskopisk eller makroskopisk), ulceration samt kombinationstype af lymfeknude/ulceration.

Studiets primære endepunkt er RFS vurderet af en uafhængig bedømmer. RFS er tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase), ny primær modermærkekræft eller død uafhængig af årsag. Sekundære endepunkter var DMFS, også vurderet af en uafhængig bedømmer, OS, bivirkninger samt livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30.

Median opfølgningstid ved data cut-off (31. januar 2016) var på 5,3 år. Alle effektanalyser blev udført på ITT-populationen. Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin (safety population). Relevante baselinekarakteristika for placebogruppen fremgår i tabel 1.

*EORTC 18071/CA184029 (ipilimumab versus placebo) QOL [16].*

Dette studie er en supplerende artikel til EORTC 18071/CA184029-studiet med data på livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30. Data er vurderet ved baseline, uge 4,7,10, 24 og hver 12. uge op til 2 år, uafhængig af progression.

**Tabel 1. Baselinekarakteristika for nivolumab- og placebo armene i hhv. CheckMate 238- og EORTC 18071/CA184029-studiet [13,15]**

		<b>Nivolumab (n = 453) CheckMate 238</b>	<b>Placebo (n = 476) EORTC 18071/CA184029</b>
<b>Modermærkekræft baselinekarakteristika</b>	Median alder (år)	56 (19-83)	52 (18-78)
	Antal pt. < 65 (%)	333 (73,5)	389 (81,7)
	Antal pt. ≥ 65 (%)	120 (26,5)	87 (18,3)
	Køn, mænd	258 (57,0)	293 (61,6)
	Tumorulceration, stadie III – no. (%)		
	Ja	153/369 (41,5)	203 (42,6)
	Nej	201/369 (54,5)	244 (51,3)
	Ikke rapporteret	15/369 (4,1)	29 (6,1)
	Type lymfeknude, stadie III – no. (%)		
	Mikroskopisk	125/369 (33,9)	193 (40,5)
Makroskopisk	219/369 (59,3)	283 (59,5)	
Ikke rapporteret	25/369 (6,8)		
BRAF-status – no. (%)			
Mutation	187 (41,3)	194 (42,8)	
Ingen mutation	197 (43,5)	214 (47,2)	
Ikke rapporteret	69 (15,2)	45 (9,9)	
<b>Stratifikationsfaktorer for randomisering</b>	Sygdomsstadie – no. (%)		
	IIIA	0	98 (20,6)
	IIIB	163 (36,0)	182 (38,2)
	IIIC	204 (45,0)	196 (41,2)
	IV	82 (18,1)	0
	Kan ikke evalueres/ukendt	4 (1,0)	0
	Metastase status, stadie IV – no. (%)		
	M1a	50/82 (61,0)	51/87 (58,6)
	M1b	12/82 (14,6)	15/87 (17,2)
	M1c	20/82 (24,4)	21/87 (24,1)
PD-L1-ekspression, tumorceller – no. (%)			
< 5 %	275 (60,7)	286 (63,1)	
≥ 5 %	152 (33,6)	154 (34,0)	
Ikke bestemt/ikke rapporteret	26 (5,7)	13 (2,9)	
Region			
Nordamerika	126 (27,8)	Oplyst for begge arme i studiet 57,7 %	
Europa	267 (58,9)	28,4 %	
Øvrige lande	60 (13,3)	13,9 %	

### Population

Som nævnt i afsnit 5 er der forskel på populationerne, hvad angår sygdomsstadie. Derudover finder fagudvalgene, at baselinekarakteristika er sammenlignelige.

Fagudvalget finder desuden, at patientkarakteristika er i overensstemmelse med den relevante danske patientpopulation.

### 6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet reseceret modermerkekræft<sup>2</sup> stadium III og IV.

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den samlede kliniske merværdi af nivolumab baseres på længst mulig opfølgningstid.

#### Recurrence free survival (RFS) (kritisk)

Tilbagefald måles med effektmålet RFS og defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald (lokalt, regionalt eller fjernmetastase), ny primær modermerkekræft eller død af enhver årsag. I analysen anvendes der data for nivolumab fra CheckMate 238 samt data for placebo fra EORTC 18071/CA184029. Effektmålet blev opgjort som 2-års RFS-rate, og data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

**Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: RFS ved 2 år**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	10 %-point		22,29 %-point [14,61-28,90]
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,75	HR = 0,50 [0,39;0,65]
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

RFS-raten ved 2 år for nivolumab var 66,09 % sammenlignet med 43,80 % for placebo. Den absolutte effektforskel på 22,29 %-point, til fordel for nivolumab, overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den relative forskel indikerer, at nivolumab har en stor klinisk merværdi vedr. RFS sammenlignet med placebo, idet den øvre konfidensgrænse er < 0,75.

Samlet vurderer fagudvalget, at nivolumab har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår RFS-rate ved 2 år med meget lav evidenskvalitet.

#### Overall survival (OS) (kritisk)

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. OS ønskes opgjort som OS-rate ved 5 år. En planlagt interimanalyse for OS er planlagt 3 år efter den sidste patient blev randomiseret (november 2018) og den endelige OS-analyse på nivolumab er planlagt til at finde sted 4 år efter den sidste patient blev randomiseret og forventes at blive publiceret 2020.

Fagudvalget finder derfor, at effekten på OS ikke kan vurderes på nuværende tidspunkt. Fagudvalget foreslår, at vurderingen af den kliniske merværdi for nivolumab til adjuverende behandling revurderes, når der foreligger modne overlevelsedata.

<sup>2</sup> Påvist ved sentinel lymfeknude alene eller klinisk-/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion.

### Bivirkninger (kritisk)

Udover en kvalitativ vurdering af bivirkninger ved nivolumab ønskes bivirkninger også opgjort som andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, samt andel af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser. Data opgøres først separat for de to måleenheder, og til sidst foretages en samlet merværdikategorisering baseret på de opgjorte data samt den kvalitative vurdering af bivirkningsprofilen.

### Uønskede hændelser grad 3-4

Dataanalysen blev foretaget på safety-populationerne. Effektmålet blev opgjort som andelen af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser, og data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

**Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Uønskede hændelser, grad 3-4**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
Absolutte forskelle	30 %-point	1,2 %-point [-6,69;5,83]
Relative forskelle	Stor merværdi	
	Vigtig merværdi	
	Lille merværdi	
	Ingen merværdi	Øvre konfidensgrænse > 1,00
	Negativ merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

24,96 % af patienterne, der modtog nivolumab oplevede grad 3-4 uønskede hændelser sammenlignet med 26,16 % af patienterne, som modtog placebo. Den absolutte forskel på 1,2 %-point til fordel for nivolumab ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 30 %-point, men er ikke statistisk signifikant. Den relative effektforskel indikerer, at nivolumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med placebo, da konfidensintervallet krydser 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at nivolumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår grad 3-4 uønskede hændelser, med lav evidenskvalitet.

Fagudvalget finder, at den uventede høje frekvens af grad 3-4 uønskede hændelser i placebogruppen gør det vanskeligt at drage konklusioner på dette område. En forklaring kan være, at der i EORTC 18071-studiet var tale om intravenøs placebobehandling i en 3-årig behandlingsperiode. Der henvises derfor også til den kvalitative gennemgang nedenfor.

### Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser

Dataanalysen blev foretaget på safety-populationen. Effektmålet blev opgjort som andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser. Data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	15 %-point		7,53 %-point [2,64;15,71]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi		
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi	Øvre og nedre konfidensgrænse > 1,0	RR = 2,62 [1,57;4,38]
Evidensens kvalitet	Lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Andelen af patienter med behandlingsophør som følge af uønskede hændelser var på 12,18 % hos patienter, der modtog nivolumab sammenlignet med 4,6 % af patienterne, der modtog placebo. Den absolutte forskel på 7,53 %-point, til fordel for placebo, ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 15 %-point og indikerer ingen klinisk merværdi. Den relative effektforskel indikerer derimod, at nivolumab har en negativ klinisk merværdi sammenlignet med placebo, idet både den øvre og nedre konfidensgrænse for RR er > 1,0. Samlet vurderer fagudvalget, at nivolumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår behandlingsophør som følge af uønskede hændelser, med lav evidenskvalitet.

Fagudvalget finder, at den relativt høje frekvens af behandlingsophør hos patienter, der får placebo i EORTC 18071-studiet gør det vanskeligt at drage konklusioner. Frekvensen kan skyldes, at der i studiet var tale om intravenøs placebobehandling i en 3-årig behandlingsperiode.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger med fokus på lægemiddelrelaterede bivirkninger

Generelt var bivirkningsprofilen fra CheckMate 238-studiet konsistent med den kendte bivirkningsprofil for nivolumab ved metastatisk sygdom. Ingen nye og uventede bivirkninger blev registreret. Der refereres til produktresuméet for nivolumab for detaljeret beskrivelse af bivirkninger [20].

Fagudvalget har vurderet bivirkningsprofilen for nivolumab kvalitativt som supplement til de ovenstående kvantitative vurderinger med primært udgangspunkt i EPAR'en for nivolumab. [20].

I CheckMate 238-studiet var tiden fra start til ophør af en bivirkning sammenlignelig mellem nivolumab og komparatorarmen i studiet (ipilimumab) for næsten alle bivirkninger.

I den kvalitative gennemgang er der fokuseret på de lægemiddelrelaterede bivirkninger grad 3-4 (adverse reactions (AR)). Ifølge EPAR'en for nivolumab er forekomsten af grad 3-4 lægemiddelrelaterede bivirkninger (og ikke uønskede hændelser som i den ovenstående analyse) og 14,4 % i nivolumabarmen (CheckMate 238-studiet). Følgende grad 3-4 bivirkninger blev observeret hos  $\geq 1$  % af patienterne: lipaseforhøjelse (4,2 %), amylaseforhøjelse (2,0 %), diarré (1,5 %), ALAT-forhøjelse (1,1 %) og udslæt (1,1 %).



Udspecificerede alvorlige lægemiddelrelaterede hændelser grad 3-4 i nivolumabarmen:

- Endokrine hændelser blev rapporteret hos syv patienter (1,5 %). Den hyppigste hændelse var hypothyreoidisme. Derudover så man følgende endokrine hændelser: binyrebarkinsufficiens (0,4 %, grad 3-4), hypofysitis (0,4 %, grad 3-4), hypothyreoidisme/thyreodit (0,2 %, grad 3-4), hypothyreoidisme (0,2 %, grad 3-4) og diabetes mellitus (0,8 %, grad 3-4).
- Gastrointestinale hændelser blev rapporteret hos 9 patienter (2,7 %).
- Påvirkning af leverparametre blev rapporteret hos 8 patienter (1,8 %).
- Lunge- og nyrerelaterede hændelser blev rapporteret hos 0 patienter.
- Hudrelaterede hændelser blev rapporteret hos 5 patienter (1,1 %). De hyppigste hændelser var kløe, udslæt og makulopapuløst udslæt.

Der blev rapporteret alvorlige lægemiddelrelaterede hændelser (drug-related SAEs) af grad 3-4 hos 3,3 % i nivolumabbehandlingsarmen, de hyppigste var diarré (7,1 %) og colitis (7,1 %).

Der var ingen behandlingsrelaterede dødsfald i nivolumabarmen.

**Samlet konklusion, bivirkninger**

Fagudvalget har vurderet, at den relativt høje frekvens af uønskede hændelser grad 3-4 hos patienter, der får placebo i EORTC 18071-studiet kan skyldes, at der i studiet var tale om intravenøs placebobehandling i en 3-årig behandlingsperiode modsat en 1-årig behandlingsperiode i CheckMate 238-studiet.

Fagudvalget har desuden vurderet, at frekvensen af behandlingsophør grundet bivirkninger under adjuverende behandling med nivolumab er som forventet. Den relativt høje frekvens af behandlingsophør hos patienter, der får placebo i EORTC 18071-studiet kan skyldes, at der i studiet var tale om intravenøs placebobehandling i en 3-årig behandlingsperiode.

Ved den kvalitative gennemgang bemærker fagudvalget, at der er bivirkninger, der ikke ophører i løbet af opfølgningstiden. Baseret på erfaringen fra immunonkologisk behandling af metastatisk sygdom kan der være bivirkninger, specielt blandt de endokrine bivirkninger, som må anses for at være permanente. Der findes på nuværende tidspunkt ingen data om raten for endokrine bivirkninger, som behandles med livsvarig substitutionsbehandling. Dette er en vigtig parameter i vurdering af et adjuverende behandlingsregime. I de publicerede artikler er frekvensen af immunrelaterede uønskede hændelser 1,2 % for placebo, 43 % og 45,9 % for ipilimumab og 14,4 % for nivolumab (EORTC 18071- og CheckMate 238-studierne). Fagudvalget lægger dog vægt på, at hovedparten af bivirkningerne, inklusive de endokrine bivirkninger, er klinisk håndterbare, så længe behandlingen gives af personale med stor erfaring i moderne immunterapi.

Fagudvalget anerkender, at nivolumab har flere lægemiddelrelaterede bivirkninger sammenlignet med placebo, men fremhæver at bivirkningerne er acceptable, kendte og håndterbare i klinisk praksis. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at samlet for effektmålet bivirkninger har **nivolumab ingen klinisk merværdi** sammenlignet med placebo (lav evidens kvalitet), tabel 5.

**Tabel 5. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger**

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Ingen	Lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Ingen</b>	<b>Lav</b>

### Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som giver indblik i sygdomsbyrden samt om bivirkningerne ved lægemidlet påvirker patienternes livskvalitet. Ansøger har ikke udført en indirekte sammenligning på livskvalitetsdata, da data fra CheckMate 238-studiet fortsat er fortrolige. Effektmålet bliver dermed gennemgået naivt, og der henvises til supplementary appendix til CheckMate 238-studiet af Weber et al. 2017 [19,20].

I EORTC 18071/CA184029-studiet blev livskvalitet belyst ved EORTC QLQ-C30, også her var der ingen klinisk relevant forskel i patienternes globale livskvalitet under og efter induktionsfasen [16].

På baggrund af den naive gennemgang vurderer fagudvalget, at nivolumab har **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med placebo til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV hvad angår livskvalitet, med meget lav evidens kvalitet.

### Distance Metastasis Free Survival (DMFS) (vigtig)

DMFS ønskes opgjort som rate ved 3 år. I analysen anvendes der data for nivolumab fra CheckMate 238, samt data for placebo fra EORTC 18071/CA184029, Effektmålet blev opgjort som 2 års DMFS-rate, og data blev sammenlignet indirekte ved Buchers metode.

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: DMFS ved 2 år**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
Absolutte forskelle	7 %-point		16,24 %-point [7,57;23,36]
Relative forskelle	Stor merværdi		
	Vigtig merværdi	Øvre konfidensgrænse < 0,90	HR = 0,58 [0,42;0,79]
	Lille merværdi		
	Ingen merværdi		
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

DMFS-raten ved 2 år for nivolumab var 69,5 % sammenlignet med 53,3 % for placebo. Den absolutte effektforskel på 16,24 %-point til fordel for nivolumab overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 7 %-point. Den relative effektforskel indikerer, at nivolumab har en vigtig klinisk merværdi ved DMFS sammenlignet med placebo, idet den øvre konfidensgrænse er < 0,90.

Fagudvalget vurderer samlet, at nivolumab har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med placebo, hvad angår DMFS-rate ved 2 år, med meget lav evidens kvalitet.

### 6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for den kliniske merværdi, som adjuverende behandling med nivolumab tilbyder sammenlignet med placebo til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV, er samlet set vurderet som værende meget lav. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.



Der er udarbejdet én GRADE-profil for det kliniske spørgsmål. Evidensens kvalitet er nedgraderet for inkonsistens (der foreligger kun et studie for nivolumab), da der er tale om en indirekte sammenligning (jf. afsnit 5), manglende datagrundlag og unøjagtighed (et bredt konfidensinterval som krydser det kliniske beslutningsgrundlag (bivirkninger)).

#### 6.1.4 Samlet konklusion for klinisk spørgsmål 1

Fagudvalget vurderer, at adjuverende behandling med nivolumab giver en **vigtig klinisk merværdi** for patienter med komplet reseceret modernærkekraft stadium III og IV sammenlignet med placebo med (meget lav evidenskvalitet).

Nedenstående tabel viser oversigt med konklusioner vedrørende klinisk merværdi af nivolumab pr. effektmål

**Tabel 7. Oversigt over merværdi og evidenskvalitet for kritiske og vigtige effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
OS	Kritisk	Kan ikke vurderes	Ikke vurderet
RFS	Kritisk	Stor	Meget lav
Bivirkninger: - AE's grad 3-4 - Behandlingsophør som følge af bivirkning	Kritisk	Ingen	Lav
Livskvalitet	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Meget lav
DMFS	Vigtig	Vigtig	Meget lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Meget lav</b>

Fagudvalget har kendskab til et studie, der undersøger korrelationen mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modernærkekraft. Det er en metaanalyse (udført på studier vedr. adjuverende behandling af modernærkekraft med interferon), der viste en høj korrelation mellem hazard ratioerne for RFS (hvis disse var på 0,77 eller herunder) og OS ( $R^2=0,91$ ) [18]. Fagudvalget understreger dog, at der skal tages følgende forbehold for metaanalysens anvendelighed i forhold til vurderingen af nivolumabs kliniske merværdi:

- Korrelationen er belyst ved behandling med interferon, der ikke længere anvendes
- Der er tale om en anden population (stadie II og III)
- Korrelationen er belyst med 10 år gamle data, hvor den efterfølgende behandling ved tilbagefald har ændret sig markant.

I forlængelse af metaanalysen bemærker fagudvalget, at data på RFS, DMFS og OS i EORTC 18071-studiet (ipilimumab vs. placebo) peger i retning af, at en observeret positiv effekt på RFS og DMFS kan forudsige en positiv effekt på OS. I studiet så man hazard ratioer på henholdsvis 0,76 (RFS), 0,76 (DMFS) og 0,72 (OS).

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab har fagudvalget vægtet følgende:

- Det har ikke været muligt at belyse det kritiske effektmål OS på nuværende tidspunkt.

- Uønskede hændelser og behandlingsrelaterede bivirkninger ses med en frekvens og sværhedsgrad som ved behandling af metastatisk sygdom. Bivirkningerne er generelt håndterbare, dog uddyber fagudvalget, at der er en vis risiko for, at nogle bivirkninger kan være permanente.
- Den indirekte sammenligning mellem nivolumab og placebo kan medføre en vis usikkerhed i effektestimaterne for RFS og DMFS, der kan trække i begge retninger jf. afsnit 5. Fagudvalget forventer ikke at denne usikkerhed vil påvirke effektestimaterne væsentligt.

## 7 Andre overvejelser

Fagudvalget gør opmærksom på, at dosering af nivolumab til adjuverende behandling er 3 mg/kg hver 2. uge, hvilket afviger fra doseringen ved metastaserende modermærkekræft i dansk klinisk praksis.

Med EMAs vurdering er nivolumab godkendt til alle stadium III- og stadium IV-resecerede patienter, til trods for at en lille subgruppe af stadie IIIA-patienter har ikke været inkluderet i det kliniske studie (CheckMate 238). Såfremt Medicinerådet anbefaler nivolumab som mulig standardbehandling, foreslår fagudvalget, at alle patienter i stadium III- og alle stadium IV-resecerede patienter omhyggeligt informeres om fordele og ulemper ved den adjuverende behandling, og at der lægges vægt på risikoen for permanente bivirkninger, før behandling igangsættes.

Såfremt Medicinerådet anbefaler nivolumab til mulig standardbehandling, vil alle patienter, der er opereret efter 28. juni 2018 (dato for positive opinion ved EMAs Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) være potentielle kandidater til adjuverende behandling med nivolumab. Fagudvalget foreslår, at det videnskabelige selskab (Dansk Melanom Gruppe, DMG) følger op på de praktiske implikationer af dette.

## 8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at nivolumab til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

## 9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at nivolumab til adjuverende behandling af komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV giver en:

- **Lille klinisk merværdi** til patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium III og IV sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Vurderingen er truffet på baggrund af manglende data for overlevelse og risikoen for permanente endokrinologiske bivirkninger. Rådet har noteret sig, at der kommer en interimanalyse og overlevelsedata kan forventes i 2020.

## 10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen behandlingsvejledning for adjuverende behandling af resektabel modermærkekræft.

## 11 Referencer

1. Danish Melanoma Group. Dansk Melanom Database. National Årsrapport 2016. Annual report. 2016.
2. American Cancer Society. Melanoma of the Skin Staging. 2009.
3. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long G V, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472–92.
4. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211–22.
5. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757–67.
6. Gjørup CA, Groenvold M, Hendel HW, Dahlstroem K, Drzewiecki KT, Klausen TW, et al. Health-related quality of life in melanoma patients: Impact of melanoma-related limb lymphoedema. *Eur J Cancer.* 2017;85(2017):122–32.
7. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
8. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:543–8.
9. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma.* 2015;4(september):30–2.
10. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
11. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, Protocol. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1709030.
12. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378(19):1789–801.
13. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824–35.
14. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):522–30.
15. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1845–55.
16. Coens C, Suci S, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):393–403.
17. Eggermont AMM, Robert C, Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. *Nat Rev Clin*

Oncol. 2018;15(September):535–6.

18. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II-III Melanoma Adjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):1–10.
19. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma, supplementary. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1709030.
20. European Medicines Agency EMA. Assessment report Opdivo. London: European Medicines Agency; 14.09.2018

## 12 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft

Forvaltningslovens §4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Marco Donia <i>Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Adam Andrzej Luczak <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Region Midtjylland
Lars Bastholt <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Sjælland
<i>Afventer udpegning</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich <i>Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSKR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lene Ottesen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig)  Charlotte Wulf Johansen (koordinator)  Anette Pultera Nielsen (koordinator)  Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent)  Tenna Bekker (teamleder)  Bettina Fabriciua (informationsspecialist)  Jan Odgaard Jensen (statistiker)

## 13 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
1.1	26.10.2018	<p>Vedr. afsnit 7: Ansøger har i høringssvaret gjort opmærksom på, at beskrevne dosering for metastaserende modermærkekræft ikke er i fuld overensstemmelse med det gældende produktresumé for nivolumab (vedlagt som bilag og tilgængeligt på EMAs hjemmeside.</p> <p>Afsnit 7 tilpasses derfor høringssvaret med følgende tekst: <i>Fagudvalget gør opmærksom på, at dosering af nivolumab til adjuverende behandling er 3 mg/kg hver 2. uge, hvilket afviger fra doseringen ved metastaserende modermærkekræft i dansk klinisk praksis.</i></p> <p>Afsnit 7 var tidligere: <i>Fagudvalget gør opmærksom på, at dosering af nivolumab til adjuverende behandling er 3 mg/kg hver 2. uge, hvilket afviger fra doseringen ved metastaserende modermærkekræft i Danmark, hvor der gives 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge jf. nivolumabs produktresumé.</i></p>
1.0	10.10.2018	-

## 14 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 14.1 Cochrane Risk of Bias

<b>Risk of bias – CheckMate 238</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IV), metastasestatus, PD-L1-ekspression samt region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Ingen cross-over var tilladt.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	



<b>Risk of bias – EORTC 18071/CA184029</b>	<b>Vurdering</b>	<b>Begrundelse</b>
Random sequence generation (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Stratificeret randomisering Stratificeret efter Sygdomsstadie (IIIA-IIIC $\geq$ 4 lymfeknuder) og efter region.
Allocation concealment (selection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Randomisering med et IVRS (interactive voice response system), hvor patienter blev randomiseret 1:1 til en af de to behandlingsgrupper. Det lokale sygehusapotek, der håndterede medicinen, var ikke blindet for randomisering.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Lav risiko for bias</u></li> </ul>	

### 14.3 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overlevelse												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>f</sup>	none	Evidensen kvalitet vurderes ikke, da den kliniske merværdi ikke kan dokumenteres på nuværende tidspunkt.					Kritisk
Recurrence Free Survival												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	very serious <sup>b,d</sup>	not serious	none	284/453 (62,7 %)	208/476 (43,7 %)	<b>HR 0,50</b> (0,39 to 0,65)	22,29 %-point (14,61-28,90)	⊕○○○ VERY LOW	Kritisk
Bivirkninger - andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	115/452 (25,4 %)	124/474 (26,2 %)	<b>RR 0,95</b> (0,74 to 1,22)	1,2 %-point (-6,69;5,83)	⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Bivirkninger - andel af patienter med behandlingsophør som følge af bivirkninger												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	none	44/452 (9,7 %)	22/474 (4,6 %)	<b>RR 2,62</b> (1,57 to 4,38)	7,53 %-point (2,64;15,71)	⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Helbredsrelateret livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>f</sup>	none	Narrativ syntese				⊕○○○ VERY LOW	Vigtig
Distant Metastasis Free Survival												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
2	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	very serious <sup>b,d</sup>	not serious	none	319/453 (70,4 %)	185/476 (38,9 %)	<b>HR 0,58</b> (0,42 to 0,79)	16,24 %-point (7,57;23,36)	⊕○○○ VERY LOW	Vigtig

**Forkortelser:** **CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard ratio; **RR:** Risk ratio

### Forklaringer

- Data for nivolumab kommer kun fra ét studie
- En indirekte sammenligning mellem nivolumab og placebo
- Ingen numeriske tal er oplyst
- Forskel på effektmål og studiepopulation, da der er en vis sandsynlighed for, at effekten af nivolumab overestimeres i effektanalyserne (RFS og DMFS) i den indirekte sammenligning
- Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse
- Nedgraderes pga. manglende datagrundlag