

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af modermærkekræft

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	14. november 2018
Offentliggørelsesdato	14. november 2018
Dokumentnummer	29469
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se afsnit 7

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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling	4
2	Introduktion	4
2.1	Om indikationen	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
4	Høring.....	5
5	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	7
8	Bilag	8

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** nivolumab som mulig standardbehandling til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV.

Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af nivolumab og de forventede omkostninger forbundet med adjuverende og efterfølgende behandling.

Medicinrådet noterer sig, at der kommer en interimanalyse med overlevelseshdata i 2020, hvor Medicinrådet vil tage sagen op igen.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft¹ stadium III og IV?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

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. Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. 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 %.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft”, bilag 4.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Den endelige ansøgning fra BMS blev modtaget den 31. august 2018 (se bilag 5). Ansøgningen blev valideret af Medicinrådets sekretariat. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol (se bilag 6).

Sagsbehandlingstiden fra endelig ansøgning til anbefaling den 14. november 2018 er 10 uger og 5 dage.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab som adjuverende behandling giver en **lille klinisk merværdi** til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV sammenlignet med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

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.

4 Høring

BMS har den 17. oktober 2018 indsendt et høringssvar vedr. punkt 7 (andre overvejelser), hvor den beskrevne dosering for metastaserende modermærkekræft ikke er i fuld overensstemmelse med det gældende produktresumé for nivolumab. Dette er tilrettet i Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft version 1.1 efter høringssvar.

Høringssvar er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation. Meromkostningerne drives primært af prisen for nivolumab.

Amgros' vurdering af meromkostninger og budgetkonsekvenser går alene på adjuverende behandling og tager derfor ikke stilling til de omkostninger eller besparelser, der vil ses efterfølgende. Amgros' analyse, baseret på AIP-priser, estimerer, at nivolumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. 487.000 kr. pr. patient pr. år, og at budgetkonsekvenserne ved anbefaling er på ca. 10,5 mio. kr. for resten af 2018 og efterfølgende 62,8 mio. kr. årligt.

I modsætning til Amgros har ansøger i sin økonomiske analyse estimeret afledte besparelser ved efterfølgende behandling af de patienter, der oplever recidiv af sygdommen. Ansøgers estimerer baserer sig på udtalelser fra danske klinikere om overlevelse og lægemiddelbehandlingen i efterfølgende linjer. Disse faglige vurderinger er ikke godkendt eller verificeret af Medicinrådet. Ansøgers analyse, baseret på AIP-priser, estimerer, at nivolumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. 220.000 kr. pr. patient pr. år, og at budgetkonsekvenserne ved anbefaling er på ca. 6,1 mio. kr. for resten af 2018 og efterfølgende 36,9 mio. kr. årligt.

Medicinrådet vurderer, at de to analyser repræsenterer hver sin ende af et spektrum, hvori de reelle omkostninger ligger.

Der er indgået en pris aftale med ansøger. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriserne (SAIP) reduceres meromkostningerne, men de er stadig høje. Amgros' vurdering er, at meromkostningerne ikke er acceptable i forhold den kliniske merværdi (lille).

Medicinrådet vurderer, at sandsynligheden for, at det reelle omkostningsniveau er acceptabelt sammenholdt med den kliniske merværdi (lille) og bør resultere i en anbefaling.

Beslutningsgrundlaget samt den sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft

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

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

Medicinrådets sekretariat

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

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft_vers. 1.1
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft_vers. 1.1

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af nivolumab (Opdivo) som mulig standardbehandling til voksne patienter med adjuverende modernærkekræft. Vurderingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	14-11-2018
Firma	Bristol-Myers Squibb (BMS, ansøger)
Lægemiddel	Nivolumab (Opdivo)
Indikation	Adjuverende behandling af komplet reseceret stadie III-IV modernærkekræft

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for nivolumab (Opdivo) ved adjuverende behandling af komplet reseceret stadie III-IV modernærkekræft.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at nivolumab (Opdivo) giver **lille klinisk merværdi** sammenlignet observation som adjuverende behandling til voksne patienter med adjuverende modernærkekræft.

Behandling med nivolumab (Opdivo) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation som adjuverende behandling til voksne patienter med adjuverende modernærkekræft. Meromkostningerne drives primært af prisen på nivolumab (Opdivo).

Med den nuværende aftalepris på nivolumab (Opdivo) vurderer Amgros, at meromkostningerne **ikke** er rimelige sammenlignet med den kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med BMS om indkøb af nivolumab (Opdivo) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for nivolumab (Opdivo).

Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på aftalepriser)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
Adjuverende behandling af voksne patienter med komplet resekeret stadie III-IV modermærkekræft	Observation	Lille klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Ikke acceptabelt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for nivolumab (Opdivo). Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger, men meromkostningerne er stadig høje. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

I denne konkrete sag har Medicinrådet udelukkende vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke efterfølgende behandlingslinjer.

Derfor kan Amgros også kun vurdere meromkostninger forbundet med adjuverende behandling, og ikke efterfølgende behandlingslinjer.

Der pågår en generel dialog om vurdering af adjuverende behandlinger.

Ansøger har i deres analyse inkluderet efterfølgende behandlingslinjer, der potentielt kan resultere i besparelser i efterfølgende behandling.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med nivolumab (Opdivo) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation.

I tabel 2 illustreres de estimerede meromkostninger ved behandling med nivolumab (Opdivo) sammenlignet med observation for patienter med adjuverende modermærkekræft.

Tabel 2 Estimerede gennemsnitlige meromkostninger per patient, DKK, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Nivolumab	Observation	487.338 DKK

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af nivolumab (Opdivo) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 63 mio. DKK per år.

Kontraktforhold

Da der er tale om en indikationsudvidelse, og nivolumab (Opdivo) derfor allerede er på markedet, har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet indtil d. 31.12.2018 med forlængelse til d. 30.06.2019. Der er mulighed for yderligere 6 måneders forlængelse på aftalen. I forbindelse med denne ansøgning har ansøger tilbudt Amgros en yderligere rabat til den eksisterende aftalepris på alt salg af nivolumab (Opdivo).

NIVOLUMAB (OPDIVO)

ADJUVERENDE BEHANDLING AF
MODERMÆRKEKRÆFT

OPSUMMERING

Baggrund

Nivolumab er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion. Omkring 234 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af BMS.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III-IV. I analysen sammenlignes behandling med nivolumab med observation (watch and wait).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af nivolumab sammenlignet med observation.

I scenariet, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for nivolumab ca. 220.000 - 490.000 kr. per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling vil være ca. 37 - 63 mio. kr. per år.

Konklusion

Amgros vurderer, at nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Inkluderer omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at nivolumab er forbundet med store besparelser i efterfølgende behandling. Denne besparelse skyldes delvist behandlingens længden af efterfølgende behandling samt forskellen i behandlingsmix mellem de to sammenlignede alternativer. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige så god som for førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt melanom. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling. Amgros vurderer, at begge antagelser er meget tvivlsomme.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RFS	Recurrence free survival
PRS	Post recurrence survival
OS	Overall survival
ITC	Indirect treatment comparison
SPC	Produktresume
Kr.	Danske kroner
TTD	Time-to-discontinuation

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med nivolumab	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11
3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	12
3.2.3 Ansøgers følsomhedsanalyser	13
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	13
4 Budgetkonsekvenser	14
4.1 Ansøgers estimater	14
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	14
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	15
5 Diskussion	16
6 referencer	17

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	BMS
Handelsnavn:	Opdivo
Generisk navn:	Nivolumab
Indikation:	Opdivo som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med modernærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion.
ATC-kode:	L01XC17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	31-08-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgro:	31-08-2018
Endelig rapport færdig:	08-10-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	38 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Lianna Christensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle. Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1 BAGGRUND

Nivolumab er som monoterapi indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft (melanom), med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion. BMS (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af nivolumab og har den 31.08.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af nivolumab som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft stadium III og IV i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab med observation (watch and wait).

1.2 Patientpopulation

Modermærkekræft er en af de hyppigste kræftformer, med en årlig incidens på omkring 2.778 nye tilfælde i Danmark. Prognosen for modermærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt. 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(1).

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 om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Blandt de 2.778 patienter, der blev diagnosticeret med modermærkekræft i 2016 blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadium III og 31 patienter med resektabel stadium IV modermærkekræft. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget vedrørende modermærkekræft, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 150 – 200 patienter(1).

1.3 Behandling med nivolumab

Indikation

Nivolumab som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med modermærkekræft, med lymfeknudeinvolvering eller metastatisk sygdom, som har fået foretaget komplet resektion.

Nivolumab har i forvejen indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusiv modermærkekræft, og er ifølge RADS behandlingsvejledning for metastatisk modermærkekræft:

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

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons.

Dosering

Nivolumab administreres med 3 mg/kg som intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge. Behandling stoppes enten ved progression, uacceptable bivirkninger eller efter 1 år.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som observation (watch and wait).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab sammenlignet med observation for populationen:

- Patienter med komplet resekeret modernærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet resekeret stadium IV jf. AJCC version 8.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med observation for patienter med komplet resekeret modernærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet resekeret stadium IV jf. AJCC version 8.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved adjuverende behandling med nivolumab sammenlignet med observation, hvilket er i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover, har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandling ved tilbagefald.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population, samt efterfølgende behandling ved tilbagefald.

Patienter i modellen allokeres til enten adjuverende behandling med nivolumab eller til observation, hvorefter de overgår til recurrence-free survival (RFS). Ved tilbagefald af sygdom opstartes efterfølgende behandling, hvorfra tid i behandling og overlevelse antages at være tilsvarende nuværende metastatisk sygdom. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige så god som for førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt melanom. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling.

Nivolumab: RFS 15,3 måneder (hvoraf 8,9 måneder er aktiv behandling) → efterfølgende behandling.
Observation: RFS 12,8 måneder → efterfølgende behandling.

Da ingen direkte sammenlignende head-to-head studier mellem nivolumab og observation foreligger, har ansøger anvendt indirekte evidens. Ansøger har udført en Bucher indirekte behandlingssammenligning (ITC) baseret på CheckMate-238(2) og CA184-029(3) studierne. CheckMate-238(2) sammenligner nivolumab mod ipilimumab, og CA184-029 studiet(3) sammenligner ipilimumab mod observation. Ipilimumab-armen i begge inkluderede studier fungerer således som et fælles sammenligningspunkt.

En andel af resecerede patienter vil, uanset adjuverende behandling, opleve sygdomstilbagefald. Ansøger estimerer at 20 % af patienter, behandlet adjuverende med nivolumab, modtager efterfølgende farmakologisk behandling(2). Andelen af patienter i observationsgruppen der oplever tilbagefald, og som modtager efterfølgende farmakologisk behandling estimeres til 80 %. Estimatet er baseret på interview med kliniske eksperter fremfor CA184-029 studiet(3), da behandlingsmulighederne er ændret væsentligt siden studiets afslutning.

Fordeling af hvilken efterfølgende behandling patienterne tilbydes er ligeledes estimeret ved CheckMate-238 for nivolumab og interview med kliniske eksperter for observation. Følgende efterfølgende behandling er inkluderet: ipilimumab i kombination med nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib i kombination med trametinib, og temozolomid. Behandlingslængden af efterfølgende behandling antages at være tilsvarende behandlingslængden for metastatisk malignt modermærkekræft uanset tidligere adjuverende behandling. Altså, er behandlingslængden af efterfølgende behandling ens for både nivolumab og observation.

Amgros' vurdering

Da Medicinrådet udelukkende vurderer den kliniske merværdi af adjuverende behandling, og ikke den kliniske effekt af efterfølgende behandling ved tilbagefald, vurderer Amgros at analysen bør ændres til at tilsvare afgrænsningen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Amgros udarbejder derfor en analyse som kun inkluderer adjuverende behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Ansøgers model inkluderer muligheden for kun at inkludere meromkostninger forbundet med adjuverende behandling. Anvendes denne tilgang ændres patientforløbet til RFS → PRS (post-recurrence survival) → død. Forløbet for nivolumab og observation ændres således til:

Nivolumab: RFS 15,3 måneder (hvoraf 8,9 måneder er aktiv behandling) → PRS 3,6 måneder → død.
Observation: RFS 12,8 måneder → PRS 5,3 måneder → død.

Ved denne tilgang er adjuverende nivolumab behandling forbundet med en absolut overlevelsesegevinst på 0,8 måneder. Der gøres opmærksom på, at overlevelsedata er baseret på RFS fra et data-cut med minimum 18 måneders opfølgning, og at Medicinrådet har fundet overlevelsedata umodne og derfor ikke har kunne vurdere dette effektmål.

CheckMate-238(2) studiet rapporterer ikke på effektmålet OS, hvorfor ansøger har genereret et OS estimat baseret på en prædiktiv regressionsligning publiceret af Suci *et al.* 2018(4) på baggrund af en surrogatanalyse af 13 interferon studier og opdateret med data fra CA-184-029 (ipilimumab vs. placebo) og COMBI-AD (dabrafenib + trametinib vs. placebo) studierne. Studiet anvender hazard rationen for RFS til at estimere en hazard ratio for OS. Studiet konkluderede, at RFS kan anvendes som et surrogatmål for OS i studier, som undersøger adjuverende behandling af modermærkekræft. På baggrund af overstående regressionsligning estimerer ansøger OS for nivolumab til 18,9 måneder

Modellens estimerer er, i mangel af direkte head-to-head studier, estimeret gennem indirekte analyse. Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er forbundet med stor usikkerhed, da der er usikkerhed omkring estimererne pga. studieheterogenitet, herunder kriterier for stadieinddeling, selektionskriterier og bedømmelse af RFS. Amgros vurderer, at robustheden af ansøgers tilgang er meget begrænset, da overførbareheden af forholdet mellem HR for RFS og OS fra interferon behandling til nyere behandlingsregimer er diskutabel. Der findes således ikke evidens for, at ligningen er prædiktiv for sammenhængen mellem RFS og OS for nivolumab.

Amgros accepterer modeltilgangen i mangel på solide data, men mener dog at den er forbundet med meget stor usikkerhed.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er 5 år. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom behandlingstiden er maksimalt 12 måneder for adjuverende behandling.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for nivolumab, og efterfølgende behandlinger anvendt de anbefalede doser fra SPC'erne(5–9).

Behandlingslængden for nivolumab-armen og observation-armen er, som tidligere beskrevet, estimeret på baggrund af CheckMate-238(2) og CA184-029(3).

For efterfølgende behandling antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde for kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab er 7,3 måneder baseret på behandlingslængden for fremskredent mæmelkræft fundet i CheckMate-067 studiet(10). Behandlingslængden for pembrolizumab og kombinationsbehandling med dabrafenib + trametinib antages at svare til behandlingslængden for monoterapi nivolumab på 12,7 måneder fundet i CheckMate-067(10). Ansøger har anvendt denne tilgang pga. manglende adgang til gennemsnitlige estimer for pembrolizumab og dabrafenib + trametinib. For temozolomid antages behandlingslængden at være 3,55 måneder baseret på medianbehandlingslængden fra Middleton *et al.* 2000(11). Fordelingen af efterfølgende behandling er illustreret i nedenstående tabel:

Tabel 1: Fordeling af efterfølgende behandling efter nivolumab og observation, %

Efterfølgende behandling	Nivolumab	Observation	Kilde
Ipilimumab + nivolumab	21%	50%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Pembrolizumab	18%	25%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Dabrafenib + Trametinib	56%	20%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter
Temozolomid	5%	5%	CheckMate-238(2) og kliniske eksperter

Ansøger antager, at patienter der oplever tilbagefald kan blive genbehandlet med et lægemiddel med samme virkningsmekanisme, som det de modtog i den adjuverende behandling.

Tabel 2 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris (kr.)	Kilde
Nivolumab	40 mg/4 ml hætteglas	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk (Opdivo)
Ipilimumab	5 mg/ml 40 ml hætteglas	1 stk.	113.297,46	Medicinpriser.dk (Yervoy®)
Pembrolizumab	25 mg/ml 4 ml hætteglas	1 stk.	24.936,60	Medicinpriser.dk (Keytruda®)
Dabrafenib	50 mg kapsler	120 stk.	36.926,17	Medicinpriser.dk (Tafinlar "Orifarm")
Trametinib	0,5 mg tabletter	30 stk.	11.797,73	Medicinpriser.dk (Mekinist "Orifarm")
Temozolomid	5 mg kapsler	5 stk.	32,00	Medicinpriser.dk (Temozolomide "Accord")

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Ansøger har estimeret ressourceforbrug og enhedsomkostninger knyttet til administration af lægemidlerne ved at anvende DRG- og DAGS-takster. Omkostningerne til administration af lægemidlerne og observation er estimeret på baggrund SPC'er og input fra danske kliniske eksperter.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af grad ≥ 3 , som finder sted hos ≥ 1 % af patienterne i Check-Mate-238(2) og CA184-029 studiet(3). Ansøger har med hjælp fra kliniske eksperter estimeret hvor ofte bivirkningen resulterer i en indlæggelse på sygehuset. Enhedsomkostningen for håndtering af bivirkningerne har ansøger baseret på DRG- og DAGS-takster.

Tabel 3: Frekvens af bivirkninger

Bivirkning	Nivolumab	Observation	% som kræver indlæggelse
Diarre	1,5%	0,4%	10%
Udslæt	1,1%	0%	0%
ALAT-forhøjelse	1,1%	0%	0%

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at det inkrementelle tidsforbrug ved nivolumab er 60 minutter per infusion baseret på SPC'et(9). Tidsforbruget er værdisat til 180 kr. per time.

Ansøger antager, at der er forskel i antallet af besøg på afdelingen mellem de sammenlignede regimer, og patientomkostninger knyttet til behandling med nivolumab og transport er derfor inkluderet i analysen.

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Amgros vurderer at ansøgers estimater for lægemiddelpriser og behandlingslængde for adjuverende nivolumab behandling er tilstrækkeligt begrundet.

Modellen antager, at patienter som oplever tilbagefald, modtager efterfølgende behandling i tilsvarende varighed som ved førstelinjebehandling af fremskredet eller metastatisk malignt modermærkekræft. Dette er ikke underbygget af kliniske data og har stor betydning for resultatet af ansøgers analyse. Amgros vurderer at tilgangen er tvivlsom og resulterer i bias til ansøgers fordel.

Ansøgers antagelser omkring behandlingslængderne for pembrolizumab og kombinationen af dabrafenib er tilsvarende behandlingslængden for nivolumab i CheckMate-067(10) vurderes som en konservativ tilgang.

Øvrige omkostninger

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser omkring øvrige omkostninger virker rimelige.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet to følsomhedsanalyser for behandlingslængden af efterfølgende behandling. Ændringerne er følgende:

- Behandlingslængdeestimer fra en NICE evaluering(12) af kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab, som inkluderer extrapolation af tid til diskontinuering (TTD). Overordnet er behandlingslængderne kortere end i hovedanalysen.
- Behandlingslængdeestimer fra CheckMate-238 studiets 18 måneders follow-up. Overordnet er behandlingslængderne væsentligt kortere end i hovedanalysen, grundet data-cut på 18 måneder.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at de to følsomhedsanalyser er relevante.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab sammenlignet med observation på ca. 220.000 kr.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4.

Tabel 4: Resultat af ansøgers hovedanalyse, kr., diskonterede tal, AIP.

		Nivolumab	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	Adjuverende	447.542	0	447.542
	Efterfølgende behandling	172.141	423.917	-251.776
Sygehusomkostninger*		57.853	38.565	19.288
Patientomkostninger		6.167	823	5.343
Totale meromkostninger		683.704	463.305	220.398

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab sammenlignet med observation på ca. 490.000 kr. Meromkostninger skyldes primært prisen på nivolumab.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Resultat af Amgros' hovedanalyse, kr., diskonterede tal, AIP.

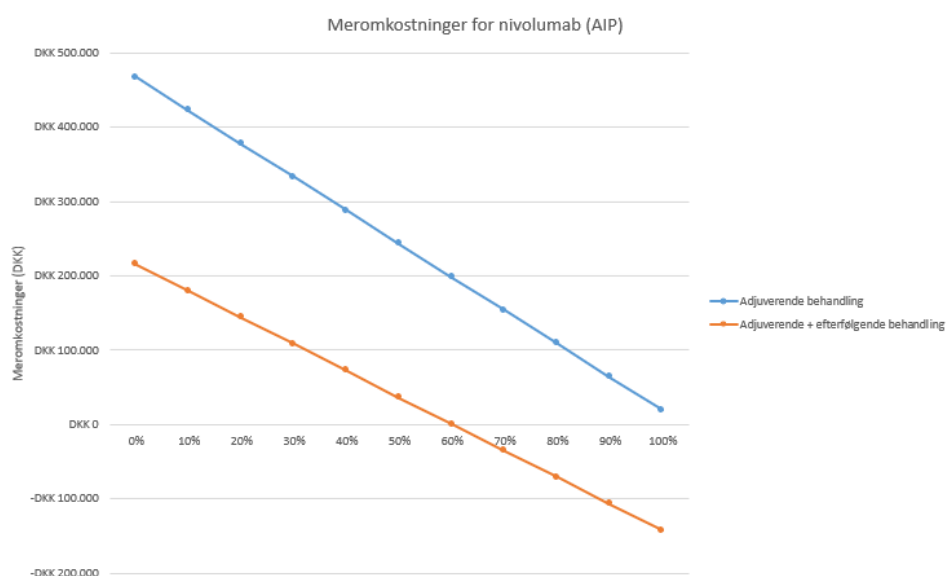
	Nivolumab	Observation	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	447.542	0	447.542
Sygehusomkostninger*	55.574	21.122	34.452
Patientomkostninger	6.167	823	5.343
Totale meromkostninger	509.284	21.945	487.338

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på nivolumab har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 1: Gennemsnitlig meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)



3.2.3 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i antagelser omkring behandlingsslængderne i hovedanalysen. Følgende følsomhedsanalyser er inkluderet:

Amgros har illustreret resultaterne i tabel 6.

Tabel 6 Ansøgers følsomhedsanalyser, kr., diskonterede tal, AIP.

Følsomhedsanalyser	Meromkostninger
Ansøgers hovedanalyse	220.398
Behandlingslængde baseret på NICE evaluering	289.156
Behandlingslængde baseret på CheckMate-238 18 måneders follow-up	409.912

3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger, da ændringer i behandlingsslængden af efterfølgende behandlingsregimer har stor betydning for meromkostningerne for nivolumab.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at nivolumab vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Nivolumab bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Nivolumab bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet angiver i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft at 234 patienter i 2016 blev diagnosticeret med resektabel stadie III og 31 patienter med resektabel IV modermærkekræft. Ansøger har gennem interview med kliniske eksperter opsplittet stadie III patienterne på subkategorier, illustreret i tabel 7. Opsplitningen skyldes de kliniske eksperters vurdering af risikoen for tilbagefald er relativt lavere i stadie IIIA patienter end stadie IIIB og IIIC. De kliniske eksperter estimerer at ca. 40% af stadie IIIa vil blive behandlet med adjuverende behandling.

Tabel 7: Ansøgers estimat af antal nye patienter per subkategori per år.

	Stadie IIIA	Stadie IIIB	Stadie IIIC	Stadie IV
Antal patienter	146	64	24	31

Ansøger antager at 9 ud 10 resecerede patienter vil blive taget i betragtning til adjuverende behandling, baseret på interview med kliniske eksperter. Alt i alt estimerer ansøger at 163 patienter årligt kandiderer til adjuverende behandling med nivolumab. Ansøger antager, at 80 % af de kandiderende patienter vil modtage adjuverende nivolumab behandling, hvis nivolumab anbefales som standardbehandling og 0 % af patienterne vil modtage nivolumab, hvis nivolumab ikke anbefales som standardbehandling. I det første år (resten af 2018) antager ansøger, at kun 22 patienter behandles med nivolumab grundet gradvis optag og årets to resterende måneders salg.

Tabel 8: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab	22	130	130	130	130	0	0	0	0	0
Observation	141	33	33	33	33	163	163	163	163	163

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer at ansøgers estimer virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 37 mio. kr. per år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. kr., ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	61,6	92,4	92,4	92,4	92,4
Anbefales ikke	55,5	55,5	55,5	55,5	55,5
Totale budgetkonsekvenser	6,1	36,9	36,9	36,9	36,9

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse antagelser omkring efterfølgende behandling medfører en betragtelig risiko for at budgetkonsekvenserne bliver betydeligt underestimerede. Amgros udarbejder derfor en ny analyse som ekskluderer omkostningerne til efterfølgende behandling.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 62,8 mio. kr. per år. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. kr., ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	13,9	66,2	66,2	66,2	66,2
Anbefales ikke	3,4	3,4	3,4	3,4	3,4
Totale budgetkonsekvenser	10,5	62,8	62,8	62,8	62,8

5 DISKUSSION

Amgros vurderer, at behandling med nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med observation.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på nivolumab og behandlingsslængde af efterfølgende regimer. Meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingsslængden af efterfølgende regimer og prisen på nivolumab. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

Overordnet estimerer Amgros, at nivolumab er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med observation, når man udelukkende sammenligner omkostningerne til adjuverende behandling. Inkluderes omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, estimerer ansøger, at nivolumab er forbundet med store besparelser i efterfølgende behandling. Denne besparelse skyldes delvist behandlingsslængden af efterfølgende behandling samt forskellen i behandlingsmix mellem de to sammenlignede alternativer. Ansøger antager således at prognosen for efterfølgende behandling er lige god som for førstelinjebehandling af fremskreden eller metastatisk malign modermærkekræft. Derudover antager ansøger, at prognosen er ens uanset hvilke lægemidler man behandler med i efterfølgende behandling. Amgros mener begge antagelser er meget tvivlsomme.

En stor begrænsning ved det kliniske datagrundlag, som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at det ikke belyser behandlingsslængde af efterfølgende regimer. Amgros vurderer, at det er meget usikkert hvorvidt der opnås valide estimater for meromkostningerne for adjuverende og efterfølgende behandling.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/9354/protokol-for-vurdering-af-den-kliniske-merværdi-af-nivolumab-til-adjuverende-behandling-af-modermærkekræft-v-11.pdf>
2. 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 [Internet]. 2017;NEJMoa1709030. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
3. 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 [Internet]. 2016;375(19):1845–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611299>
4. Suci 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. 2018;110:87–96.
5. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Yervoy. 2017;1–39. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_da-0.pdf
6. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Temodal. 2017;1–39. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/temodal-epar-product-information_da.pdf
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Mekinist. 2017;1–39.
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Keytruda. 2017;1–39. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
9. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé - Opdivo. 2017;1–39. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_da.pdf
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med [Internet]. 2015;373(1):23–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504030>
11. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized Phase III Study of Temozolomide Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic Malignant Melanoma. J Clin Oncol [Internet]. 2000;18(1):158–158. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2000.18.1.158>
12. NICE. Nivolumab in combination with ipilimumab for treating advanced melanoma | Guidance and guidelines | NICE. 2016 [cited 2018 Oct 9]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta400/resources>

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø
Att.: Jette Østergaard Rathe
Sendt via e-mail til jor@medicinraadet.dk

Virum, 17. oktober 2018

Høringssvar til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab (Opdivo®) til adjuverende behandling af komplet resektet modermærkekræft stadium III og IV.

Bristol-Myers Squibb (BMS) takker for muligheden for at indsende høringssvar i relation til Medicinrådets vurderingsrapport af 10. oktober 2018 af den kliniske merværdi for nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft.

BMS tager den endelige merværdikategori, "lille", og herunder rådets nedgradering af fagudvalgets vurderede merværdikategori, "vigtig", til efterretning. BMS bemærker dog, at rådets argumenter for nedgradering, manglende overlevelseshdata og risikoen for endokrinologiske bivirkninger, allerede var eksplicit inddraget i fagudvalgets overvejelser jf. side 12 og 15 i vurderingsrapporten.

Derudover noterer BMS blot, at den under punkt 7 (Andre overvejelser) beskrevne dosering for metastaserende modermærkekræft *ikke* er i fuld overensstemmelse med det gældende produktresumé for nivolumab (vedlagt som bilag og tilgængeligt på EMAs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_da.pdf), sektion 4.2.

Med venlig hilsen,

Morten Størting Hedegaard, ph.d.
Market Access Lead

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</i> (System til vurdering af evidens)
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, (skildvagtslymfeknuder/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 (sår dannelse) 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 effektestimatet.
- 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 effektestimater, 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 reseceret 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-IIIC, 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 effekttestimatet.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet resekeret modermærkekræft¹ 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,

¹ 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 ≥ 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]

		Nivolumab (n = 453) CheckMate 238	Placebo (n = 476) EORTC 18071/CA184029
Modermærkekræft baselinekarakteristika	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)
Stratifikationsfaktorer for randomisering	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)
	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		Oplyst for begge arme i studiet
	Nordamerika	126 (27,8)	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 resekeret modernærkekræft² 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 modernærkekræft 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.

² 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	RR = 0,95 [0,74;1,22]
	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 resultatafsnittet, 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 resultatafsnittet, 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 ≥ 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 evidenskvalitet), tabel 5.

Tabel 5. Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Uønskede hændelser grad 3-4 (AE's)	Kritisk	Ingen	Lav
Behandlingsophør som følge af uønskede hændelser (AE's)	Kritisk	Ingen	Lav
Samlet vurdering		Ingen	Lav

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 resekeret 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 resultatafsnittet, 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 resekeret 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 resekeret modernærkekræft 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	Ikkedokumenterbar	Meget lav
DMFS	Vigtig	Vigtig	Meget lav
Samlet vurdering		Vigtig	Meget lav

Fagudvalget har kendskab til et studie, der undersøger korrelationen mellem RFS og OS ved adjuverende behandling af modernærkekræft. Det er en metaanalyse (udført på studier vedr. adjuverende behandling af modernærkekræft 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 har 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 modernærkekræft 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 Medicinrådet 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 Medicinrådet 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 modernærkekræft stadium III og IV giver en:

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

- **Lille klinisk merværdi** til patienter med komplet reseceret modernærkekræft 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. Suci 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 modernmærkekræft

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

Formand	Indstillet af
Marco Donia <i>Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
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 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: 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	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. 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> 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>
1.0	10.10.2018	-

14 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

14.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias – CheckMate 238	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Stratificeret randomisering. Stratificeret efter sygdomsstadie (IIIA-IV), metastasestatus, PD-L1-ekspression samt region.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	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)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Lav risiko for bias</u>	

Risk of bias – EORTC 18071/CA184029	Vurdering	Begrundelse
Random sequence generation (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Stratificeret randomisering Stratificeret efter Sygdomsstadie (IIIA-IIIC $\geq$ 4 lymfeknuder) og efter region.
Allocation concealment (selection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	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)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Både patienter og personale var blindede.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Study management team og studiets statistikere var blindede.
Incomplete outcome data (attrition bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	Alle effektmål blev analyseret i “intention-to-treat-population” og på prædefineret subgruppeniveau.
Selective reporting (reporting bias)	• <u>Lav risiko for bias</u>	De effektmål, der beskrives i metodeafsnittet, er rapporteret i studiet.
Other bias	• <u>Lav risiko for bias</u>	

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

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)		
Overlevelse												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^f	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 ^a	very serious ^{b,d}	not serious	none	284/453 (62,7 %)	208/476 (43,7 %)	HR 0,50 (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 ^a	serious ^b	not serious	none	115/452 (25,4 %)	124/474 (26,2 %)	RR 0,95 (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 ^a	serious ^b	not serious	none	44/452 (9,7 %)	22/474 (4,6 %)	RR 2,62 (1,57 to 4,38)	7,53 %-point (2,64;15,71)	⊕⊕○○ LOW	Kritisk
Helbredsrelateret livskvalitet												
2	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^f	none	Narrativ syntese			⊕○○○ VERY LOW	Vigtig	
Distant Metastasis Free Survival												

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)		
2	randomised trials	not serious	serious ^a	very serious ^{b,d}	not serious	none	319/453 (70,4 %)	185/476 (38,9 %)	HR 0,58 (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

- a. Data for nivolumab kommer kun fra ét studie
- b. En indirekte sammenligning mellem nivolumab og placebo
- c. Ingen numeriske tal er oplyst
- d. 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
- e. Konfidensintervallet krydser den kliniske beslutningsgrænse
- f. Nedgraderes pga. manglende datagrundlag

Application for the assessment of clinically added value of nivolumab (Opdivo®) for the adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection

Contents

1. Basic information.....	4
2. Abbreviations.....	6
3. Summary.....	7
4. Literature search.....	8
4.1 Databases and search strategy.....	8
4.2 Relevant studies	13
4.3 Main characteristics of included studies	14
4.3.1 Study characteristics.....	14
5. Clinical question - What is the added clinical value of adjuvant treatment with nivolumab in patients with completely resected stage III or IV melanoma?	21
5.1 Presentation of relevant studies	21
5.2 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging of melanoma – 7 th & 8 th edition.....	23
5.3 Reclassification of disease staging according to the new AJCC 8 th edition	24
5.4 The surrogacy relationship between RFS and OS.....	25
5.5 Results per study	26
5.5.1 CheckMate 238.....	26
5.5.2 CA184029.....	29
5.6 Comparative analyses.....	32
5.6.1 Derivation of endpoints.....	32
5.6.2 Bucher indirect comparison	32
5.7 Critical outcomes.....	34
5.7.1 Overall survival (OS)	34
5.7.2 Recurrence Free Survival (RFS).....	34
5.7.3 Adverse events (AEs)	39
5.8 Important outcomes.....	43
5.8.1 Health related quality of life (HRQoL)	43
5.8.2 Distant Metastasis Free Survival (DMFS).....	45
6. Conclusion	48
7. References.....	49
8. Appendix.....	51

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1. Basic information

Table 1: Contact information

Name	Lone Jakobsen Spiegelhauer
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access & Negotiation
Phone	+45 30655565
E-mail	Lone.jakobsen@bms.com
Name	Signe Thybo
Title	HTA Manager Nordics, Nordic HEOR
Area of responsibility	Health Economics
Phone	+45 53837538
E-mail	signe.thybo@bms.com

Table 2: Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Opdivo®
Generic name	Nivolumab
Marketing authorization holder in Denmark	BRISTOL-MYERS SQUIBB DENMARK. AFFILIATE OF BRISTOL-MYERS SQUIBB AB. SVERIGE.
ATC code	L01XC17
Pharmacotherapeutic group	Monoclonal antibodies
Active substance(s)	Nivolumab
Pharmaceutical form(s)	Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)
Mechanism of action	Nivolumab is a highly specific Programmed Death protein-1 (PD-1) immune checkpoint inhibitor. The PD-1 receptor is a key regulator of T cell activity that has been shown to control tumor-specific inhibition of T cell responses to tumors. Engagement of the PD-1 co-inhibitory receptor on activated T cells, through programmed death ligand-1 (PD-L1) and programmed death ligand-2 (PD-L2), results in inhibition of T-cell proliferation, survival, and cytokine secretion. Moreover, PD-1 blockade increases the frequency of memory T cells in patients with a response to therapy.
Dosage regimen	Nivolumab 3 mg/kg is administered as a 60 minutes intravenous infusion every 2nd week for a maximum of 12 months treatment.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Opdivo® as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.
Other approved therapeutic indications	Melanoma Opdivo® as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.

	Relative to nivolumab monotherapy, an increase in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for the combination of nivolumab with ipilimumab is established only in patients with low tumor PD-L1 expression. <u>Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</u> Opdivo® as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after prior chemotherapy in adults. <u>Renal Cell Carcinoma (RCC)</u> Opdivo® as monotherapy is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma after prior therapy in adults. <u>Classical Hodgkin lymphoma (cHL)</u> Opdivo® as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin. <u>Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN)</u> Opdivo® as monotherapy is indicated for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck in adults progressing on or after platinum-based therapy. <u>Urothelial Carcinoma</u> Opdivo® as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Vial sizes and concentration: 4ml; 10mg/ml nivolumab 10ml; 10mg/ml nivolumab 24ml; 10mg/ml nivolumab Packaging size: 1 vial
Orphan drug designation	No

2. Abbreviations

Table 3 Abbreviations

Abbreviation	Description of abbreviation
AAI	Average score reported After Induction
ADI	Average score reported During Induction
Aes	Adverse Events
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARR	Absolute Risk Reduction
ASCT	Autologous Stem Cell Transplant
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BMS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	Proto-oncogene B-Raf
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CLND	Complete Lymph Node Dissections
CNS	Central Nervous System
CTC	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
DBL	Database Lock
DMC	Danish Medicines Council
DMFS	Distant Metastasis Free Survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Reports
EQ-5D	EuroQol five dimensions
EQ-5D-3L5	EuroQol five dimensions, three levels, five items (EQ-5D-3L5) is
FDA	Food and Drug Administration
INF	Interferon
IRC	Independent Review Committee
ITC	Indirect Treatment Comparison
LPLV	Last Patient Last Visit
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEK	Mitogen-activated protein kinase enzymes
MSLT-2	Melanoma Sentinel Lymph node Trial-2
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
OS	Overall Survival
PD-1	Programmed Death 1
PICO	Patient Intervention Comparator and Outcome
PRO	Patient Reported Outcomes
RCC	Renal Cell Carcinoma
RFS	Recurrence Free Survival
RTC	Randomised Control Trial
SCCHN	Squamous Cell Cancer of the Head and Neck
SLR	Systematic Literature Review
SOC	Standard Of Care
VAS	Visual Analogue Scale

3. Summary

The risk of recurrence from completely resected stage III melanoma is high but varies with substage. Recent data show that nivolumab either alone or in combination with ipilimumab provides a 3 year overall survival (OS) of 52% or 58% respectively in metastatic melanoma. A cardinal question is therefore: Can efficacious metastatic melanoma treatment be used in the adjuvant setting, with a primary objective of minimizing the recurrence rate into the prognostically challenging stage IV metastatic disease?

The European Medicines Agency (EMA) approved nivolumab on July 30th 2018 with the indication: “OPDIVO as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.”

Overall, the results from the current application support nivolumab as standard of care (SOC) for patients with completely resected stage III and IV melanoma:

OS:

- Per protocol, a formal interim OS analysis of CheckMate 238 will take place at a minimum follow-up of 3 years. The final OS analysis will be performed 4 years after last patient randomisation and is expected to be published end 2020.

2-year RFS rate:

- The indirect treatment comparison (ITC) shows a statistical significant and clinical relevant improvement in recurrence free survival (RFS) when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.50** (95% CI 0.39, 0.65).
- Absolute Risk Reduction (ARR): A **22.29%-points** difference for nivolumab vs. placebo at 24 months can be considered highly relevant (defined clinically minimal difference of 10%-points).

Adverse Events:

- Grade 3-4: The ITC showed a similar risk of getting a grade 3-4 AE, when comparing nivolumab vs. placebo, **RR= 0.95** (95% CI 0.74, 1.22). An ARR difference of **1.20%-points** indicates a similar AE rate between nivolumab and placebo (acceptable clinical difference: 30%-points).
- Discontinuation rate: The ITC showed a **RR = 2.62** (95% CI 1.57, 4.38) indicating that the discontinuation rate is twice as high for patients receiving nivolumab compared to the patients receiving placebo. The ARR is **7.53%-points** (acceptable clinical difference of 15%-points).

HRQoL:

- No clinically relevant deterioration from baseline in Health Related Quality of Life (HRQoL) for nivolumab was found at any time point in CheckMate 238. For a disease free patient population, this is a clinically meaningful result.

2-year DMFS rate:

- The ITC shows a statistical significant and clinical relevant improvement in Distant Metastasis Free Survival (DMFS) when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.58** (95% CI 0.42, 0.79) at 24 months.
- ARR: A **16.24%-points** difference at 24 months can be considered highly clinically relevant (defined minimal difference: 7%-points).

4. Literature search

4.1 Databases and search strategy

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify relevant publications to answer the clinical question of the added value of adjuvant treatment with nivolumab in patients with completely resected melanoma stage III and IV. The SLR was performed using the search terms provided in the Danish Medicines Council (DMC) protocol. The search was performed on the 5th of July 2018 on CENTRAL (via Cochrane library) and Medline (via PubMed). The search terms and results from the search conducted are presented in Table 4 and Table 5. The screening and exclusion phase of the literature search was determined based on dialogue with the DMC, July 2018.

Table 4: Results from systematic search on CENTRAL (via Cochrane library) 5th of July 2018

#	Search terms	No. of hits
1	'nivolumab':ab,ti or 'opdivo':ab,ti	759
2	MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees	23606
3	#1 or #2	24365
4	adjuvant melanoma	723
5	#3 AND #4	36
Filters:	Trials	34

Table 5: Results from systematic search on Medline (via PubMed) 5th of July 2018

#	Search terms	No. of hits
1	((("nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[tiab] OR "opdivo"[tiab]))	2318
2	"placebo"	195969
3	#1 OR #2	198255
4	adjuvant melanoma	6710
5	#4 AND #5	120
6	inprocess[Filter] OR clinical trial[Filter]	1524938
7	#5 AND #6	59

The inclusion and exclusion criteria that were applied to the identified records were based on the Patient Intervention Comparator and Outcome (PICO) framework. In addition, study design and publication type was added as criteria (Table 6).

Table 6: Inclusion / exclusion criteria for systematic search according to PICO and study design

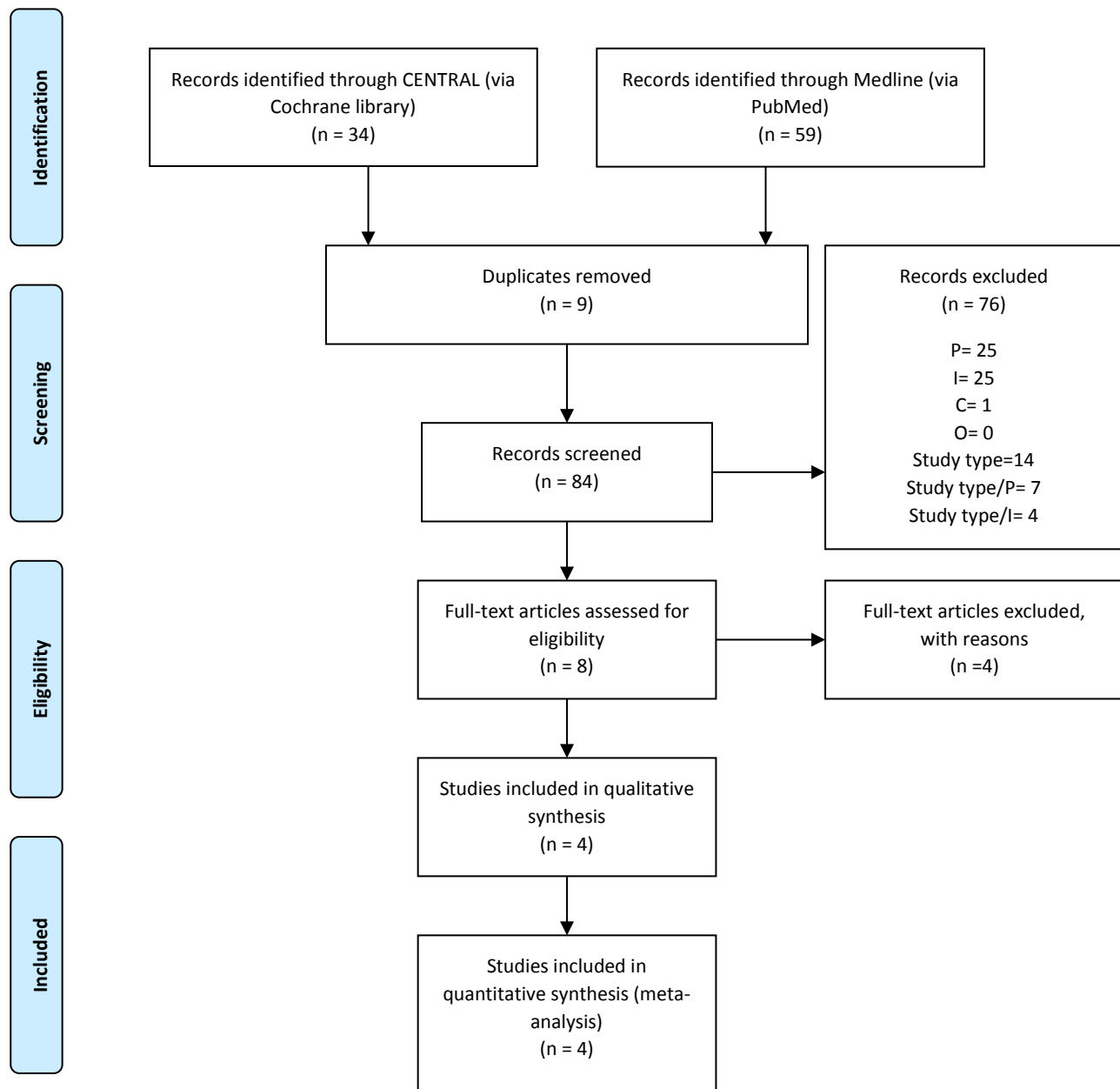
	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	• Stage III and IV melanoma • Adjuvant melanoma • A complete resection previously performed • Adults ≥ 18 years of age	• Non-advanced melanoma • Non-adjuvant melanoma • Resection not previously done • Aged < 18 years
Intervention	• Monotherapy treatment with nivolumab/Opdivo	• Any other intervention than stated in the inclusion or combination therapy
Comparator	• Placebo (observation) • Ipilimumab/Yervoy (for indirect comparison)	• Any other intervention than stated in the inclusion
Outcomes	Efficacy outcomes • Recurrence Free Survival • Overall Survival • Distant Metastasis Free Survival • Quality of Life Safety outcomes • Adverse Events • Severe Adverse Events • Discontinuation rate	• No reporting of at least one of the critical or important outcomes
Trial design/ publication type	• Randomised control trials • Phase 2 studies only considered when no phase 3 studies are available • Conference abstract, posters and presentations only for published phase 2 and III studies that were identified in the current search results	• Non-RCTs • Single-arm trials • Case reports • Editorials & opinion pieces • Reviews • Conference abstracts, posters and presentations

In total 93 records were identified, 34 records through Cochrane and 59 records through MEDLINE. After duplicates were removed (n=9), 84 records were left to be screened. Two investigators independently screened the records for inclusion by title or abstract according to the PICO criteria and study design according to Table 6 above.

In addition to the PICO, publications were included in the first screening phase if they reported an intervention different from nivolumab. The first screening resulted in 76 excluded publications. Eight publications were included for a more rigorous second screening of the full texts, to assess any data of interest according to PICO and study design. In the second screening phase four publications were identified to be relevant and four publications were excluded.

A PRISMA diagram visualising the publication selection process is presented below in Figure 1.

Figure 1: PRISMA 2009 Flow Diagram of CENTRAL (via Cochrane library) and Medline (via PubMed)



In the second screening phase, three full texts publications that did not include ipilimumab were excluded [1-3] and one was excluded because of study type [4].

Of the additionally four remaining publications, one publication was included from the pivotal phase 3 randomised control trial (RTC), CheckMate 238 [5], that compared nivolumab with ipilimumab and three publications were included based on the RTC CA184029 [6-8] that compared ipilimumab with placebo. These publications were needed since they included ipilimumab for making an indirect treatment comparison (ITC) of nivolumab with placebo (see further the included and excluded articles with rationale in Table 7).

The four publications from CheckMate 238 and CA184029 form the basis for this application, including the ITC comparing nivolumab with observation (placebo).

Table 7: Full text records assessed for eligibility from systematic search

No	Author, year	Title	Trial type (and phase)	Treatment and comparator	Study / Trial name	Included / excluded	Reasons
1	Ascierto et al., 2015 [4]	Immunotherapies and novel combinations: the focus of advances in the treatment of melanoma	N/A	N/A	N/A	Excluded	Excluded because of study type (review) and population (metastatic melanoma)
2	Coens et al., 2017 [6]	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	Ipilimumab vs placebo	Phase 3 double-blind, randomised	NCT00636168/CA184029	Included	Includes ipilimumab – the comparator in common – relevant for the indirect treatment comparison
3	Eggermont et al., 2015 [8]	Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial	Ipilimumab vs placebo	Phase 3 double-blind, randomised	NCT00636168/CA184029	Included	Includes ipilimumab – the comparator in common – relevant for the indirect treatment comparison
4	Eggermont, 2016 [7]	Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy	Ipilimumab vs placebo	Phase 3 double-blind, randomised,	NCT00636168/CA184029	Included	Includes ipilimumab – the comparator in common – relevant for the indirect treatment comparison
5	Eggermont et al., 2018 [1]	Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma	Pembrolizumab vs placebo	Phase 3 double-blind, randomised	NCT02362594/MK-3475-054/KEYNOTE-054	Excluded	Do not include ipilimumab, the comparator in common, which is needed for the indirect comparison
6	Long et al., 2017 [2]	Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma	Dabrafenib plus trametinib vs placebo	Phase 3 trial, double-blind, randomised	NCT01682083/COMBI-AD	Excluded	Do not include ipilimumab, the comparator in common, which is needed for the indirect comparison

7	Maio et al, 2018 [3]	Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial	Vemurafenib vs placebo	Phase 3 trial, double-blind, randomized	NCT01667419/BRIM8	Excluded	Do not include ipilimumab, the comparator in common, which is needed for the indirect comparison
8	Weber et al., 2017 [5]	Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma	Nivolumab vs ipilimumab	Phase 3 trial, double-blind, randomized	NCT02388906C A209238/CheckMate 238	Included	The pivotal trial for nivolumab within this indication and include the right population, the right intervention, outcomes and study design and the comparator in common.

4.2 Relevant studies

The four publications from CheckMate 238 and CA184029 [5-8] form the basis of this application, including the ITC comparing nivolumab with observation (placebo). In addition the European Public Assessment Report (EPAR) [9] is included as a reference for CheckMate 238 to secure the maximum length of follow-up as requested by the protocol .

Table 8: Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected stage III or IV melanoma, Weber et al., New England Journal of Medicine, 2017 [5] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Procedure No. MEA/H/C/003985/II/0041, European Medicines Agency, 2018 [9]	CheckMate 238/ CA209238	NCT02388906	Start date: 12-March-2015 End date: 26-November-2019
Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Eggermont et al., The Lancet Oncology, 2015 [8] Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy, Eggermont et al., New England Journal of Medicine, 2016 [7] 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, Coens et al., The Lancet Oncology, 2017 [6]	CA184029	NCT00636168	Start date: 14-March-2008 End date: 19-August 2014 (10/6 2008 to 1/8 2011)

4.3 Main characteristics of included studies

The main characteristics of two clinical trials included in the assessment are presented in Table 9 and Table 10 below. These studies are further described in section 5.

4.3.1 Study characteristics

Table 9: Study characteristics of CheckMate 238

Trial name	CA209238/CheckMate 238								
NCT number	NCT02388906								
Objective	To compare the efficacy as measured by RFS, provided by nivolumab versus ipilimumab in subjects with completely resected stage III B/C or stage IV NED (No Evidence of Disease) melanoma who are at high risk of recurrence.								
Publications – title, author, journal, year	Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected stage III or IV melanoma, Weber et al., New England Journal of Medicine, 2017[5]								
Study type and design	Double-blinded randomized phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 to either nivolumab or ipilimumab. No crossover was allowed. The investigators, patients and sponsor were blinded to treatment assignment.								
Follow-up time	Minimum follow-up time 24 months								
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria • At least 15 years of age • Completely surgically resected melanoma, resection performed within 12 weeks prior of randomization • Stage IIIB/C or Stage IV (according to AJCC 7th edition) before complete resection • No previous anti-cancer treatment • Performance status score of 0 and 1 Exclusion criteria • Ocular or uveal melanoma • History of auto-immune disease • Previous non-melanoma cancer without complete remission for more than 3 years • Systemic use of glucocorticoids • Previous systemic therapy for melanoma								
Intervention	Nivolumab 3 mg/kg every 2 weeks or ipilimumab 10 mg/kg every 3 weeks for four doses and then every 12 weeks, along with corresponding matching placebo. Treatment was administered for up to 1 year or until disease recurrence, a report of unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.								
Baseline characteristics	<table><tr><th>Characteristic</th><th>Nivolumab (N = 453)</th><th>Ipilimumab (N = 453)</th></tr><tr><td colspan="3"></td></tr></table>			Characteristic	Nivolumab (N = 453)	Ipilimumab (N = 453)			
Characteristic	Nivolumab (N = 453)	Ipilimumab (N = 453)							

	Sex — no. (%)		
	Male	258 (57.0)	269 (59.4)
	Median age (range) — yr	56 (19–83)	54 (18–86)
	Disease stage — no. (%)		
	IIIB	163 (36.0)	148 (32.7)
	IIIC	204 (45.0)	218 (48.1)
	IV	82 (18.1)	87 (19.2)
	Other or not reported	4 (1.0)	0
	Type of lymph node involvement in stage III — no./total no. (%)		
	Microscopic	125/369 (33.9)	134/366 (36.6)
	Macroscopic	219/369 (59.3)	214/366 (58.5)
	Not reported	25/369 (6.8)	18/366 (4.9)
	Tumor ulceration in stage III — no./total no. (%)		
	Yes	153/369 (41.5)	135/366 (36.9)
	No	201/369 (54.5)	216/366 (59.0)
	Not reported	15/369 (4.1)	15/366 (4.1)
	Metastasis status in stage IV — no./total 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)
	Tumor PD-L1 expression — no. (%)		
	<5%	275 (60.7)	286 (63.1)
	≥5%	152 (33.6)	154 (34.0)
	Could not be determined or not reported	26 (5.7)	13 (2.9)
	BRAF status — no. (%)		
	Mutation	187 (41.3)	194 (42.8)
	No mutation	197 (43.5)	214 (47.2)
	Not reported	69 (15.2)	45 (9.9)
	Note: Percentages may not total 100 because of rounding. PD-L1 denotes Programmed Death Ligand 1.		
Primary and secondary endpoints	Primary endpoints: - Recurrence Free Survival (RFS): time from randomization until first recurrence (local, regional or distant metastasis), new primary melanoma or death Secondary endpoints: - Overall Survival (OS) - Safety and tolerability - Recurrence Free Survival (RFS) by PD-L1 tumour expression - Health-related quality of life (HRQoL) Exploratory endpoints: - Distant metastasis free survival (DMFS)		
Method of analysis	The main analyses of the efficacy endpoints included all the patients who had undergone randomization, according to the intention-to-treat principle. Although 507 events of recurrence free survival were initially anticipated, the number was revised to 450 for the final analysis on the basis of the distribution of patients according to AJCC disease stage, a slower event rate, a higher cure		

	rate, and a higher rate of early withdrawal from the trial. Occurrence of 450 events would provide a power of 85% to detect a hazard ratio for disease recurrence or death of 0.75 (under the 0.83 cutoff for significance) with an overall two-sided type I error rate of 0.05. For analysis presented, 360 of the 450 events (80%) had occurred. The stopping boundary was derived on the basis of the 360 events with the use of a Lan–DeMets alpha spending function with O’Brien–Fleming boundaries. The critical hazard ratio was 0.78 with an adjusted alpha level of 0.0244 (two-sided). No adjustments for multiple inferences were used in the analysis except for the primary analysis of recurrence-free survival, which was adjusted for the interim analysis. Safety was assessed in patients who had received at least one dose of a trial drug in an analysis that included events that were reported between the receipt of the first dose and 30 days after the last dose of a trial drug. Time-to-event recurrence-free survival distributions were estimated using the Kaplan-Meier method. The medians of these distributions were presented with their 95% confidence interval (CI) based on the Brookmeyer and Crowley method.
Subgroup analyses	Pre-specified subgroup analyses of RFS according to tumor PD-L1 expression Subgroup analysis (forest plot) of disease recurrence or death are done in the following subgroups: - Age - Sex - Stage - Ulceration in stage III - Lymph node involvement in stage III - PD-L1 status (pre-specified) - BRAF status - Type of melanoma

Source: [5, 9]

Table 10: Study characteristics of CA184029

Trial name	CA184029
NCT number	NCT00636168
Objective	The purpose of the study is to determine if ipilimumab is effective in preventing or delaying recurrence and prolongs survival after complete resection of high risk stage III melanoma with adequate resection of lymph nodes.
Publications – title, author, journal, year	Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial, Eggermont et al., Lancet Oncology, 2015[8] Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. Eggermont et al., New England Journal of Medicine, 2016[7] 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, Coens et al., Lancet Oncology, 2017[6]
Study type and design	Double-blinded randomized ipilimumab-placebo phase 3 study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 to receive either ipilimumab at a dose of 10 mg per kilogram or placebo, using a stratified permuted block randomization scheme via an interactive response system. Randomization was stratified according to disease stage (stage IIIA vs. stage IIIB vs. stage IIIC with one, two, or three positive nodes vs. stage IIIC with four or more positive nodes) and geographic region (North America, Europe, or Australia). No crossover was allowed.
Follow-up time	Median follow-up of 5.3 years [7]
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: • Age ≥ 18 years • Histologically confirmed metastatic melanoma to lymph nodes only according to the AJCC 7th ed. 2009 (for stage III) Stage IIIA-IIIC with no in-transit metastasis • Completely excised melanoma with adequate surgical margins • Complete regional lymphadenectomy required within the 12 weeks before randomization Exclusion criteria: • Unknown primary, ocular, or mucosal melanoma • ECOG of more than 1 • Prior systemic therapy for melanoma • Auto-immune disease • A lactate dehydrogenase level of more than 2 times the upper limit of normal range
Intervention	Intravenous infusions of 10 mg/kg ipilimumab or placebo every 3 weeks for four doses, then every 3 months for up to a maximum of 3 years, or until disease recurrence or unacceptable toxicity.

	After the initial four doses (induction) of ipilimumab or placebo, additional therapy (maintenance) was added, consistent with previous studies of immunotherapy in adjuvant melanoma.		
Baseline characteristics	Patient characteristic	Ipilimumab group (n=475)	Placebo group (n=476)
	Sex		
	Male	296 (62%)	293 (62%)
	Age (years)	51 (20–84)	52 (18–78)
	<50 years	214 (45%)	211 (44%)
	51–<65 years	180 (38%)	178 (37%)
	≥65 years	81 (17%)	87 (18%)
	Stage*		
	Stage IIIA	98 (21%)	98 (21%)
	Stage IIIB	182 (38%)	182 (38%)
	Stage IIIC (1–3 LN+)	122 (26%)	121 (25%)
	Stage IIIC (≥4 LN+)	73 (15%)	75 (16%)
	AJCC 2002†		
	Stage IIIA	98 (21%)	88 (18%)
	Stage IIIB	213 (45%)	207 (43%)
	Stage IIIC (1–3 LN+)	69 (15%)	83 (17%)
	Stage IIIC (≥4 LN+)	95 (20%)	98 (21%)
	Lymph node involvement†		
	Microscopic	210 (44%)	193 (41%)
	Macroscopic	265 (56%)	283 (59%)
	Number of LN+ (pathological)†		
	1	217 (46%)	220 (46%)
	2–3	163 (34%)	158 (33%)
	≥4	95 (20%)	98 (21%)
	Ulceration†		
	No	257 (54%)	244 (51%)
	Yes	197 (41%)	203 (43%)
	Unknown	21 (4%)	29 (6%)
	Note: Data are n (%) or n (range). LN+=positive lymph nodes. *As provided at randomization. †As indicated on case report forms.		
Primary and secondary endpoints	Primary endpoints: • Recurrence Free Survival (RFS) as assessed by the Independent Review Committee (IRC) Secondary endpoints: • Distant metastasis free survival (DMFS) as assessed by IRC • Overall Survival • Adverse event profile • Health-related quality of life (assessed with EORTC QLQ-C30 instrument)		
Method of analysis	950 patients were planned to be randomly assigned. 512 RFS events were required to provide 90% power to detect an ipilimumab versus placebo HR of 0.75 (two-sided α of 0.05), corresponding to an increase from 58.3% to 66% in 1-year RFS and from 35.4% to 45.9% in 3-year RFS.		

	The Kaplan-Meier technique was used to obtain estimates of the RFS distributions, and the 95% CI of these estimates ($-1.96 \times \text{standard error [SE]}$, $1.96 \times \text{SE}$), where the SE was computed with the Greenwood formula. Medians presented with a 95% CI based on the Brookmeyer and Crowley method. RFS distributions of the treatment groups was compared with a log-rank test at a two-sided alpha level of 0.05, stratified by stage as indicated at randomization. The treatment HR for recurrence or death, and its 95% CI, was estimated with a Cox proportional hazards model, stratified by stage as indicated at randomization. Owing to an improvement in outcomes after recurrence, it was decided, by means of a protocol amendment, to perform final analyses for OS and DMFS at the same time. Given the 506 events of distant metastasis or death and 376 deaths at the clinical cutoff date (January 31, 2016), it was recomputed (with the use of a Lan-DeMets alpha spending function) that the final analyses of OS and DMFS be performed at two-sided alpha levels of 0.049 and 0.042, respectively, so the confidence interval for the hazard ratio of the group comparison regarding these endpoints was set at 95.1% and 95.8%, respectively; the statistical power was 75.8% and 89.4%, respectively. In order to preserve the alpha error, a hierarchical-testing approach would be applied after the analysis of the primary endpoint of RFS. OS was tested first, followed by DMFS. The main analysis of the efficacy endpoint was by intention to treat: all patients were deemed at risk of having a recurrence-free survival event until the respective event was reached; follow-up was not censored on purpose for patients who went off-protocol treatment because of, for example, protocol violation, toxicity, and treatment refusal. Forest plot analyses exploratory post-hoc subgroup analyses were used to investigate predictive importance of different factors on the treatment difference. For subgroup analysis, the estimated treatment hazard ratio was plotted along with its 99% CI. No adjustments for multiple endpoints were done. Safety profiles were assessed in patients who started treatment allocated by randomization, and no statistical inferences were done. The pre-specified primary HRQoL outcome was the GH/QoL scale of the EORTC QLQ-C30. All HRQoL analyses were performed according to the intention to treat. The scores for all HRQoL domains and items in the two arms at each assessment time-point were presented descriptively (mean, standard deviation, median, quartiles), and graphically displayed over time. Two summary scores were calculated per subject for each HRQoL scale: 1) the average score reported during induction (ADI; defined as the average of all outcomes received after the first day of the first induction treatment administration and on or before 21 days after the last day of actual induction treatment administration) and 2) the average score reported after induction (AAI; defined as the average of all outcomes received strictly after 21 days after the last day of actual induction treatment administration but no later than 750
--	--

	days afterwards). Non-parametric rank-order tests at 2-sided significance level of 5% were used to test for statistically significant differences between the treatment arms for the ADI and AAI.
Subgroup analyses	Forest plot analyses and exploratory post-hoc subgroup analyses of RFS as assessed by IRC. Also Forest plots for overall survival was done. The following subgroups were included in the analysis: - AJCC staging - Number of lymph nodes - Type of lymph node involvement - Ulceration status of primary tumor - Type of lymph node involvement and ulceration status of primary tumor The trial was not powered to provide robust subgroup analysis

Source: [6-8]

5. Clinical question - What is the added clinical value of adjuvant treatment with nivolumab in patients with completely resected stage III or IV melanoma?

5.1 Presentation of relevant studies

Patients resected for stage III/IV melanoma have a high risk for recurrence of disease after surgery [10]. Adjuvant treatment with pegylated interferon (IFN) has previously been used for a highly selected patient group with ulcerated melanomas and microscopic sentinel node (SN) metastasis, but is no longer commercially available for use. No adjuvant treatment is therefore offered to completely resected stage III/IV melanoma patients in Denmark, and observation can be considered as current SOC.

The European Medicines Agency (EMA) approval of adjuvant nivolumab was based on the phase 3 trial CheckMate 238, where nivolumab is compared to ipilimumab – a documented active comparator in contrast to placebo [6-8]. For the purpose of evaluation in the Danish Medicine Council, an ITC between nivolumab and placebo was produced based on the direct comparisons between nivolumab and ipilimumab in CheckMate 238 and ipilimumab vs. placebo in the CA184029 trial as identified in the literature search.

The population of CheckMate 238 include American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th ed. stage IIIB-C and IV patients with no evidence of disease, and CA184029 includes stage IIIA–C patients. Both trial populations consisted of adults (≥ 18 years) with completely resected tumors. BRAF V600E status was collected in the CheckMate 238 trial, but only intermittently in the CA184029 trial.

Ipilimumab, a fully human, IgG1 monoclonal antibody that blocks cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), is approved for the treatment of metastatic melanoma in the EU but not for the adjuvant treatment of melanoma. In the US, ipilimumab for adjuvant treatment was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2015 based on a clinical trial EORTC 18071 (CA184029) that showed positive efficacy data (OS, RFS and DMFS) based on the 10 mg/kg schedule in patients with Stage III disease.

CA184029 is a two-armed, randomized, double-blind, phase 3 study. The study assessed ipilimumab as adjuvant therapy for patients with completely resected stage III melanoma at high risk of recurrence. Efficacy was measured by RFS (primary endpoint) as well as OS and DMFS (secondary endpoints), provided by ipilimumab (10 mg/kg) versus placebo [7].

In CA184029, for stage III melanoma patients (IIIA 20%, IIIB 44% and IIIC 36%), the RFS was significantly better with ipilimumab compared to placebo (five-year RFS 40.8 versus 30.3 percent, HR 0.76, 95% CI 0.64-0.89) and the median RFS for ipilimumab was 27.6 months (95% CI 19.3-37.2) versus 17.1 months (95% CI 13.6-21.6) for placebo [7, 8]. OS was also significantly better with ipilimumab compared with placebo (five-year overall survival 65.4 versus 54.4 percent, HR 0.72, 95% CI 0.58-0.88, $p = 0.001$) as was DMFS (five-year DMFS 48.3 versus 38.9 percent, HR 0.76, 95% CI 0.64-0.92). This benefit was seen despite the use of various systemic therapies in patients who subsequently developed recurrent disease.

The minimally clinical relevant differences for an active adjuvant melanoma treatment compared to observation (placebo) are defined in the DMC protocol. For the efficacy measures, an OS rate difference at 5 year of 5% point is considered relevant. For RFS and DMFS rates at 3 years, the relevant differences are 10% and 7%, respectively. Based on the latest **5.3 year follow-up** read out from CA184029, the OS rate difference at 5 year between ipilimumab and placebo is 10% point. The difference in RFS rate at 3 years is 11.7 % point (10.5% point at 5 years) and for DMFS at 3 years the difference is 9.4% point. All differences in efficacy

measures are not only in favor of ipilimumab compared to placebo, but also exceed the minimal clinical relevant difference in the Danish Medicines Council protocol.

The clinically relevant efficacy of ipilimumab serves as a valid benchmark for nivolumab in both metastatic and adjuvant melanoma. As the first checkpoint inhibitor in metastatic melanoma, ipilimumab almost doubled the adjuvant 1 year overall survival (OS) from around 25% in the benchmark 2008 meta-analysis by Korn et al. [11] to approximately 45%. Programmed Death 1 (PD-1) checkpoint blockade with nivolumab improved OS even more with >70% of metastatic melanoma patients still being alive, one year after treatment initiation. Among patients with metastatic melanoma, significantly longer overall survival occurred with nivolumab compared to ipilimumab [12] and a core conclusion is, that the added benefit of nivolumab is demonstrated when compared to an already efficacious ipilimumab. This scenario is repeated in adjuvant melanoma and in the CheckMate 238 trial.

Based on the significant adjuvant efficacy of ipilimumab compared to placebo in the CA184029 trial mentioned above, ipilimumab – although not approved for adjuvant treatment of melanoma in the EU – was used as the comparator for the later CheckMate 238 study. Ipilimumab as study comparator was the best available, evidence-based treatment at the time.

CheckMate 238 is a two-armed, randomized, double-blind phase 3 study. The purpose of the study was to compare the efficacy of nivolumab versus ipilimumab in subjects with completely resected stage III B/C or stage IV (no evidence of disease) melanoma who are at high risk for recurrence. Maximum treatment duration was 12 months.

Ipilimumab appears to have similar RFS rates in both trials CA184029 and CA209238, with 1-year RFS rates of 63.5% and 60.0% respectively, which is reassuring from the perspective of consistency in treatment effect, even taking into account that the patient populations are slightly different.

RFS was the primary endpoint in both studies, defined as the time between the randomization date and the date of first recurrence, new primary melanoma, or death from any cause, whichever occurs first. RFS is often chosen as primary endpoint in adjuvant trials within melanoma because the intention of the trials is to evaluate if prophylactic therapy after a completely resected melanoma will prevent recurrence. Furthermore overall survival (OS) might be affected by effective subsequent treatments in the metastatic setting, proven to prolong overall survival.

Table 11: Presentation of the relevant studies

Study	CheckMate 238 [5]	CA184029 [8]
Sample size (n)	1264 (enrolled) 906 (randomized) 905 (treated)	1211 (enrolled) 951(randomized) 945(treated)
Study design	A 2-arm, randomized, double-blind, phase 3 study where subjects were randomized (1:1) to either nivolumab (3 mg/kg Q2) or ipilimumab (10 mg/kg Q3 for 4 doses and then every 12 weeks).	A 2-arm, randomized, double-blind, phase 3 study in patients with stage III melanoma that had undergone complete resection. Patients were randomized (1:1) to either ipilimumab (10 mg/kg) or placebo every 3 weeks for 4 doses and then every 12 weeks for up to 3 years.
Patient population	At least 15 years of age Completely removed melanoma by surgery performed within 12 weeks of randomization Stage IIIB/C or Stage IV (according to AJCC 7th edition) before complete resection No previous anti-cancer treatment Performance status score of 0 and 1	At least 18 years of age Histologically confirmed melanoma metastatic to lymph nodes only according to the AJCC 2009 (7th edition) Stage IIIA-IIIC with no in-transit metastasis Completely excised melanoma with adequate surgical margins. Complete regional lymphadenectomy required within the 12 weeks before randomization
Intervention	Nivolumab	Ipilimumab
Comparator	Ipilimumab	Placebo
Follow-up period	24 months (minimum)	Median follow-up time: 5.3 years
Primary endpoints	RFS	RFS
Secondary outcomes	OS (expected 2020) AEs HRQoL assessed by QLQ-C30 and EQ-5D-3L DMFS (exploratory)	OS DMFS AEs EORTC QLQ-C30 GH/QoL score (reported in a separate study)

5.2 American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging of melanoma – 7th & 8th edition

For early-stage melanoma, surgical resection is the standard treatment and is world-wide associated with an excellent long-term survival prognosis for stage I (98%) and stage II (90%) [13]. However, patients with stage III disease, who have regional involvement at diagnosis, are at higher risk of recurrence after locoregional resections. Stage IIIA patients (according to AJCC 7th edition) [14] have a primary tumor without ulceration and 1-3 micrometastases in the lymph nodes while Stage IIIB and C have an ulcerating primary tumor and/or macrometastases in the lymph nodes. The risk of recurrence increases with increasing disease stage. The overall 5-year RFS for stage IIIA, IIIB, and IIIC patients has been shown to be approximately 63%, 32%, and 11% [15]. In the US, 5-year survival rates are 78%, 59% and 40% respectively [16]. Based on literature, recurrences in stage III melanoma are mostly likely to occur within 3 year [15, 17-19].

The Stage IV 5-year survival rates are around 15-20% [9]. Due to the increase in use of newly approved drugs (CTLA-4/PD-1 inhibitors and targeted BRAF or MEK inhibitors) for systemic treatment of patients with unresectable stage IV disease these numbers might though be an underestimation.

Today, the staging of melanoma is based on the AJCC 8th edition criteria while at the time when CheckMate 238 was recruiting, patients were staged using the 7th edition. Consequently, it may be clinically challenging

to define the new patient population that would be representative of the patients in the trial. Moreover, surgical practice has changed for stage III patients. Because of the results of the Melanoma Sentinel Lymph node Trial-2 (MSLT-2) trial [20] Complete Lymph Node Dissections (CLND) is no longer standard practice, leading to a potential lack of optimal prognostic information. To accommodate both of these challenges in terms of patient staging for an optimal individual treatment plan, the EMA approved indication of adjuvant nivolumab include the wording “....melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection”, without mentioning of specific disease stages.

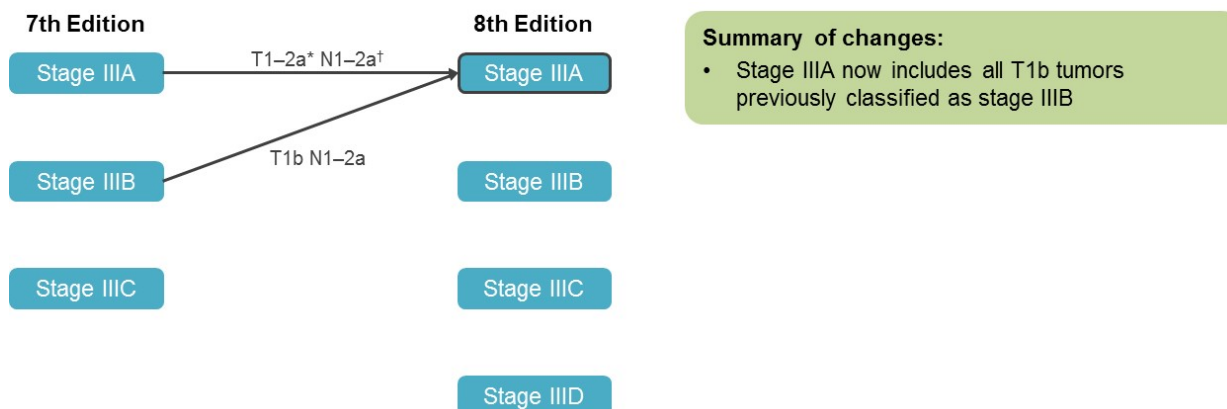
5.3 Reclassification of disease staging according to the new AJCC 8th edition

CheckMate 238 included adult patients, who had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score of 0 or 1, with stage IIIB/C or Stage IV (AJCC 7th edition) historically confirmed melanoma that is completely surgically resected. Patients with a wide range of prognostic factors were included – including patients who would fall in the “new” category IIIA (AJCC 8th edition). In the AJCC 7th edition, many of the patients with non-ulcerated, micro-metastatic disease (predefined subgroup, n=119) would have been considered IIIB solely based on a mitotic rate $\geq 1/\text{mm}^2$, whereas in the 8th edition staging they would be IIIA as mitotic rate is no longer a T staging criteria. Excluded from the 119 patients are patients with 4 or more metastatic or matted nodes who would be considered IIIC or IIID.

All patients with non-ulcerated, micro-metastatic disease who were defined as IIIB in AJCC 7th edition (T1-2a N1-2a) would be considered IIIA in AJCC 8th edition (see Figure 2). For these patients in CheckMate 238 (n=43), the HR of nivolumab over ipilimumab was 0.61 (95% CI: 0.15, 2.43), based on database lock (DBL) June 2017 with a minimum follow-up of 18 months. With a minimum follow-up of 24 months, one more subject in the ipilimumab group had an event and the HR of nivolumab over ipilimumab was 0.50 (95% CI: 0.13, 1.85).

Hence, CheckMate 238 does represent the patient population defined in the DMC protocol: Patients with completely resected melanoma stage IIIA, IIIB, IIIC, IIID and IV, according to AJCC 8th edition, though not all stages are represented to the same extent. As described in the protocol, a more clinically relevant approach for selecting patients for adjuvant treatment, especially stage IIIA, will be needed. In this application, data based on the 7th edition will be presented.

Figure 2: Outline of the changes in the criteria that result in restaging of patients per the 8th edition



5.4 The surrogacy relationship between RFS and OS

Evidence from the literature suggest that RFS may be a surrogate for OS. Suci et al. [21] investigated the surrogate relationship between RFS and OS in adjuvant melanoma. The studies used in this modelling approach were performed at a time when the treatment landscape in the advanced melanoma setting did not include immunotherapies. Based on a meta-analysis including 12 trials testing interferon for adjuvant treatment of melanoma, Suci et al. [21] found a high correlation between the hazard ratios (HR) of RFS and OS ($R^2 = 0.91$). They estimated the surrogate threshold effect to be 0.77, implying that a HR RFS of 0.77 or below will predict a treatment impact on OS [21]. Lately, these findings have been tested on the ipilimumab adjuvant trial CA184029 (see section 5.5.2) where the HR of RFS was 0.76, indicating an effect on OS as well. The model¹ by Suci et al. [21] predicted a HR on OS to be 0.76. This was later confirmed with an actual HR on OS of 0.72 (0.58 – 0.88), p value = 0.001. [7]

In conclusion, using RFS as a surrogate marker for OS in adjuvant treatment of melanoma appears to be a valid option while awaiting the protocolled and planned read-out of OS data (expected 2020) for nivolumab.

¹ $HR_{OS} = \exp(0.0106 + 0.9874 \times \ln(HR_{RFS}))$

5.5 Results per study

This section presents a summary of the results for each outcome relevant for the clinical question from CheckMate 238 and CA184029, the relevant trials included in this assessment. However, the results from the comparative assessment between nivolumab and placebo based on the ITC are presented in section 5.6 for the critical and important outcomes in relation to the clinical minimum differences defined by the Danish Medicines Council.

5.5.1 CheckMate 238

The results presented in **Table 12** are primarily from the EPAR [9] to secure the maximum length of follow-up as requested by the protocol. The minimum follow-up is 24 months, if not otherwise stated.

Table 12: Results of CheckMate 238

Trial name:	CheckMate 238									
NCT number:	NCT02388906									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Rate of Recurrence Free Survival (RFS) at 6 months	nivolumab 3mg/kg	453	79.6 (75.6-83.1)	7.2% points	3.2-13.5					The recurrence free survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm. Occurrence of 450 events would provide a power of 85% to detect a hazard ratio for disease recurrence or death of 0.75 (under the 0.83 cutoff for significance) with an overall two-sided type I error rate of 0.05. For analysis presented, 360 of the 450 events (80%) had occurred. The stopping boundary was derived on the
	ipilimumab 10mg/kg	453	72.4 (68.0-76.4)							
Rate of Recurrence Free Survival (RFS) at 12 months	nivolumab 3mg/kg	453	70.4 (65.9-74.4)	10.4% points	5.8-16.5					
	ipilimumab 10mg/kg	453	60.0 (55.2-64.5)							

Rate of Recurrence Free Survival (RFS) at 18 months	nivolumab 3mg/kg	453	65.8 (61.2-70.0)	12.8% points	7.9-19.0			basis of the 360 events with the use of a Lan–DeMets alpha spending function with O’Brien–Fleming boundaries. The critical hazard ratio was 0.78 with an adjusted alpha level of 0.0244 (two-sided). No adjustments for multiple inferences were used in the analysis except for the primary analysis of recurrence-free survival, which was adjusted for the interim analysis.
	ipilimumab 10mg/kg	453	53.0 (48.1-57.6)					
Rate of Recurrence Free Survival (RFS) at 24 months	nivolumab 3mg/kg	453	62.6 (57.9-67.0)	12.5% points	7.7-18.4	HR: 0.66	0.54-0.81 p<0.0001	
	ipilimumab 10mg/kg	453	50.2 (45.3-54.8)					
Rate of Recurrence Free Survival (RFS) at 30 months	nivolumab 3mg/kg	453	60.4 (55.4-65.0)	16.0% points	9.7-23.8	Not available	Not available	
	ipilimumab 10mg/kg	453	44.4 (37.6-50.9)					
Grade 3 or 4 AEs*	nivolumab 3mg/kg	452	25.4%	-29.8% points	-35.9- -23.7 p<0.001	0.46	0.386-0.551	Safety was assessed in patients who had received at least one dose of a trial drug. AEs were presented when reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.
	ipilimumab 10mg/kg	453	55.2%					
AEs of any grade resulted in discontinuation*	nivolumab 3mg/kg	452	9.7%	-32.9% points	-38.2- -27.6 p<0.0001	0.23	0.169-0.309	
	ipilimumab 10mg/kg	453	42.6%					
Changes from baseline in EORTC QLQ-C30 global health status	nivolumab 3mg/kg	443/453	Data not published					Changes from baseline in QoL assessments were summarized using descriptive statistics. In general, missing values were not imputed, except for EORTC QLQ-C30, in which missing values for missing items were imputed by assuming that the missing items had values equal to the average of the items that were present for any scale in which
	ipilimumab 10mg/kg	435/453	Data not published					
Changes from baseline in	nivolumab 3mg/kg	444/453	Data not published					

EQ-5D utility index	ipilimumab 10mg/kg	439/453	Data not published					at least half of the items were completed (method from the scoring manual).
Changes from baseline in EQ-5D VAS	nivolumab 3mg/kg		Data not published					
	ipilimumab 10mg/kg							
Rate of Distant Metastasis-Free Survival (DMFS) 12 months	nivolumab 3mg/kg	453	80.1 (75.6-83.8)	6.7% points	0.9-11.9 p=0.0223			The metastasis free survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	ipilimumab 10mg/kg	453	73.7 (67.6-77.7)					
Rate of Distant Metastasis-Free Survival (DMFS) 18 months	nivolumab 3mg/kg	453	75.2 (70.3, 79.3)	8.1% points	2.2-14 p=0.0071			
	ipilimumab 10mg/kg	453	67.1 (61.8, 71.8)					
Rate of Distant Metastasis-Free Survival (DMFS) 24 months	nivolumab 3mg/kg	453	70.5 (65.4, 75.0)	6.8% points	0.7-12.9 p=0.0294	HR: 0.76	0.59-0.98 P=0.0340	
	ipilimumab 10mg/kg	453	63.7 (58.2, 68.6)					

Note: Minimal important difference value for each test, is 10 points for EORTC QLQ-C30, 0.08 points for EQ-5D utility index, and 7 points for EQ-5D VAS. * Minimum follow-up 18 months

Boxes marked with grey are not considered relevant for the outcome in question

Source: [9]

5.5.2 CA184029

The results from CA184029 presented for each outcome are based on three publications [6-8]. The efficacy outcomes of RFS rate at five years, median RFS, OS rate and AEs are based on the latest available data taken from Eggermont et al., 2016 [7]. The RFS rate at year one, two and three are taken from Eggermont et al. 2015 [8] and quality of life outcomes from Coens et al. 2017 [6].

Table 13: Results of study CA184029

Trial name:	CA184029									
NCT number:	NCT00636168									
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/ Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Recurrence free survival (RFS) rate at 1 year	ipilimumab 10mg/kg	475	63.5 (59.0-67.7)	7.4% points	1.2-13.6 p=0.0200					Given the 506 events of distant metastasis or death and 376 deaths at the clinical cutoff date (January 31, 2016), it was recomputed (with the use of a Lan–DeMets alpha spending function) that the final analyses of overall survival and distant metastasis–free survival be performed at two-sided alpha levels of 0.049 and 0.042 respectively, so the confidence interval for the hazard ratio of the group comparison regarding these endpoints was set at 95.1% and 95.8%, respectively; the statistical power was 75.8% and 89.4%, respectively. Medians were presented with a 95% CI based on the
	Placebo	476	56.1 (51.5–60.5)							
Recurrence free survival (RFS) rate at 2 years	ipilimumab 10mg/kg	475	51.5 (46.7-56.0)	7.7% points	1.4-14.0 p=0.0174					
	Placebo	476	43.8 (39.3–48.3)							
Recurrence free survival (RFS) rate at 3 year	ipilimumab 10mg/kg	475	46.5 (41.5–51.3)	11.7 % points	5.5-17.9 p=0.0002					
	Placebo	476	34.8 (30.1–39.5)							

Recurrence free survival (RFS) rate at 5 year	ipilimumab 10mg/kg	475	40.8 (36.0–45.6)	10.5% points	4.5-16.5 p=0.0007	HR: 0.76	0.64-0.89 P<0.001	Brookmeyer and Crowley method. Comparison of RFS distributions with a log-rank test at a two-sided alpha level of 0.05, stratified by stage as indicated at randomisation. The treatment HR for recurrence or death, and its 95% CI, was estimated with a Cox proportional hazards model, stratified by stage as indicated at randomisation.
	Placebo	476	30.3 (26.0–34.6)					
Rate of Overall Survival (OS) at 5-year	ipilimumab 10mg/kg	475	65.4 (60.8-69.6)	11% points	4.8-17.2 p=0.0005	HR: 0.72	0.58-0.88 P=0.001	The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Placebo	476	54.4 (49.7-58.9)					
Grade 3 or 4 AEs	ipilimumab 10mg/kg	471	54.1%	27.9% points	21.9-33.9 p<0.0001	0.48	0.407-0.574	The safety profile was assessed in patients who received at least one dose of study treatment. Adverse events (AEs) were presented when reported between the first dose and 30 days after the last dose of study therapy.
	Placebo	474	26.2%					
AEs of any grade resulting in discontinuation	ipilimumab 10mg/kg	471	53.3%	48.7% points	43.8-53.6 p<0.0001	0.09	0.057-0.132	
	Placebo	474	4.6%					
EORTC QLQ-C30	ipilimumab 10mg/kg	475	77.32 (17.36)	Difference in mean 4.35	2.07–6.64 P<0.001			The pre-specified primary HRQoL outcome was the GH/QoL scale of the EORTC QLQ-C30 Two summary scores were calculated for each HRQoL
	Placebo	476	72.96 (17.82)					

Average score ADI ² Global Health/QoL Data are mean (SD)								scale: the average score reported during induction (ipilimumab or placebo at a dose of 10 mg/kg, administered as one single dose at the start of days 1, 22, 43, and 64—ie, four doses in 3 weeks), and the average score reported after induction.
EORTC QLQ-C30 Average score AAI ³ Global Health/QoL Data are mean (SD)	ipilimumab 10mg/kg	475	76.48 (17.52)	Difference in mean 4.16	1.67–6.64 P<0.001			
	Placebo	476	72.32 (18.60)					
Rate of Distant Metastasis Free Survival at 5 years	ipilimumab 10mg/kg	475	48.3 (35.5–71.6)	9.4% points	3,1-15,7 p=0.0035	HR: 0.76	0.64-0.92 P=0.002	The metastasis free survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
	Placebo	476	38.9 (21.9–34.8)					

Boxes marked with grey are not considered relevant for the outcome in question

² ADI; Average score reported During Induction; defined as the average of all outcomes received after the first day of the first induction treatment administration and on or before 21 days after the last day of actual induction treatment administration

³ AAI; Average score reported After Induction; defined as the average of all outcomes received strictly after 21 days after the last day of actual induction treatment administration but no later than 750 days afterwards

5.6 Comparative analyses

Two data sources were used for the indirect treatment comparison: CA184029 (029) and CheckMate 238 (238). For all analyses in the 029 trial the 13th May 2016 data cut was used. For the 238 trial, the 14th December 2017 (24-month) data cut was used for RFS and DMFS, while the 18-month data cut was used for the safety analyses. 95% confidence intervals were used for all endpoints in both studies.

5.6.1 Derivation of endpoints

The definitions of efficacy and safety endpoints differ between the two trials 029 and 238. It has not been possible to conduct an indirect comparison that adjust for these differences based on *published* data sources. Therefore, the results of the Bucher ITC presented in sections 5.7 and 5.8 are based on non-adjusted data. However, when comparing the results based on the adjusted data with the results based on unadjusted data, very small differences are seen.

Efficacy endpoints

The two efficacy endpoints relevant for the current application are RFS and DMFS. RFS is defined as the time from randomization to recurrence, new primary melanoma or death, whereas DMFS is defined as the time from randomization to distant metastasis or death. The definition of the efficacy endpoints differs between the two trials in two ways: the trials have different primary reviewers and have different definitions for subsequent therapy. The primary definitions of the efficacy considered in 238 and 029 are detailed in Table 14.

Table 14: Primary efficacy trial definitions

Trial	Primary endpoint reviewers	Death	Subsequent therapy
238	Investigator	Event recorded at the time of death	Patient censored at time of last disease assessment prior to receipt of subsequent therapy
029	Independent	Event recorded at the time of death	Event recorded at time of recurrence or death, regardless of whether a patient received subsequent therapy

Safety endpoints

In 238 the safety analyses are based on events observed from the first day on the study drug to 100 days after the patient discontinued treatment. In 029 the safety analyses are based on events observed from the first day on the study drug to 70 days after the patient discontinued treatment.

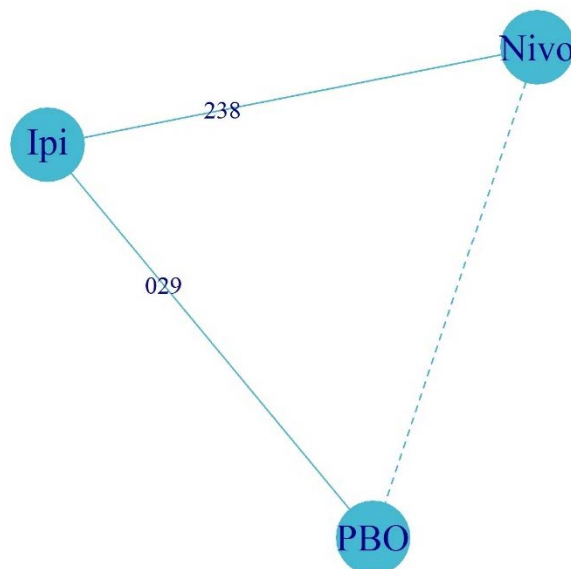
5.6.2 Bucher indirect comparison

The Bucher method allows for the comparison of two interventions in the absence of direct head-to-head data via an adjusted indirect comparison [22]. As each endpoint is time to an event, HRs derived from Cox models were used to form indirect comparisons using the Bucher method [23].

In its simplest form, an adjusted indirect comparison compares results from two separate randomised controlled trials through a common comparator, maintaining the randomisation between treatments in each study. The treatment effect estimates from each of these two analyses are then used as inputs to the adjusted indirect comparison.

Figure 3 displays the available network of evidence and presents where direct and indirect data were available. In the 238 trial, it was possible to form a direct comparison between nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi), and in the 029 trial, it was possible to form a direct comparison between ipilimumab and placebo (PBO). An indirect estimate of the comparison of nivolumab and placebo was then estimated by using ipilimumab as a common comparator to estimate the relative treatment effects.

Figure 3: Direct and indirect evidence available in network of evidence



Notes: The dashed line indicates there is no direct evidence available, whereas the solid line indicates there is direct evidence available.

To estimate this indirect effect, the difference in the relative treatment effect in relation to the ipilimumab arm in each study was estimated. Bucher comparisons assume that the relative treatment effect estimate is normally distributed; HRs are normally distributed on the log scale. The indirect estimate of the HR between treatments placebo and nivolumab was estimated as follows:

$$\log(HR_{Nivo\ PBO}^{indirect}) = \log(HR_{Nivo\ Ipi}^{direct}) - \log(HR_{PBO\ Ipi}^{direct})$$

With variance (Var):

$$\text{Var}\{\log(HR_{Nivo\ PBO}^{indirect})\} = \text{Var}\{\log(HR_{Nivo\ Ipi}^{direct})\} + \text{Var}\{\log(HR_{PBO\ Ipi}^{direct})\}$$

5.7 Critical outcomes

5.7.1 Overall survival (OS)

Per protocol, the first OS analysis (formal interim analysis) of CheckMate 238 will take place when all subjects have a minimum follow-up of 3 years (i.e. last patient last visit [LPLV] of Nov-2018) and the final OS analysis will be performed 4 years after last patient randomisation. The final OS analysis is expected to be published in 2020.

Currently, the correlation equation from Suci et al [21] between RFS and OS might provide an indication of the OS benefit of nivolumab. Based on the latest RFS with HR = 0.66 (24 months data-cut), an OS HR for nivolumab against ipilimumab of 0.67 ($= \exp(0.0106) + 0.9874 \times \ln(0.66)$) can be cautiously predicted.

Moreover, the latest **5.3 year follow-up** read out in CA184029 demonstrated an OS rate difference at 5 year of 11% point between ipilimumab and placebo which exceeds the 5% minimal clinical difference, defined by the DMC protocol. As nivolumab continuously proves to be more efficacious than ipilimumab compared head to head, both in the adjuvant and metastatic setting, it seems likely that the OS benefit of nivolumab vs. placebo will also exceed the 5% minimal clinical difference, though, of course, this remains to be confirmed.

5.7.2 Recurrence Free Survival (RFS)

Result of comparative analysis – Recurrence Free Survival (RFS)

The Bucher ITC shows a statistical significant and clinical relevant improvement in RFS when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.50** (95% CI 0.386, 0.651).

The clinically minimal difference of 10%-points in recurrence free survival (RFS), as defined in the protocol, is exceeded for nivolumab vs. placebo at the latest available time point, 24 months. The absolute risk reduction (ARR) is calculated to a **22.29%-points** difference, which can be considered a highly clinical relevant difference.

Table 15 Comparative analysis - Recurrence Free Survival (RFS)

Direct: HR _{nivoipi} , 95% CI 0.66 (0.54, 0.81)	Direct: HR _{pboipi} , 95% CI 1.32 (1.12, 1.56)	Indirect: HR _{nivoplac} : ($\ln \text{HR}_{\text{nivoplac}} = \ln \text{HR}_{\text{nivoipi}} - \ln \text{HR}_{\text{pboipi}}$) = 0.50 95% CI: ($\ln \text{Var} = \ln \text{VAR}_{\text{nivoipi}} - \ln \text{VAR}_{\text{pboipi}}$) = (0.386-0.651)	
2 year RFS rate for placebo			43.80% (39.3-48.3)
2 year RFS rate for Nivolumab		$e^{\ln(\text{RFS rate PBO}) \cdot \text{HR}} = e^{\ln(0.438) \cdot 0.50} =$	66.09% (58.41-72.70)
ARR		= 43.80% - 66.09% =	-22.29% points (14.61-28.90)

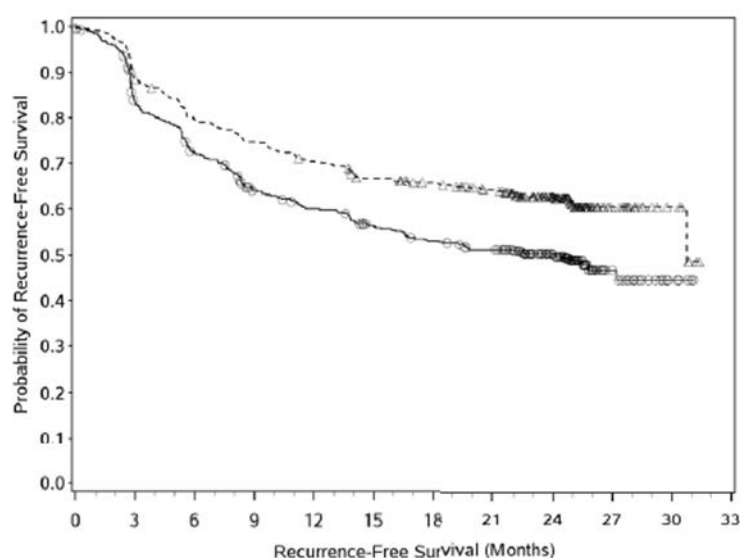
Source: [8, 9]

Recurrence Free Survival in CheckMate 238

The primary analysis of all randomized subjects of CheckMate 238 demonstrates a statistically significant improvement in RFS with nivolumab compared to ipilimumab with HR of 0.65 (97.56% CI: 0.51, 0.83; stratified log-rank $p < 0.0001$) in completely resected Stage IIIB/C or Stage IV melanoma. Minimum follow-up for all randomized subjects was approximately 18 months at this time [5].

The following analyses are based on approximately 6 months additional follow-up, i.e., a minimum follow-up of about 24 months [9].

Figure 4: K-M plot of Recurrence-Free Survival with minimum 24 months follow-up - Study CA209238 (All Randomised subjects)



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3 mg/kg										
453	394	353	331	311	291	280	264	205	28	7
Ipilimumab 10 mg/kg										
453	363	314	270	251	230	216	204	149	23	5

--△-- Nivolumab 3 mg/kg (events: 171/453), median and 95% CI: 30.75 (30.75, N.A.)

—○— Ipilimumab 10 mg/kg (events: 221/453), median and 95% CI: 24.08 (16.56, N.A.)

Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 95% CI (1): 0.66 (0.54, 0.81)

Stratified log-rank p-value: <0.0001

Statistical model for hazard ratio and p-value: Stratified Cox proportional hazards model and stratified log-rank test.

Symbols represent censored observations

Source: [9]

RFS rates at different time points are presented in Table 16.

Table 16: Recurrence free Survival Rates - Study CA209238 (All Randomized Subjects)

RFS rate (Two-sided 95% CI)	Nivolumab 3 mg/kg N=453	Ipilimumab 10 mg/kg N=453	Difference in RFS rates (Two-sided 95% CI)
6-month	79.6 (75.6, 83.1)	72.4 (68.0, 76.4)	7.2 (3.2, 13.5)
12-month	70.4 (65.9, 74.4)	60.0 (55.2, 64.5)	10.4 (5.8, 16.5)
18-month	65.8 (61.2, 70.0)	53.0 (48.1, 57.6)	12.8 (7.9, 19.0)
24-month	62.6 (57.9, 67.0)	50.2 (45.3, 54.8)	12.5 (7.7, 18.4)
30-month	60.4 (55.4, 65.0)	44.4 (37.6, 50.9)	16.0 (9.7, 23.8)

Note: Based on Kaplan-Meier Estimates, based on December 2017 data

Source: [9]

The study met its primary endpoint in all randomized subjects. The trial demonstrated a statistically significant improvement in RFS for patients randomised to nivolumab compared with the ipilimumab arm with HR of 0.66 (97.56% CI: 0.54, 0.81; stratified log-rank $p < 0.0001$). Median RFS was 30.75 months for nivolumab vs 24.08 months for ipilimumab. It should be noted that the median RFS for nivolumab is not yet reliable or stable due to the very low number of patients at risk at this time point.

Figure 4 shows a separation of the Kaplan-Meier curves in CheckMate 238. The difference in RFS rate between the nivolumab group and ipilimumab group is increasing over time: 7.2%, 10.4%, 12.8%, 12.5% and 16.0% at 6, 12, 18, 24 and 30 months, respectively. Although the treatment was stopped at 12 months, the separation of the curves seems to continue over time and appears to stabilise. It is unlikely that the trend will change after further follow-up as most patients in stage IIIB/C and IV at high risk of recurrence will have relapsed within 3 years [9, 15, 18, 19, 24]. The lower limit of the confidence intervals of the differences in RFS rate is above 0 for every time-period, which points at a numerical advantage of the nivolumab over the ipilimumab arm.

Thus, nivolumab improves RFS compared to ipilimumab – which had already demonstrated superiority compared to placebo. After 12 months the minimal clinical relevant difference of 10% on RFS is met, even when comparing nivolumab to the active comparator ipilimumab.

With as much as 5.3 year follow-up in CA184029, the RFS Kaplan-Meier curves of ipilimumab and placebo underline that placebo at no time point is better than ipilimumab (shown in Figure 1A in Eggermont et al. 2016) [7]. This indirectly confirms the clinical relevance of the results of 238 where nivolumab improves RFS compared to ipilimumab at any time point beyond 6 months, which is again emphasized by the comparative analysis described above.

Progression Free Survival 2 (PFS2)

There has been some speculation whether introducing adjuvant therapy might potentially have an impact on the efficacy (including OS) of subsequent post-recurrence therapy. Especially in melanoma, where effective first-line metastatic treatments (including anti PD-1 inhibitors) are standard of care.

Table 17 depicts the number of patients receiving subsequent treatment, including checkpoint inhibitors, in CheckMate 238.

Table 17: Subsequent Cancer Therapy Summary - All Randomized Subjects

Subsequent treatment in CA209238 ^a	Nivolumab (N=453)	Ipilimumab (N=453)
Any subsequent treatment	141 (31.1%)	151 (33.3%)
Subsequent radiotherapy	26 (5.7%)	27 (6.0%)
Subsequent surgery	73 (16.1%)	68 (15%)
Any systemic treatment	100 (22.1%)	151 (33.3%)
Immunotherapy	60 (13.2%)	119 (26.3%)
Anti-PD-1	1 (0.2%)	2 (0.4%)
Anti-CTLA	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Ipilimumab/Nivolumab	2 (0.4%)	1 (0.2%)
Ipilimumab ^b	43 (9.5%)	18 (4.0%)
Nivolumab ^b	20 (4.4%)	52 (11.5%)
Pembrolizumab	13 (2.9%)	72 (15.9%)
BRAF inhibitor^c	44 (9.7%)	44 (9.7%)
MEK/NRAS inhibitor^c	35 (7.7%)	45 (9.9%)
BRAF in combination with MEK/RAS inhibitor	3 (0.7%)	1 (0.2%)
Other systemic cancer therapy – experimental drug	10 (2.2%)	9 (2.0%)
Other systemic cancer therapy – chemotherapy	28 (6.2%)	3 (6.6%)
Unassigned	2 (0.4%)	1 (0.2%)

Note: a Patients may have received more than 1 type of subsequent therapy and more than 1 agent within each type

b May include additional patients treated with nivolumab/ipilimumab combination

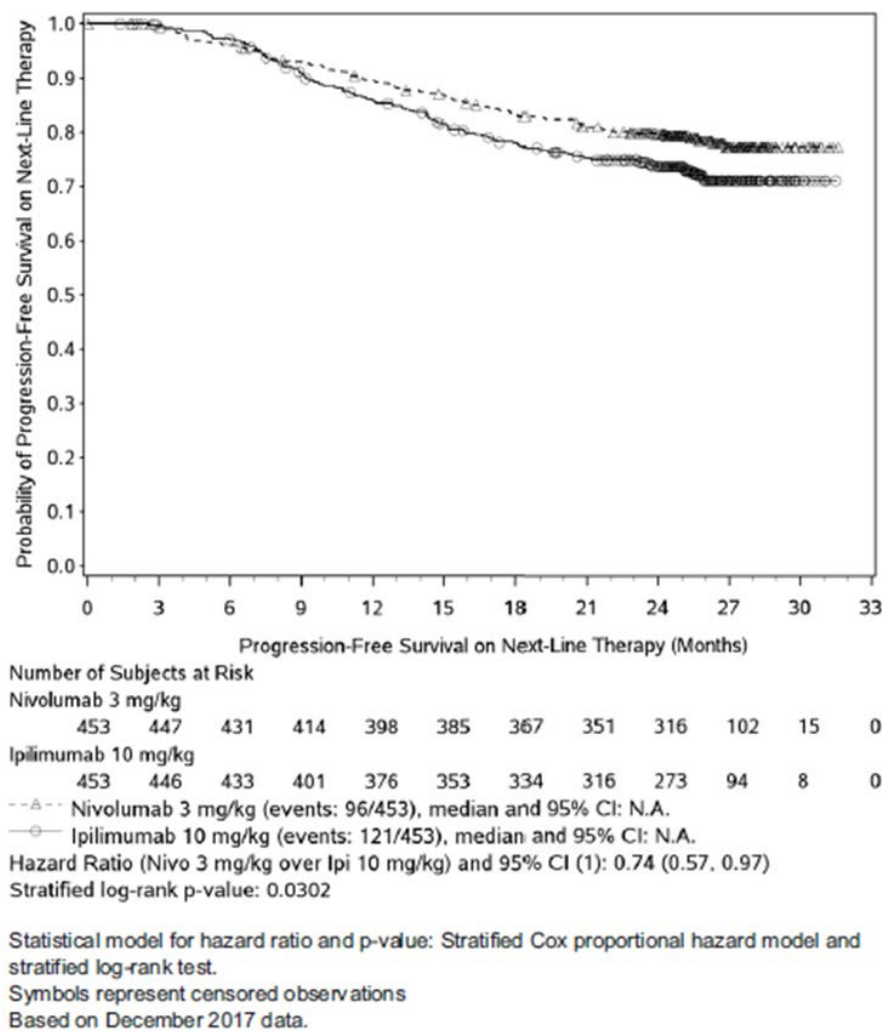
c May include additional patients treated with BRAF in combination with MEK/RAS inhibitor

Source: [9]

A post-hoc evaluation of PFS2 was conducted based on the evaluation of data collected on outcomes at the end of next line of treatment. Progression-free survival on next line systemic therapy was defined as time from randomization to the earliest event which is either end date of next-line subsequent systemic therapy OR death from any cause, and to last known alive date in case of no event (i.e., censor) meaning either (1) no subsequent systemic therapy and no death OR (2) subsequent systemic therapy but no end date available and no death.

Progression-free survival on next line systemic therapy (PFS2) for nivolumab as adjuvant therapy compared with ipilimumab in CheckMate 238 had an **HR = 0.74** [95% CI: 0.57, 0.97]; stratified log-rank p =0.0302. See **Figure 5**.

Figure 5: K-M plot of Progression-Free Survival on next-line systemic therapy - Study CA209238 (All Randomised Subjects)



Source: [9]

In CheckMate 238, nivolumab increased efficacy compared to ipilimumab, which had already been established as an effective adjuvant treatment compared to placebo. In addition, according to the data in **Figure 5**, patients will also have a better PFS2 if treated initially with nivolumab compared to ipilimumab, adding further clinical evidence to support nivolumab as adjuvant treatment for melanoma.

The Scientific Advisory Group on Oncology (SAG-O) (convened June 2018 by EMA) agreed unanimously, that it is unlikely, based on these PFS2 results, that treatment with nivolumab in the adjuvant setting hampers the efficacy of subsequent treatments [9].

5.7.3 Adverse events (AEs)

Result of comparative analyses – Grade 3 to 4 Adverse Events (AEs)

The Buchers ITC showed a comparable risk of getting a grade 3-4 Adverse Events (AEs), when comparing nivolumab vs. placebo, **RR= 0.95** (0.74-1.22).

The results of the comparative analysis demonstrated that nivolumab vs. placebo meets the acceptable clinical difference of 30% in terms of grade 3-4 AEs as defined in the protocol. The ARR is calculated to a **1.20%-points** difference, which indicates a similar AE rate between nivolumab and placebo.

Table 18: Comparative analyses - Grade 3 to 4 Adverse Events (AEs)

Direct: RR _{nivoipi} , 95% CI 0.46 (0.3857-0.551)	Direct: RR _{pboipi} , 95% CI 0.48 (0.4066-0.5742)	Indirect: RR _{nivoplac} : (ln RR _{nivoplac} = ln RR _{nivoipi} – ln RR _{pboipi}) = 0.95 95% CI: (ln Var = ln VAR _{nivoipi} – ln VAR _{pboipi}) = (0.74-1.22)	
Grade 3-4 AEs for placebo			26.16%
Grade 3-4 AEs for Nivolumab		Grade 3-4 AE pbo*RR = 26.16%*0.95 =	24.96% (19.47-31.99)
ARR		= 24.96% - 26.16% =	1.20% points (-6.69-5.83)

Source: [7, 9]

Result of comparative analysis – Discontinuation rate

The Bucher ITC showed a **RR = 2.62 (1.57-4.38)** indicating that the discontinuation rate is twice as high for patients receiving nivolumab compared to the patients receiving placebo.

The results of the comparative analysis show that the ARR is **7.53%-points**, which is well below the minimal clinical difference of 15%-points defined in the protocol.

Table 19: Comparative analysis - Discontinuation rate

Direct: RR _{nivoipi} , 95% CI 0.23 (0.1692-0.3085)	Direct: RR _{pboipi} , 95% CI 0.09 (0.0574-0.1321)	Indirect: RR _{nivoplac} (ln RR _{nivoplac} = ln RR _{nivoipi} – ln RR _{pboipi}) = 2.62 95% CI: (ln Var = ln VAR _{nivoipi} – ln VAR _{pboipi}) = (1.57-4.38)	
Discontinuation rate for placebo			4.64%
Discontinuation rate for Nivolumab		Disc. rate pbo*RR = 4.64%*2.62 =	12.18% (7.28-20.35)
ARR		= 4.64% - 12.18% =	-7.53% points (2.64-15.71)

Source: [8, 9]

Adverse event in CheckMate 238

Indisputably, safety and tolerability are critical outcomes for adjuvant treatment, where some patients will not experience recurrence and, potentially, are cured already without adjuvant treatment following full resection. The clinical benefit of delaying progression (cancer free and treatment free periods) and in some patients, reaching curative intent, must balance any safety concerns.

The current treatment landscape for metastatic melanoma including targeted therapies (BRAF/MEK inhibitors) and immunotherapies (anti PD-1s) is moving into the adjuvant setting. Expectedly, the overall safety profile of the different mode of actions will translate into the adjuvant setting, with less toxicity associated with anti PD-1s.

Nivolumab is well established in individual phase 2 and 3 studies across indications including metastatic melanoma [25]. The adverse events described in CheckMate 238 are known AEs with regard to nivolumab treatment. The most frequently reported AEs were fatigue (42.7%), diarrhea (36.9%), pruritus (28.1%), rash (25.4%), headache (23.5%), and nausea (23.0%).

The patient population in CheckMate 238 had no or very low disease burden and was in general good health. Therefore, it should be expected that the toxicity observed in these subjects would most likely be drug-related and not disease-related. Overall, the toxicity in the adjuvant setting for nivolumab is similar to the toxicity reported in the advanced setting, but with slightly higher frequencies of AEs detected in the adjuvant setting. However, the incidence of grade 3-4 AEs was not substantially different and certainly not consistently higher for adjuvant melanoma than for other tumor types and treatment settings [25].

Grade 3-4 AEs occurred in 25.4% of subjects in the nivolumab group in CheckMate 238. The most frequently reported Grade 3-4 AEs were lipase increase (4.9%), diarrhea (2.4%), and amylase increase (2.4%).

The majority of subjects treated with nivolumab (86.3%) in CheckMate 238 received $\geq 90\%$ of the planned dose intensity, and the median duration of therapy was 11.50 months (intended treatment period of 12 months). However, 9.7% of patients discontinued treatment due to any AEs (7.7% were reported as drug related), 4.6% due to grade 3-4 AEs. The most frequently reported AEs leading to discontinuation were diarrhea (7 subjects, 1.5%) and colitis (5 subjects, 1.1%). In CA184029, 4% of patients in the placebo arm discontinued treatment due to AEs [8]. This is similar to the reported discontinuation rates in other adjuvant studies: 2.2% in EORTC 1325 [1] and 3% in COMBI-AD [2]. Consequently, the estimated difference in continuation rates between nivolumab and placebo is considered well below the 15% defined as an acceptable clinical difference in the protocol.

In the adjuvant setting, it is not expected that patients are treated until disease progression. The current maximum treatment length of 12 months was based on prior experience with immunotherapy (interferon and ipilimumab). Moreover, as PD-1 blockade increases the frequency of memory T-cells in patients with response to therapy [26], patients discontinuing treatment because of AEs may still continue to derive benefit from treatment. This has been demonstrated in the metastatic setting [27] and might be extrapolated to the adjuvant setting.

Overall, nivolumab as adjuvant treatment showed no new safety concerns, and demonstrated a safety profile comparable to placebo in terms of grade 3-4 AEs. Discontinuation rates were low.

Management and resolution of select adverse events

The current section is a qualitative review of selected grade 3-4 adverse events for nivolumab, focusing on management and resolution rates as requested by the protocol.

Endocrine events

The endocrine select AE category included the following subcategories: adrenal disorders, diabetes, pituitary disorders, and thyroid disorders. Endocrine select AEs (all-causality, by worst Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC] grade) were reported in 106 (23.5%) subjects in the nivolumab group. Of these, 22.6% were considered to be drug-related by the investigator. The most commonly reported drug-related event was hypothyroidism (10.8%). However, the majority of the drug-related endocrine events were Grade 1-2 (93.6%). Endocrine drug-related select AEs (any grade) led to permanent discontinuation of nivolumab in 3 subjects (0.7%; 2 had Grade 3-4 events).

The median time to onset of all grade drug-related endocrine AEs was 8.21 weeks in the nivolumab group. 17 subjects (16.7%) received immune modulating medication for any grade drug-related endocrine select AEs and 8 (7.8%) subjects were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 3.14.

Overall, for 52.9% of subjects, the drug-related endocrine select AEs were resolved; median time to resolution was approximately 48 weeks.

Gastrointestinal Events

Gastrointestinal select AEs (all-causality, any grade) were reported in 172 (38.1%) subjects in the nivolumab group. 25.2% of these were considered to be drug-related by the investigator. Most drug-related events were Grade 1-2 (92.7%); 9 (2.0%) Grade 3-4 events. GI drug-related select AEs (any grade) led to permanent discontinuation of nivolumab in 12 subjects (2.7%; 8 had Grade 3-4 events).

The median time to onset of drug-related GI select AEs was 7.71 weeks. 24 subjects (21.1%) received immune modulating medication for any grade drug-related GI select AEs while 17 subjects (14.9%) in the nivolumab group were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 2.86.

Overall, 95.6% of the drug-related GI select AEs resolved; median time to resolution was 2.43 weeks.

Hepatic Events

Hepatic select AEs (all-causality, any grade) were reported in 50 subjects (11.1%). 41 (9.1%) of these were considered to be drug-related by the investigator. Most drug-related events were Grade 1-2 (83.7%); 8 (1.8%) subjects Grade 3-4 events. Hepatic drug-related select AEs (any grade) led to permanent discontinuation of nivolumab in 3 subjects (0.7%; 2 had Grade 3-4 events).

The median time to onset of drug-related hepatic select AEs was 12.29 weeks. 12 subjects (29.3%) received immune modulating medication for any grade drug-related hepatic select AEs. 12 subjects (29.3%) were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 2.64 and 4.29 weeks, respectively.

Overall, 85.4% drug-related hepatic select AEs resolved; median time to resolution was 6.14 weeks in the nivolumab group.

Pulmonary Events

Pulmonary select AEs (all-causality, any grade) were reported in 6 (1.3%) subjects. All of these were considered to be drug-related by the investigator. No grade 3-4 events were reported for nivolumab.

Renal Events

Renal select AEs (all-causality, any grade) were reported in 13 (2.9%). 6 subjects (1.3%) were considered to be drug-related by the investigator. All events were Grade 1-2. It should be noted that 3/6 subject in the nivolumab group had acute kidney injury as an adverse event. Drug-related renal select AEs (any grade) led to permanent discontinuation of nivolumab in 1 subject (0.2%).

The median time to onset of drug-related renal select AEs was 14.21 weeks. 1 subject (16.7%) in the nivolumab group received immune modulating medication. Overall, 66.7% of the drug-related renal select AEs resolved; median time to resolution was 10.5 weeks in the nivolumab group.

Skin Events

Skin select AEs (all-causality, any grade) were reported in 243 subjects (53.8%) in the nivolumab group. 201 subjects (44.5%) had skin select AEs considered to be drug-related by the investigator. The most frequently reported drug-related events in both groups were pruritus, rash, and rash maculopapular. Most of the drug-related events were Grade 1-2 (97.6%); 5 (1.1%) subjects had Grade 3-4 events. Drug-related skin select AEs (any grade) led to permanent discontinuation of nivolumab in 2 subjects (0.4%; 1 subject had a Grade 3-4 event).

The median time to onset of drug-related skin select AEs was 8.43 weeks. 73 subjects (36.3%) received immune modulating medication and 2 subjects (1.0%) were treated with high-dose corticosteroids for a median duration of 7.86 weeks.

Overall, 66.7% of the drug-related skin select AEs resolved; median time to resolution was 22.14 weeks in the nivolumab group.

Hypersensitivity/Infusion Reactions

Hypersensitivity/infusion reactions (all-causality, any grade) were reported in 14 subjects (3.1%) in the nivolumab group. 11 subjects (2.4%) had infusion reaction events that were considered to be drug-related by the investigator. All of the drug-related events were Grade 1-2 except 1 (0.2%) Grade 3-4 event of bronchospasm; none led to permanent discontinuation of study drug.

The median time to onset of drug related hypersensitivity/infusion reaction select AEs was 3.29 weeks. 2 subjects (18.2%) in the nivolumab group received immune modulating medication for any grade drug-related hypersensitivity/infusion reaction select AEs and 1 subject (9.1%) in the nivolumab group was treated with high-dose corticosteroids for a duration of 2.29 weeks. Overall, 90.9% of drug-related hypersensitivity/infusion reaction select AEs resolved; median time to resolution was 0.14 weeks.

In conclusion, rare severe toxicity is possible with nivolumab, including endocrine, Central Nervous System (CNS) and lung toxicity, though **no fatalities** were reported in the CheckMate 238. The majority of select grade 3-4 events were resolved (except from endocrine events, where a little more than half were resolved). This is similar to the experience of currently approved anti-PD-1s in the metastatic setting. It is important to identify the symptoms rapidly and initiate the administration of immune-modulation medication as soon as possible in order to limit any potential irreversible damage. In Denmark, the treating physicians will be highly experienced in AE detection and management, as anti-PD-1s have been SOC in the metastatic setting since 2015 and ipilimumab before that.

5.8 Important outcomes

5.8.1 Health related quality of life (HRQoL)

Indirect comparative analysis – Health related quality of life (HRQoL)

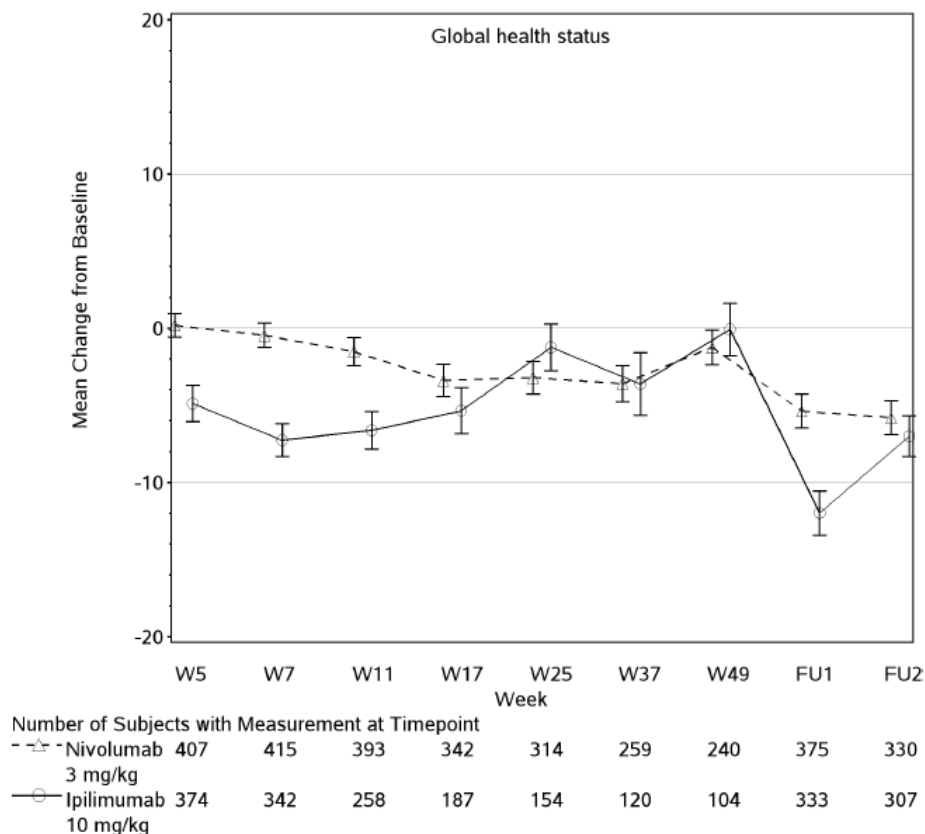
A BMS conducted ITC indicates that nivolumab does not affect HRQoL any differently than placebo. However, the relevant HRQoL data from CheckMate 238 are not yet publicly available and hence cannot be included in this application to answer the protocolled question. No clinically relevant deterioration in HRQoL for nivolumab as measured by European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) was found at any time point from baseline in CheckMate 238. Arguably, for a disease free patient population, this is a clinically meaningful result.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) General Cancer Module

The EORTC QLQ-C30 is the most commonly used quality-of-life instrument in oncology trials. The instrument's 30 items are divided among 5 functional scales, and a global health/quality of life scale. In CheckMate 238, questionnaire completion rates at baseline were as high as 97.8% (443/453) in the nivolumab group and 96.0% (435/453) in the ipilimumab group. Calculated as a percentage of subjects on study or in follow-up, completion rates for the nivolumab and ipilimumab groups met or exceeded 86.4% and 84.0%, respectively, at all assessments through 49 weeks. Completion rates for Follow-up Visits 1 and 2 for the nivolumab and ipilimumab groups met or exceeded 76.3% and 71.7%, respectively.

At baseline, mean EORTC QLQ-C30 summary scores for all randomized subjects were comparable between treatment groups (no statistical test performed). Quality of life through Week 49 as measured by the EORTC QLQ-C30 Global Health Status (as well as for the individual functioning or symptom scales) remained stable in both treatment groups, with no mean change score from baseline reaching the minimal important difference for the patient (i.e. mean change ≥ 10 points) at any time point during treatment for either treatment group (see Figure 6 and Weber et al. 2017, supplementary appendix).

Figure 6: EORTC QLQ-C30 change from baseline and standard errors over time



Source: [28]

In the protocol, the minimal clinical important difference (MCID) is defined as >5 points. However, an actual improvement of HRQoL for disease free and potentially healthy patients might not be clinically meaningful in the adjuvant setting. Inherently, treatment of disease free patients should affect QoL as little as possible. In other words, a minimal deterioration of HRQoL (if any) from baseline at any time point would be the goal of an adjuvant treatment. Moreover, it could be argued that when comparing an adjuvant treatment to placebo as in this application, the two arms should preferably show similar results. Conclusively, the available HRQoL results from CheckMate 238 support the clinical relevance of adjuvant nivolumab.

Patient-reported General Health Status EuroQol five dimension (EQ-5D)

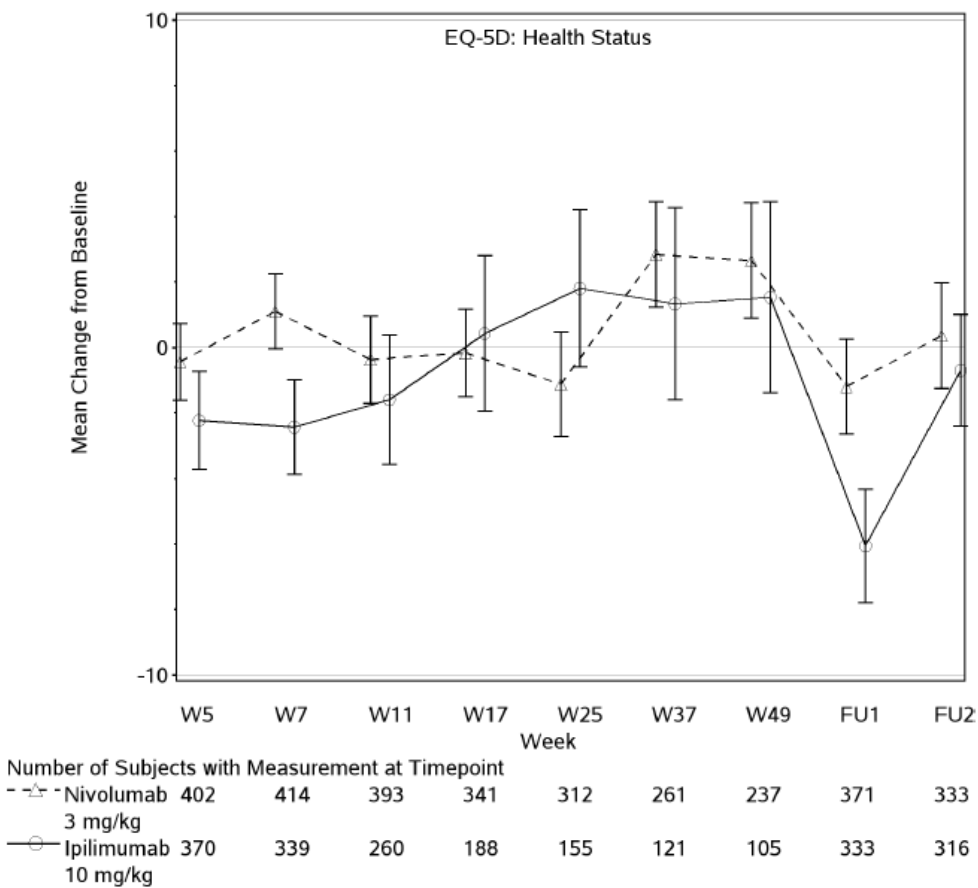
The EuroQol five dimension, three levels, five items (EQ-5D-3L5) is a generic multi-attribute health-state classification system. The respondent's self-described health state can be converted into a utility score representing the societal desirability of his/her own health. In addition, the EQ-5D includes a visual analogue scale (VAS) allowing a respondent to rate his/her health on a scale ranging from 0–100, with a MCID for mean change score from baseline of 0.08 for the EQ 5D utility score and of 7 for the EQ 5D VAS [29]). This correspond to the MCID defined in the protocol.

Questionnaire completion rates for the EQ-5D at baseline were 98.0% (444/453) of subjects in the nivolumab group and 96.9% (439/453) of subjects in the ipilimumab group completed the EQ-5D and met or exceeded 86% and 85%, respectively, at all assessments through 49 weeks of follow-up, and met or exceeded 77.2 and 73.5 at follow-up visits.

At baseline, mean EQ-5D utility index scores and EQ-5D VAS for all randomized subjects were comparable between treatment groups (no statistical test performed). The EQ-5D utility index scores and EQ-5D VAS remained stable in both treatment groups, with no mean change score from baseline reaching the MCID for the patient at any time point for either treatment group (see **Figure 7** and Weber et al. 2017, supplementary appendix). As mentioned above this is an important and relevant result in the context of adjuvant treatment.

EQ-5D was not measured in CA184029. Therefore a comparison between nivolumab and placebo has not been possible to perform.

Figure 7 : EQ-5D VAS Change from baseline means and standard errors over time



Source: [28]

5.8.2 Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

Result of comparative analyses – Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

The Bucher ITC shows a statistical significant and clinical relevant improvement in DMFS when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.58** (95% CI 0.4228, 0.7890).

The clinically minimal difference of 7%-points in DMFS, as defined in the protocol, is exceeded for nivolumab vs. placebo at the latest available time point, 24 months. The ARR is calculated to a **16.24 %-points** difference, which can be considered a highly clinical relevant difference.

Table 20: Comparative analyses - Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

Direct: HR_{nivoipi}, 95% CI 0.76 (0.59, 0.98)	Direct: HR_{pboipi}, 95% CI 1.32 (1.09, 1.56)	Indirect: HR_{nivoplac} (ln HR_{nivoplac} = ln HR_{nivoipi} – ln HR_{pboipi}) = 0.58 95% CI: (ln Var = ln VAR_{nivoipi} – ln VAR_{pboipi}) = (0.4228- 0.7890)	
2 year DMFS rate for placebo [8]			53.3% (48.58-57.70)
2 year DMFS rate for Nivolumab		$e^{\ln DMFS \text{ rate } PBO} * HR = e^{\ln(0.533) * 0.58} =$	69.5% (60.83-76.62)
ARR		= 53.3% - 69.5% =	-16.24% points (7.57-23.36)

Source: [8, 9]

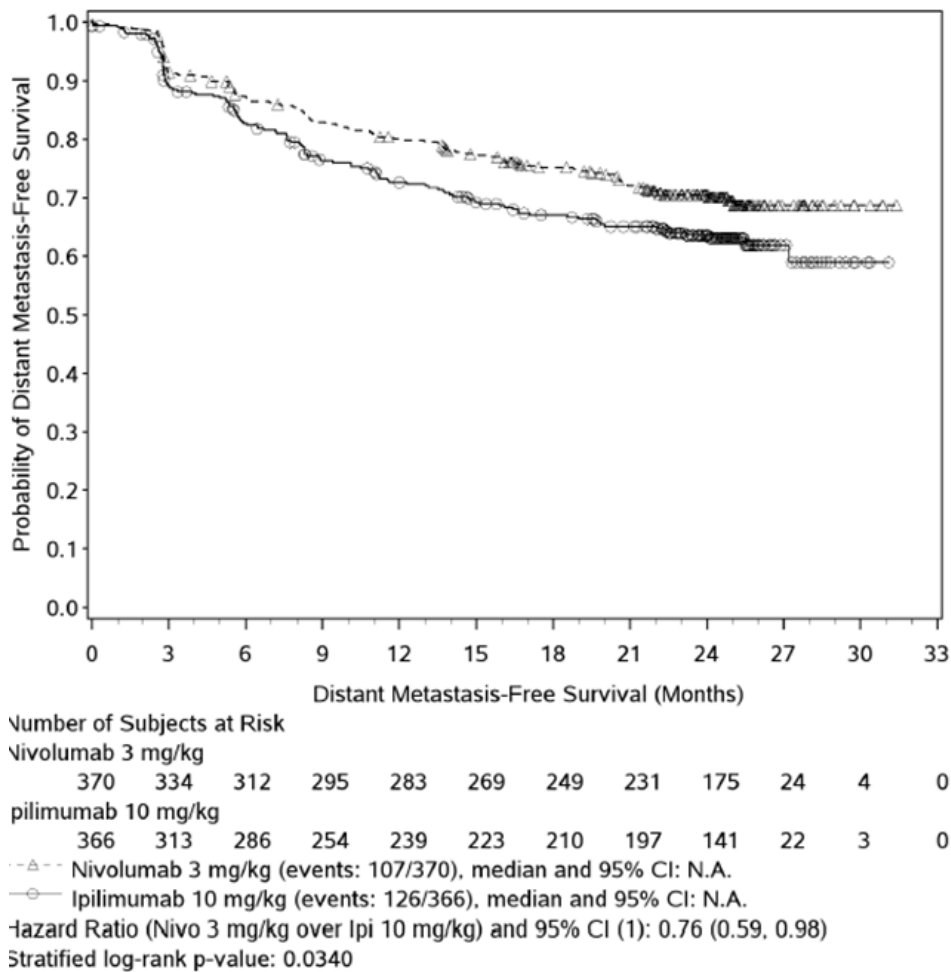
Distant Metastasis Free Survival in CheckMate 238

In all randomised subjects with Stage III disease n = 369 in the nivolumab group and n = 366 in the ipilimumab group), median DMFS was not reached in either group. A benefit was shown for nivolumab over ipilimumab HR = 0.73 [95%CI: 0.55, 0.95]; stratified log-rank p = 0.0204) (see further Figure S3 in the Weber 2017 supplementary appendix) [5].

DMFS rates for the nivolumab group and the ipilimumab group at 6 months were 87.5% vs 82.9%, 80.2% vs 73.4% at 12 months, and 75.1% vs 66.6% at 18 months, respectively.

In the updated analyses with a minimal follow-up of 24 months [9], a favorable DMFS was shown for nivolumab compared to ipilimumab with HR = 0.76 (95% CI: 0.59, 0.98; stratified log-rank p = 0.0340). Median DMFS was not reached. The DMFS rate at 24 months was also favorable in the nivolumab group 70.5% compared to 63.7% for the ipilimumab group (**Figure 8**). DMFS is an exploratory endpoint in CheckMate 238, and is supportive of the overall effect on RFS and the clinical benefit of nivolumab as adjuvant treatment of melanoma.

Figure 8: Kaplan-Meier Plot of Distant Metastasis-Free Survival in patients with Stage III Disease – Study CA209238
24 months minimum follow-up (All Randomized Subject



Source: [28]

With as much as 5.3 year follow-up in CA184029, the DMFS Kaplan-Meier curves of ipilimumab and placebo underline that placebo at no time point is better than ipilimumab (See Figure 1C in Eggermont et al 2016) [7]. This indirectly confirms the clinical relevance of the results of 238 where nivolumab improves DMFS compared to ipilimumab even before 12 months and beyond, which is again emphasized by the comparative analysis described above.

6. Conclusion

Overall, the results from the current application support nivolumab as standard of care (SOC) for patients with completely resected stage III and IV melanoma:

OS:

- Per protocol, a formal interim OS analysis of CheckMate 238 will take place at a minimum follow-up of 3 years. The final OS analysis will be performed 4 years after last patient randomisation and is expected to be published end 2020.

2-year RFS rate:

- The indirect treatment comparison (ITC) shows a statistical significant and clinical relevant improvement in recurrence free survival (RFS) when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.50** (95% CI 0.39, 0.65).
- Absolute Risk Reduction (ARR): A **22.29%-points** difference for nivolumab vs. placebo at 24 months can be considered highly relevant (defined clinically minimal difference of 10%-points).

Adverse Events:

- Grade 3-4: The ITC showed a similar risk of getting a grade 3-4 AE, when comparing nivolumab vs. placebo, **RR= 0.95** (95% CI 0.74, 1.22). An ARR difference of **1.20%-points** indicates a similar AE rate between nivolumab and placebo (acceptable clinical difference: 30%-points).
- Discontinuation rate: The ITC showed a **RR = 2.62** (95% CI 1.57, 4.38) indicating that the discontinuation rate is twice as high for patients receiving nivolumab compared to the patients receiving placebo. The ARR is **7.53%-points** (acceptable clinical difference of 15%-points).

HRQoL:

- No clinically relevant deterioration from baseline in Health Related Quality of Life (HRQoL) for nivolumab was found at any time point in CheckMate 238. For a disease free patient population, this is a clinically meaningful result.

2-year DMFS rate:

- The ITC shows a statistical significant and clinical relevant improvement in Distant Metastasis Free Survival (DMFS) when comparing nivolumab to placebo with a **HR=0.58** (95% CI 0.42, 0.79) at 24 months.
- ARR: A **16.24%-points** difference at 24 months can be considered highly clinically relevant (defined minimal difference: 7%-points).

7. References

1. Eggermont, A.M.M., et al., *Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma*. N Engl J Med, 2018. **378**(19): p. 1789-1801.
2. Wolchok, J.D., et al., *Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(14): p. 1345-1356.
3. Maio, M., et al., *Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2018. **19**(4): p. 510-520.
4. Ascierto, P. *Immunotherapies and novel combinations: the focus of advances in the treatment of melanoma*. Cancer immunology, immunotherapy, 2015. **64**, 271-274 DOI: 10.1007/s00262-014-1647-3.
5. Weber, J., et al., *Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma*. N Engl J Med, 2017. **377**(19): p. 1824-1835.
6. Coens, C., 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): p. 393-403.
7. Eggermont, A.M., et al., *Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy*. N Engl J Med, 2016. **375**(19): p. 1845-1855.
8. Eggermont, A.M., 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): p. 522-30.
9. European Medicines Agency, *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0041*. 2018.
10. Dansk Melanom Gruppe, *Dansk Melanom Database National årsrapport 2016 1. januar 2016 – 31. december 2016* <http://www.melanoma.dk/>. 2016.
11. Korn, E.L., et al., *Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials*. Journal of Clinical Oncology, 2008. **26**(4): p. 527-534.
12. Wolchok, J.D., et al., *Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(14): p. 1345-1356.
13. Gershenwald, J.E., 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): p. 472-492.
14. Balch, C.M., et al., *Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification*. J Clin Oncol, 2009. **27**(36): p. 6199-206.

15. Romano, E., et al., *Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(18): p. 3042.
16. American Cancer Society. *Survival Rates for Melanoma Skin Cancer, by Stage*. 2016; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates-for-melanoma-skin-cancer-by-stage.html>.
17. Leiter, U., et al., *Excision guidelines and follow-up strategies in cutaneous melanoma: Facts and controversies*. Clinics in dermatology, 2010. **28**(3): p. 311-315.
18. Meyers, M.O., et al., *Method of detection of initial recurrence of stage II/III cutaneous melanoma: analysis of the utility of follow-up staging*. Annals of surgical oncology, 2009. **16**(4): p. 941-947.
19. Tas, F. and K. Erturk, *Recurrence behavior in early-stage cutaneous melanoma: pattern, timing, survival, and influencing factors*. Melanoma research, 2017. **27**(2): p. 134-139.
20. Faries, M.B., et al., *Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(23): p. 2211-2222.
21. Suciu, S., et al., *Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2018. **110**(1).
22. Bucher, H.C., et al., *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology, 1997. **50**(6): p. 683-91.
23. Cox, D.R., *Regression models and life-tables*, in *Breakthroughs in Statistics*,. 1992, Springer. p. 527-541.
24. Leiter, U., et al., *Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(1): p. 37-45.
25. Bristol-Myers Squibb, *Opdivo Summary of product characteristics* 2018.
26. Ribas, A., et al., *PD-1 blockade expands intratumoral T memory cells*. Cancer immunology research, 2016: p. canimm. 0210.2015.
27. Schadendorf, D., et al., *Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials*. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2017. **35**(34): p. 3807-3814.
28. Bristol-Myers Squibb, *Interim Clinical Study Report CA209238 BMS-936558 Nivolumab*. 2017.
29. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes, 2007. **5**(1): p. 70.

8. Appendix

Results per PICO

Table A4 Results referring to:

What is the added clinical value of adjuvant treatment with nivolumab in patients with completely resected stage III or IV melanoma?

Results per outcome	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Overall Survival		NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Relapse Free Survival at 24 months	CA184029 CheckMate 238	-22.29	14.61–28.90		HR: 0.50	0.386–0.651		<i>The Bucher method allows for the comparison of two interventions in the absence of direct head-to-head data via an adjusted indirect comparison. As each endpoint is time to an event, HRs derived from Cox models were used to form indirect comparisons using the Bucher method</i>
Adverse Events: Grade 3-4	CA184029 CheckMate 238	1.20	–6.69 to 5.83		RR: 0.95	0.744-1.223		
Adverse Events: Discontinuation Rate	CA184029 CheckMate 238	-7.53	2.64-15.71		RR: 2.62	1.570-4.385		
Health Related Quality of Life	CheckMate 238	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Distant Metastasis Free Survival at 24 months	CA184029 CheckMate 238	-16.24	7.57-23.36		HR: 0.58	0.423-0.789		<i>The Bucher method.</i>

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til adjuverende behandling af modermærkekræft

Handelsnavn	Opdivo
Generisk navn	Nivolumab
Firma	BMS
ATC-kode	L01XC17
Virkningsmekanisme	(PD-1) immune checkpoint inhibitor
Administration/dosis	Nivolumab 3 mg/kg administreret som intravenøs infusion hver anden uge, behandlingsvarighed er højst et år.
Forventet EMA-indikation	OPDIVO som adjuverende monoterapi til behandling af voksne med malignt melanom med involvering af lymfeknude eller metastatisk sygdom efter komplet resektion
Godkendelsesdato	03.07.2018
Offentliggørelsesdato	03.07.2018
Dokumentnummer	21893
Versionsnummer	1.1

Indhold

1	Formål	4
2	Baggrund	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Nivolumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Valg af effektmål	7
	Kritiske effektmål	8
	Vigtige effektmål	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15

Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i>
AE:	<i>Adverse Event</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>
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>
RCT:	<i>Randomized Clinical Trials</i>
RFS:	<i>Recurrence Free Survival</i>
RR:	Relativ Risiko
SN:	<i>Sentinel Node</i>

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af nivolumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af patienter med modernærkekræft. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende nivolumab modtaget 23. marts 2018

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af nivolumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem nivolumab og observation (watch and wait) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

Nivolumab har på nuværende tidspunkt indikation til ikke-resektabelt eller metastatisk melanom som monoterapi (ved PD-L1 positive) eller i kombination med ipilimumab (ved PD-L1-negative).

2 Baggrund

Modernærkekræft opstår i melanocytter i modernærker og er blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, den 4. hyppigste kræftform hos kvinder og den 5. hyppigste hos mænd. Ifølge Dansk Modernærkekræft 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].

Sygdommens stadie grupperes efter TNM-klassifikationen: Tumor, Node (lymfeknude) og Metastase. Disse parametre siger noget om hvor fremskreden den primær tumor 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 alvorlige spredning til indre organer [2,3]. Stadieinddeling af modernærkekræft baseres på disse parametre.

Prognosen for modernærkekræft i Danmark er god, da de fleste tilfælde opdages tidligt [4]. 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 modernærkekræft (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 modernærket en prognostisk betydning [1].

2.1 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med resektabel stadium III og stadium IV modernærkekræft er radikal kirurgi efterfulgt af observation (watch and wait). Aktuelt er der intet tilbud om tillæg af medicinsk efterbehandling (adjuverende terapi).

Til at vurdere spredning til nærmeste lymfeknuderegion undersøger man de sentinelle lymfeknuder, også kaldet skildvagtslymfeknuder (sentinel nodes (SN)). Med radikal kirurgi 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 modernærkekræft i 2016 blev 234 patienter diagnosticeret med resektabel stadie III og 31 patienter med resektabel stadium IV modernærkekræft [1,5]. Baseret på ovenstående vurderer fagudvalget, at et estimat for potentielle kandidater til adjuverende behandling vil ligge på omkring 150 – 200 patienter. Se i øvrigt punkt 6, Andre overvejelser.

2.2 Nivolumab

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 [6]. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1, kan derfor reaktivere immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe tumorceller.

Antistoffer rettet mod PD-1 og PD-L1, herunder nivolumab, har indikation til en række metastatiske kræftformer, inklusiv modernærkekræft, og er ifølge RADS behandlingsvejledning for metastatisk modernærkekræft [7]:

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

European Medicines Agency's (EMA) forventede godkendelse af nivolumab til adjuverende behandling er uafhængig af PD-L1 status [8,9].

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

Behandlingsvarighed 1 år eller frem til progression eller ophør grundet bivirkninger.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af adjuverende behandling med nivolumab til patienter med komplet reseceret modermærkekræft¹ stadium III og IV?

Population

Patienter med komplet reseceret modermærkekræft stadium IIIa, IIIb, IIIc, IIId eller komplet reseceret stadium IV jf. AJCC version 8.

Intervention

Nivolumab, beskrevet i afsnit 2.2

Komparator

Ingen farmakologisk adjuverende behandling: observation (watch and wait).

Effektmål

Beskrevet i Tabel 1

¹ påvist ved sentinel lymfeknude alene eller klinisk/billeddiagnostisk, hvor der foretages komplet resektion

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	OS rate ved 5 år	En forskel på 5 %-point
Recurrence free survival (RFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	RFS rate ved 3 år	En forskel på 10 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	En forskel på 30 %-point
			Andel af patienter, med behandlingsophør som følge af bivirkninger	En forskel på 15 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne	Narrativ vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Ændring over tid i identiske livskvalitetsspørgeskemaer	Forskel i ændring svarende til de validerede mindste klinisk relevante forskelle for de involverede livskvalitets spørgeskemaer (se nedenfor)
Distant Metastasis Free Survival (DMFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	DMFS rate ved 3 år	En forskel på 7 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den samlede kliniske merværdi af nivolumab baseres på en tidshorisont på længst mulig opfølgningstid. Tidsangivelser i tabellen er defineret på baggrund af den foreløbige ansøgning.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier.

Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængigt af årsag.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point i OS rate ved 5 år mellem nivolumab sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet overlevelseshaster på 5 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 5 år, ønskes supplerende information på overlevelseshaster efter længst mulig opfølgningstid.

Recurrence free survival (RFS)

Patienter der er kandidater til adjuverende behandling med nivolumab har komplet resekeret stadium III-IV modermærkekræft, dvs. der er ingen målbar sygdom. Tilbagefald måles i adjuverende kliniske studier indenfor modermærkekræft med det primære effektmål RFS [10–12]. RFS defineres som tiden fra randomisering til første tilbagefald eller død.

Fagudvalget vurderer imidlertid, at overlevelse er det vigtigste effektmål for at vurdere den reelle kliniske merværdi. Da der ifølge ansøger endnu ikke foreligger overlevelseshaster, ønsker fagudvalget data på RFS, da det på nuværende tidspunkt er bedste effektmål til at vurdere effekten af nivolumab til adjuverende modermærkekræft.

Ved fastlæggelse af mindste klinisk relevante forskel refererer fagudvalget til ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1, form 1 [13] samt gode behandlingsmuligheder ved progression.

Fagudvalget vurderer, at en forskel i RFS rate ved 3 år på 10 %-point mellem nivolumab sammenlignet med placebo er klinisk relevant.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet RFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på RFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger som uønskede hændelser (adverse events (AEs)) grad 3-4 samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, da det belyser, hvorvidt nivolumab som adjuverende behandling tolereres blandt en population af komplet resekerede modermærkekræft patienter. De uønskede hændelser suppleres med en kvalitativ gennemgang.

Uønskede hændelser grad 3-4 (Adverse events (AE))

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [14], er relevant for vurderingen. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 30 %-point mellem nivolumab og placebo behandling. Fagudvalget vurderer, baseret på klinisk erfaring fra behandling med nivolumab til metastatisk modermærkekræft, at uønskede hændelser forbundet med behandlingen er håndterbare, hvorfor denne forskel i uønskede hændelser accepteres.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger

Behandlingsophør på grund af bivirkninger reflekterer, hvorvidt nivolumab tolereres sammenlignet med placebo. Behandlingsophør på grund af alvorlige bivirkninger ønskes oplyst og fagudvalget vurderer, at en forskel på 15 %-point mellem grupperne er klinisk relevant. Fastlæggelsen af den mindste klinisk relevante forskel afspejler fagudvalgets kliniske erfaring med nivolumab i metastatisk behandling, hvor ophør grundet bivirkninger er velkendt under immunterapi, og at behandlingsvirkning ikke ophører ved behandlingsophør.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker derudover en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med nivolumab med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt produktresumé for nivolumab.

Vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget vurderer, at følgende validerede spørgeskemaer er relevante:

Livskvalitet vurderet ud fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) [15]. EORTC-QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer [10]. En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på en lille ændring defineret som ≥ 5 point.

EQ-5D spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der får fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem dabrafenib i kombination med trametinib og komparator som værende klinisk relevant [16,17].

Distant Metastasis Free Survival (DMFS)

DMFS defineres som tiden fra randomisering til påvisning af fjernmetastase eller død. Patienter censureres på datoen for sidste sygdomsvurdering [8]. Fagudvalget finder, at DMFS er et vigtigt effektmål, idet det er en parameter for hvilke patienter, der får uheldeligt tilbagefald.

Fagudvalget vurderer, at en forskel på 7 %-point i DMFS rate ved 3 år mellem nivolumab sammenlignet med placebo, som værende klinisk relevant. Fagudvalget lagde vægt på, at den mindste klinisk relevante forskel skulle være mindre end for RFS, da effektmålet indtræder på et senere tidspunkt, men dog større end OS.

Fagudvalget efterspørger i udgangspunktet DMFS rater på 3 år. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 3 år ønskes supplerende information på DMFS rater efter længst mulig opfølgningstid.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
nivolumab, Opdivo	Adjuverende behandling modermærkekræft

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions-og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end randomiserede kontrollerede studier ekskluderes, fase I og fase IIa studier ekskluderes. Derudover ekskluderes studier med andre populationer end de valgte og studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra

de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemethode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Det skal fremgå hvor data på de enkelte effektmål stammer fra, begrundelse for eventuelle afvigelser fra EPAR samt beskrivelse af, hvilke analysemetoder der er blevet anvendt til hvilke effektmål.

6 Andre overvejelser

På grund af diskrepans mellem de kliniske studiers AJCC klassifikation (7. version) og nuværende AJCC klassifikation (8. version), og fordi man ikke længere foretager fuld lymfeknuderømning, som de kliniske studier baserer sig på, er der behov for en mere klinisk relevant tilgang. Dette er dog ikke indenfor fagudvalgets arbejde, men derimod en diskussion der bør foregå i de kliniske selskaber med henblik på hvilke patienter med stadium III sygdom (specielt stadium IIIa sygdom) og hvilke med stadium IV, der er potentielle kandidater til adjuverende behandling.

7 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. Gruppe DM. Melanoma.dk\guidelines. 2018.
5. Hölmich LR, Klausen S, Spaun E, Schmidt G, Gad D, Svane IM, et al. The Danish Melanoma Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:543–8.
6. Schjøtt A. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma.* 2015;4(september):30–2.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for metastaserende malignt melanom. København; 2016.
8. 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.
9. 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.
10. Long G V., Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;NEJMoa1708539.
11. 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.
12. 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.
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol.* 2017;(October):2340–66.
14. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
15. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.
16. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199–208.
17. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and

VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modernærkekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Marco Donia Læge, Ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nord
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge	Region Midt
Lars Bastholt Overlæge	Region Syddanmark
<i>Vurderet at udpegning ikke var relevant</i>	Region Sjælland
Marco Donia	Region Hovedstaden
Niels Jessen Overlæge, professor	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Ingen udpegning</i>	Dansk Selskab for sygehusapoteksledelse (DSS)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSKR)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich	Dansk Modernærkekræft Gruppe (DMG)
Søren Chrestensen	Danske Patienter
Lene Ottesen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulf Johansen (koordinator) Agla Jael Fridriksdottir (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)