

Medicinrådets vurdering  
af klinisk merværdi for  
nivolumab/ipilimumab til  
behandling af  
nyrecellekarcinom

### 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.

### Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43434
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019, Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi .....	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund .....	5
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning .....	8
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi .....	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål .....	8
9.1.1	Gennemgang af studier .....	9
9.1.2	Resultater og vurdering .....	11
9.1.3	Evidensens kvalitet .....	19
9.1.4	Konklusion for nivolumab i kombination med ipilimumab som behandling til mRCC.....	20
10	Andre overvejelser.....	21
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....	21
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	22
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning .....	22
14	Referencer.....	23
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	24
16	Versionslog.....	25
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler .....	26
17.1	Cochrane Risk of Bias .....	26
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til mRCC .....	27
18	Bilag 2: Baseline karakteristika – supplerende litteratur.....	29

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Opdivo og Yervoy
Generisk navn	Nivolumab og ipilimumab i kombination
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC17 + L01XC11
Virkningsmekanisme	Anti-PD-1 (nivolumab) og CTLA-4 hæmmer (ipilimumab)
Administration/dosis	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver tredje uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof hver fjerde uge (vægtjusteret 6 mg/kg eller max 480 mg). Enkeltstofbehandlingen fortsættes så længe, der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligning med sunitinib er moderat.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer.

### **Medicinrådet kategoriserer lægemidlers 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.

### 3 Forkortelser

CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
RR:	Relativ risiko
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
CI:	Konfidensinterval
DOR:	<i>Duration of response</i>
FKSI-10:	<i>National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index</i>
IMDC:	<i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
mTOR	Proliferative signalhæmmere
OS:	<i>Overall survival</i>
ORR:	<i>Objective responsrate</i>
PD-1	Programmeret celledød-1
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PPQ:	<i>The Patient Preference Questionnaire</i>
TKI:	Tyrosin kinasehæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor

## 4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC) 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/ipilimumab anbefales som mulig standardbehandling.

## 5 Baggrund

### *Nyrekraft*

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekraft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrene - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark [1]. Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

RCC opstår i/udgår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [2]. RCC opdeles i forskellige subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af alle RCC-tilfælde [3].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling. Patienter med mRCC inddeles i 3 prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget anslår, at ca. 240 danske patienter årligt er i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer heraf, at 2 ud af 3 patienter er kandidater til behandling med nivolumab/ipilimumab, svarende til 150 patienter årligt.

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de sidste 15 år, og 5-årsoverlevelsen var i 2016 ca. 60 % [4]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinase-hæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [5].

### *Nuværende behandling*

Patienter med solitære metastaser i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet helbredende behandling med kirurgi [5]. Når kirurgisk behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling.

Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [6]. IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler på baggrund af seks risikofaktorer patienterne i tre prognosegrupper: god, intermediær og dårlig.

Risikofaktorerne for prognosestratificering er, som følger:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom

- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofile granulocytter antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > øverste normalgrænse.

Patienterne allokeres til prognosegrupperne på baggrund af forekomst af ovennævnte risikofaktorer:

- 0 risikofaktorer: **god prognosegruppe**
- 1-2 risikofaktorer: **intermediær prognosegruppe**
- ≥ 3 risikofaktorer: **dårlig prognosegruppe.**

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS' behandlingsvejledning fra 2016 [5]:

I 1. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er pazopanib førstevalg, mens sunitinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør temsirolimus overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe. Pazopanib anbefales som førstevalg fremfor sunitinib, da pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil samt en mere favorabel livskvalitet, men med hensyn til effekt vurderes pazopanib og sunitinib at være ligeværdige.

I 2. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er nivolumab førstevalg for alle prognosegrupper, mens cabozantinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør axitinib overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe.

Da nivolumab allerede er godkendt som 2. linjebehandling til mRCC, vil fagudvalget, indtil der foreligger en behandlingsvejledning fra Medicinrådet, forholde sig til, om en eventuel anbefaling af behandlingen påvirker behandlingsalgoritmen fra RADS.

Fagudvalget vurderer, trods indplacering af pazopanib som førstevalg i RADS' behandlingsvejledning, at det er relevant at angive både pazopanib og sunitinib som komparatorer, da dette giver mulighed for at vurdere den kliniske merværdi af ipilimumab/nivolumab på baggrund af et stærkere datagrundlag.

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Nivolumab er en immuncheckpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af nivolumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [7].

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som hæmmer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [8].

Behandlingen med nivolumab, enten som monoterapi eller i kombination med ipilimumab, bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [7,8].

Kombinationsterapi med nivolumab og ipilimumab har EMA-indikation til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i intermediær eller dårlig prognosegruppe [7,8] uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

## 6 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 12. april 2018. Sekretariatet har følgende bemærkninger:

- Ansøger har indsendt data for overlevelse (OS) ved 12, 18 og 24 måneder, progressionsfri overlevelse (PFS) ved 12 måneder samt data for objektiv responsrate (ORR) og alvorlige bivirkninger. Hazard ratio (HR) for OS og PFS er angivet med 99,8 % konfidensintervaller. Medicinrådet har omregnet disse til 95 % konfidensintervaller for at kunne kategorisere effekten af lægemidlet i henhold til de gældende metoder, der anvendes.
- Ansøger har også indsendt data for samlet overlevelse ved 30 måneder og PFS ved 18 måneder. Disse data er fortrolige upublicerede data fra conferenceabstracts og vil derfor ikke indgå i Medicinrådets vurdering af nivolumab/ipilimumab til mRCC.

Ansøger har, under antagelse af at de to komparatorer (pazopanib og sunitinib) er ligeværdige, udelukkende indsendt en direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib. Ansøger har inddraget litteratur, der understøtter antagelsen (jf. afsnit 4). I Medicinrådets vurdering fra 2018 af lægemidlet cabozantinib til samme indikation blev der foretaget samme antagelse om de to komparatorer [9]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at dataanalysen, i form af den direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib, er fyldestgørende ift. vurdering af klinisk merværdi.

Argumentationen er uddybet i afsnit 5.

**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.



## 7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol. Ansøger har som anført i tabel 1 identificeret fire relevante studier: Checkmate 214 [10], Checkmate 016 [11], COMPARZ [12,13] og PISCES [14]. De enkelte studier er beskrevet yderligere i afsnit 5.1.1.

**Tabel 1: Relevante studier**

Reference	Titel	Klinisk studie
Motzer et al. 2018 [10]	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma	CheckMate 214
Cella et al 2019 [17]	Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Checkmate 214): a randomized, phase 3 trial	Checkmate 214
Hammers et al. 2017 [11]	Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study	CheckMate 016
Escudier et al. 2014 [14]	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study	PISCES
Motzer et al. 2013 [12]	Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma	COMPARZ
Motzer et al. 2014 [13]	Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib	COMPARZ

## 8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger, foruden omregning af konfidensintervaller fra 99 til 95 %.

Ansøger har med udgangspunkt i det randomiserede, kontrollerede fase III-studie, Checkmate 214, leveret en direkte sammenlignende analyse af nivolumab/ipilimumab overfor sunitinib.

Der er ikke foretaget en sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib. Det antages, at de inkluderede sammenligninger baseret på CheckMate 214 med rimelighed vil repræsentere begge komparatorer. Antagelsen er baseret på non-inferioritetsstudiet, COMPARZ, der viste, at der ikke er effektforskel mellem pazopanib og sunitinib [12,13]. Dette understøttes også af et større observationelt studie [15], Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecellecarcinom [9] samt nyere internationale kliniske retningslinjer [16].

I COMPARZ er data ikke opgjort separat for de tre prognosegrupper. De ikke-sammenlignelige patientpopulationer i de to studier introducerer yderligere statistisk usikkerhed og potentielt confounding. Givet de metodologiske begrænsninger er det ikke muligt at udføre en meningsfuld indirekte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib.

På baggrund af ovenstående anvendes derfor kun data fra CheckMate 214 i denne vurdering.

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi ved 1. linjebehandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC, i intermediaær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligningen med sunitinib er moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i antagelsen om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

### 9.1.1 Gennemgang af studier

#### Karakteristika

##### *CheckMate 214:*

Effekt og bivirkninger af nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg til behandling af fremskredent/metastatisk RCC er undersøgt i et randomiseret, ublindet fase 3-studie. Studiet inkluderer patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation omfatter patienter i intermediaær- eller dårlig prognosegruppe. Patienterne er stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

I alt er 1096 patienter randomiseret i studiet. Af dem er 847 patienter i den intermediaære eller dårlige prognosegruppe til enten nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge (n = 425) eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause.

De primære effektmål i studiet er samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST version 1.1. De sekundære endepunkter er bivirkninger, ORR, PFS og OS hos intention-to-treat (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter omfatter effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ) samt selvrapporeret livskvalitet (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19, FACT-G og EQ-5D-3L)).

##### *CheckMate 016:*

CheckMate 016 er et open-label, fase 1-studie, som evaluerede effekt og sikkerhed for nivolumab/ipilimumab i 3 forskellige doseringer.

I alt 194 patienter er randomiseret til én af tre behandlinger: nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg, nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg eller nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg. Behandlingen omfatter intravenøs infusion hver 3. uge for 4 doser efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge. Behandlingen forsættes så længe, der kan observeres klinisk fordel, eller indtil patienten ikke længere tåler behandlingen. Studiets primære endepunkt er sikkerhed og tolerabilitet med det formål at bestemme den maksimalt tålte dosis af nivolumab/ipilimumab. De sekundære endepunkter er bedste respons (BOR), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), tid til respons, progressionsfri overlevelse (PFS) og 24-ugers progressionsfri overlevelseshastighed. Overlevelse (OS) er et eksplorativt endepunkt.

##### *PISCES:*

PISCES er et dobbelt-blindet fase 3-overkrydsningsstudie, hvor patientpræference for pazopanib evalueres over for patientpræference for sunitinib hos patienter med mRCC. I alt er 169 patienter randomiseret i en 1:1 ratio til enten en 10-ugers behandlingsperiode med pazopanib efterfulgt af en 10-ugers behandlingsperiode med sunitinib eller en 10-ugers behandlingsperiode med sunitinib efterfulgt af en 10-ugers

behandlingsperiode med pazopanib. Inklusionskriterierne er: voksne patienter ( $\geq 18$  år) i performancestatus (PS) 0-2 med mRCC.

Studiets primære endepunkt er patientpræference vurderet med The Patient Preference Questionnaire (PPQ). De sekundære endepunkter omfatter evaluering af specifikke årsager til præference, livskvalitet, klinikers præference, hyppighed og tid til dosisjustering samt sikkerhed.

#### COMPARZ:

COMPARZ er et open-label randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC. 1110 patienter er randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med pazopanib (n= 55) eller sunitinib (n=55). Data for respons er evalueret ved et uafhængigt blindet radiologisk review. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performancestatus (70 eller 80 versus 90 eller 100).

Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter ( $\geq 18$  år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling, Karnofsky performancestatus score på minimum 70 og normal organfunktion.

Studiet er et non-inferioritetsstudie af pazopanib og sunitinib med PFS som primært endepunkt. Sekundære endepunkter omfatter ORR, OS, bivirkninger og livskvalitet. Median opfølgningstid er ikke angivet, men den endelige overlevelsesanalyse blev foretaget med data cut-off i september 2013 (24 måneder efter inklusion af patienter).

#### Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Der er ikke anført baselinekarakteristika fra PISCES eller CheckMate 016, da disse studier udelukkende anvendes som supplerende litteratur. CheckMate 214 og COMPARZ er de primære studier i vurderingen af klinisk merværdi. Baselinekarakteristika for Checkmate 016 og PISCES er i stedet angivet i bilag 3.

**Tabel 2: CheckMate 214 baselinekarakteristika [10]**

	Intermediær og dårlig prognosegruppe	
	Nivolumab/ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)
Median alder, år (range)	65 (26-85)	61 (21-85)
Mænd, n (%)	314 (74)	301 (71)
Knoglemetastaser, n (%)	95 (22)	97 (23)
Tidligere nefrektomi, n (%)	341 (80)	319 (76)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	52 (12)	52 (12)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
Intermediær	334 (79)	333 (79)
Dårlig	91 (21)	89 (21)

**Tabel 3: COMPARZ baselinekarakteristika [12, 13]**

	Total population	
	Pazopanib (n = 557)	Sunitinib (n = 553)
Median alder, år (range)	61 (18-88)	62 (23-86)
Mænd, n (%)	398 (71)	415 (75)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	141 (25)	130 (24)
90 eller 100	416 (75)	423 (76)
Knoglemetastaser, n (%)	110 (20)	88 (15)
Tidligere nefrektomi, n (%)	459 (82)	465 (84)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	46 (8)	42 (8)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	142 (25)	137 (25)
Intermediær	299 (54)	308 (56)
Dårlig	106 (19)	94 (17)
Ukendt	10 (2)	14 (3)

I både CheckMate 214 [9] og COMPARZ-studierne [12, 13] vurderer fagudvalget, at patienterne er sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. Nivolumab og ipilimumab i kombination er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. De primære analyser i CheckMate 214-studiet er derfor baseret på patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Resultaterne i COMPARZ-studiet omfatter patienter i alle tre prognosegrupper (god, intermediær og dårlig). Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er repræsentative for den danske patientpopulation.

### 9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den kliniske merværdi af ipilimumab/nivolumab vurderes ift. sunitinib.

Fagudvalget definerer (jf. protokollen) klinisk betydende forskelle for et nyt lægemiddel som 10 % absolut forbedring i effekt og livskvalitet og 10 % absolut reduktion i alvorlige bivirkninger i forhold til komparator, hvilket er et stort forbedringskrav til onkologiske behandlingsmidler til patienter med mRCC.

#### *Samlet overlevelse (kritisk)*

Medianen for samlet overlevelse (OS) belyser, hvor lang tid der går, inden halvdelen af patienterne er døde. OS-raten er derimod et estimat for, hvor mange der er i live efter hhv. 12 og 24 måneder. De to mål for overlevelse vil supplere hinanden i vurderingen.

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelsesserater**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater*
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	8 %-point [2,3;13,7]
Absolutte forskelle ved 18 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	14,4 %-point [8,1;20,7]
Absolutte forskelle ved 24 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	13,6 %-point [7,1;20,7]
Evidensens kvalitet		Moderat

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

\*Data stammer fra EMA's SmPC [7,8].

Overlevelsesseraten ved 12, 18 og 24 måneder for nivolumab/ipilimumab er henholdsvis 80,1 % [75,9;83,6], 74,3 % [69,8;78,2], 66,5 % [61,8;70,9] og for sunitinib er den 72,1 % [67,4;76,2], 59,9 % [54,9;64,5] og 52,9 % [47,9;57,7]. Dermed opnås den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 % for nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib ved både 18 og 24 måneder.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. overlevelsese-rate.

**Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle median OS	3 måneder		NR [32,5; NR] vs. 27,0 [27;34,8]*
Relative forskelle median OS	<b>Stor merværdi</b>	< 0,85	HR: 0,66 [0,54;0,81]**
	Vigtig merværdi	< 0,95	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

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.

\*OS ved data-lock i marts 2018. OS er analyseret, når alle patienter har minimum follow-up tid på 24 måneder.

\*\*Omregnet fra 99,8 % CI til 95 % CI [7].

For nivolumab/ipilimumab er median overlevelse ikke nået (NR) ved det seneste data-cut i marts 2018 (minimum follow-up tid: 24 måneder). Den absolutte effektforskel kan derfor ikke vurderes for den mediane overlevelse. Fagudvalget lægger vægt på, at en median OS efter minimum follow-up på 24 måneder, der ikke er opnået, betyder, at mindre end halvdelen af patienterne er døde efter 2 år.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. median overlevelse.

Fagudvalget betragter nivolumab/ipilimumabs effekt på overlevelsen som markant større end hidtil observeret ved behandling af denne patientgruppe. Dette skyldes, at der ikke er set lignende effekt ved introduktion af et nyt lægemiddel til denne patientgruppe siden introduktion af IL-2 behandling for cirka 30 år siden. Der har ikke tidligere været vist forbedret overlevelse ved 1. linjebehandling hos denne patientgruppe. Desuden har fagudvalget i protokollen sat den mindste klinisk relevante forskel til 10 % – et forbedringskrav, der til fulde er opnået.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. effektmålet samlet overlevelse (OS-rate og median OS) (moderat evidens kvalitet).

#### *Progressionsfri overlevelse (Kritisk)*

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression.

**Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: PFS-rate**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater*
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	7 procentpoint (0,3;13,7)
Evidensens kvalitet	Moderat	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. \*Data stammer fra EMA's SmPC [7,8].

PFS-raten ved 12 måneder var 49,6 (44,4;54,6) måneder for nivolumab/ipilimumab og 42,6 (37,0;48,0) måneder for sunitinib. Den klinisk relevante forskel på 10 % overstiges dermed ikke for PFS-raten ved 12 mdr.

**Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle median PFS	3 måneder		3,2 måneder (NE;NE)*
Relative forskelle median PFS	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	<b>Lille merværdi</b>	< 1,00	0,82 (0,68;0,99) <sup>#</sup>
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. \*Data stammer fra EMA's SmPC [7]. <sup>#</sup>99,1 % CI er omregnet til 95 % CI.

Median PFS for nivolumab og ipilimumab er 11,6 måneder (8,7;15,5) og 8,4 måneder (7,0;10,8) for sunitinib, hvilket svarer til en forskel på 3,2 måneder. Den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder overskrides dermed. Da den øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effektforskel samtidig er < 1,00, vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **lille klinisk merværdi** vedrørende median PFS.

Med udgangspunkt i den store effekt på samlet overlevelse formoder fagudvalget, at der for PFS kan være tale om en grad af pseudoprogession, som også observeres i andre patientgrupper, som behandles med immunterapi. Fagudvalget formoder derfor, at effekten på PFS potentielt kan være større, end data viser.

Samlet vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **lille klinisk merværdi** vedr. progressionsfri overlevelse (PFS-rate og median PFS) (moderat evidens kvalitet).

#### *Livskvalitet (kritisk)*

Livskvalitet er rapporteret både med det sygdomsspecifikke instrument FKSI-19 og det generiske EQ-5D ved 103 uger.

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle i livskvalitet	10 point** eller 10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	7,14 point målt med EQ-5D 9,09 point mål med FKSI-19
Evidensens kvalitet	Lav	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. \*\*Hvis der er tale om et redskab med en 100 points skala. \*Data rapporteret som gennemsnitlig ændring fra baseline ved 103-ugers opfølgning mellem intervention og komparator.

#### *EQ-5D:*

Baseline score for EQ-5D i CheckMate 214 var 70,45 point for nivolumab/ipilimumab og 69,61 point for sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % forbedring sammenlignet med komparator vil derfor skulle udgøre 6,9 point. Patienter behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab fastholdt generelt niveauet for livskvaliteten efter et mindre fald i behandlingens begyndelse, hvorefter den blev forbedret under behandlingen i forhold til baseline. Til sammenligning hos patienter behandlet med sunitinib faldt niveauet for livskvaliteten generelt efter opstart med behandling. Den gennemsnitlige ændring i livskvalitet målt med EQ-5D fra baseline til 103-uger var plus 4,0 point (1,91;6,09) for nivolumab i kombination med ipilimumab og minus 3,14 (-6,03; -0,25) point for sunitinib. Den absolutte forskel på 7,14 point mellem grupperne overstiger dermed det forhåndsdefinerede grundlag, som er en absolut forbedring på 10 % mellem behandlingerne.

#### *FKSI-19:*

Baseline score for FKSI-19 i CheckMate 214 var 60,1 point for nivolumab/ipilimumab og 59,1 point for sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % forbedring sammenlignet med komparator vil derfor skulle udgøre 5,9 point. Patienter behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab fastholdt generelt niveauet for livskvaliteten efter et mindre fald i behandlingens begyndelse, hvorefter den blev forbedret under behandlingen i forhold til baseline. Til sammenligning hos patienter behandlet med sunitinib faldt niveauet for livskvaliteten efter opstart med behandling og blev aldrig bedre end baseline-niveau. Den gennemsnitlige ændring i livskvalitet målt med FKSI-19 fra baseline til 103 uger var plus 4,77 point (1,73;7,82) for nivolumab i kombination med ipilimumab og minus 4,32 (-8,54;-0,11) point for sunitinib. Den absolutte forskel på 9,09 point mellem grupperne overstiger dermed det forhåndsdefinerede grundlag, som er en absolut forbedring på 10 %.

Fagudvalget bemærker, at konfidensintervallerne ikke overlapper for hverken det generiske eller sygdomsspecifikke redskab, der er anvendt til at måle livskvalitet. For nivolumab i kombination med ipilimumab observeres der en forbedring af livskvalitet over hele perioden, hvilket ikke observeres for sunitinib, hverken med EQ-5D eller FKSI-19 [17].

Fagudvalget vurderer derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab samlet set giver en **vigtig klinisk merværdi** for effektmålet livskvalitet (lav evidens kvalitet).



### Alvorlige bivirkninger (Vigtig)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet.

**Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger af grad 3-4**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		17 %
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	<b>Vigtig merværdi</b>	< 0,90	RR: 0,73 (0,65;0,82)
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger af grad 3-4 er 46 % (41,6;50,7) for nivolumab/ipilimumab og 63 % (58,4;67,6) for sunitinib. Den absolutte forskel på 17 % overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel til fordel for nivolumab/ipilimumab.

Nivolumab/ipilimumab har en anden virkningsmekanisme end tyrosinkinasehæmmerne pazopanib og sunitinib og derfor en anderledes bivirkningsprofil. I tabel 9 fremgår en sammenligning af de hyppigst registrerede grad 3-4 bivirkninger for hhv. nivolumab/ipilimumab, sunitinib og pazopanib.

**Tabel 9: Hyppigste bivirkninger grad 3-4:**

	Nivolumab/ipilimumab (n = 547) [9]	Sunitinib (n = 535) [9]	Pazopanib (n = 554) [12, 13]	
	Grad 3-4	Grad 3-4	Grad 3	Grad 4
Alle	250 (46 %)	335 (63 %)	327 (59 %)	85 (15 %)
Udmattelse	23 (4 %)	49 (9 %)	58 (10 %)	1 (< 1 %)
Pruritus	3 (< 1 %)	0 %	NA	NA
Diarre	21 (4 %)	28 (5 %)	49 (9 %)	0 (0 %)
Udslæt	8 (2 %)	0 %	4 (1 %)	0 (0 %)
Kvalme	8 (2 %)	6 (1 %)	12 (2 %)	0 (0 %)
Forøget lipaseniveau	56 (10 %)	35 (7 %)	NA	NA
Hypothyroidisme	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Nedsat appetit	7 (1 %)	5 (< 1 %)	8 (1 %)	0 (0 %)
Astenia	8 (2 %)	12 (2 %)	12 (2 %)	1 (< 1 %)
Opkast	4 (< 1 %)	10 (2 %)	11 (2 %)	0 (0 %)
Anæmi	2 (< 1 %)	24 (5 %)	7 (1 %)	5 (< 1 %)
Dysgeusi	0 %	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)
Stomatitis	0 %	14 (3 %)	4 (1 %)	0 (0 %)
Dyspepsi	0 %	0 %	0 (0 %)	0 (0 %)
Mukosal inflammation	0 %	14 (3 %)	3 (1 %)	0 (0 %)
Hypertension	4 (< 1 %)	85 (16 %)	81 (15 %)	1 (< 1 %)
PPE Syndrom**	0 %	49 (9 %)	32 (6 %)	0 (0 %)
Trombocytopeni	0 %	25 (5 %)	17 (3 %)	3 (< 1 %)

\*\* Palmar/plantar erythrodysesthesia

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for patienter i behandling med nivolumab og ipilimumab medfører en merværdi sammenlignet med sunitinib. Behandling med tyrosinkinasehæmmere, både sunitinib og pazopanib, medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med nivolumab/ipilimumab medfører en anden type bivirkninger, herunder immunrelaterede bivirkninger som fx endokrinopati, som effektivt behandles med binyrebarkhormon. I CheckMate 214 havde 35 % af patienterne behandlingspausering og modtog prednisolon. Klinikerne er bekendte med de immunrelaterede bivirkninger ved nivolumab fra 2. linjebehandling af patienter med mRCC. De immunrelaterede bivirkninger er håndterbare i klinikken, mens følgevirkninger og evt. bivirkninger på langt sigt endnu er ukendte.

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle samt den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne vurderer fagudvalget samlet, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. alvorlige bivirkninger af grad 3-4 (moderat evidens kvalitet).

#### *Objektiv responsrate (Vigtig)*

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Komplet respons (CR) svarer til, at patienten er radiologisk kræftfri. Partielt respons (PR) indikerer som minimum en 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline. Objektivt respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

**Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib*
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		15,1 procentpoint (8,8;21,4)
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	<b>Vigtig merværdi</b>	< 0,90	<b>RR: 0,64 (0,53;0,77)</b>
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I Checkmate 214 er ORR for patienter i behandling med nivolumab/ipilimumab på 41,6 % (36,9;46,5) sammenlignet med 26,5 % (22,4;31,0) for behandling med sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % er dermed opnået. Fagudvalget bemærker, at der er en væsentlig forskel i typen af respons mellem behandlingerne. I Checkmate 214 havde 9,4 % af patienterne behandlet med nivolumab/ipilimumab et komplet respons (CR), dvs. patienterne er radiologisk kræftfri, hvilket kun blev opnået hos 1 % af patienterne i behandling med sunitinib. Sammenlignet med sunitinib medfører behandling med nivolumab/ipilimumab en stor andel af patienter, som opnår potentiel helbredelse, hvilket fagudvalget tillægger stor værdi. Fagudvalget bemærker, at raten for komplet respons med nivolumab/ipilimumab er den højest registrerede nogensinde ved mRCC. Fagudvalget lægger derudover vægt på, at responsraterne er ens, uanset om de er vurderet ved uafhængigt radiologi review eller af investigator. Resultaterne fra fase 1-studiet (CheckMate-016) er på niveau med resultaterne fra fase 3-studiet (Checkmate 214), hvilket understøtter konsistensen af resultaterne vedrørende respons [11].

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle samt andelen af patienter, der opnår komplet respons, vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab samlet set har en **stor klinisk merværdi** vedr. effektmålet objektiv responsrate (moderat evidens kvalitet).

### Responsvarighed (Vigtig)

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression.

**Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Responsvarighed**

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	2 måneder	NR (21,8;NE) vs. 18,2 (14,8;NE)
Relative forskelle		NA
Evidensens kvalitet	Lav	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

DOR for nivolumab og ipilimumab er ikke nået i CheckMate 214 (NR [21,8;E]), mens DOR for sunitinib er 18,2 [14,8;NE]. Kvaliteten af respons opnået under behandling med nivolumab/ipilimumab er derfor høj og bedre end vanlig standardbehandling med sunitinib. Fagudvalget betragter observationen, at den mediane responsvarighed ikke er nået efter 24 måneder, som en vigtig klinisk betydende effekt, da dette effektmål udtrykker, at varigheden af den opnåede tumorreduktion er af års varighed hos hovedparten af responderende patienter.

Data for den relative forskel er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt – længere opfølgning er nødvendig. Fagudvalget lægger vægt på, at forskellen mellem den estimerede nedre konfidensgrænse for nivolumab/ipilimumab og estimatet af responsvarighed for sunitinib på 3 måneder indikerer, at det er meget sandsynligt, at den mindste klinisk relevante forskel er opnået.

Datagrundlaget tillader i sin nuværende form ikke at estimere effekt eller usikkerheden omkring effektestimatet. Fagudvalget vurderer derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** vedr. effektmålet responsvarighed (lav evidens kvalitet).

#### 9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for nivolumab i kombination med ipilimumab i sammenligningen med sunitinib til patienter med mRCC er samlet set **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i antagelsen om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 3 og 5) [15,16]. Eftersom der ikke foreligger data for en sammenligning med pazopanib, er evidensens kvalitet ikke vurderet for denne sammenligning. Fagudvalget har med udgangspunkt i et større observationelt studie [15], Medicinrådets tidligere anbefaling af cabozantinib til samme indikation [9] samt en nyere international klinisk retningslinje [16] derfor antaget, at sunitinib og pazopanib til denne patientgruppe er ligeværdige.

Vurderingen af evidensens kvalitet tager udgangspunkt i den direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib fra Checkmate 214 [14]. Evidensens kvalitet for hvert effektmål fremgår af tabel 12.

Der er for ingen af de undersøgte effektmål nedgraderet for risiko for bias (Bilag 2).

For alle effektmål har fagudvalget nedgraderet ét niveau for *'inconsistency'*, da evidensvurderingen baseres på et enkelt studie. For effektmålene OS, PFS, alvorlige bivirkninger af grad 3-4 samt ORR vurderes evidensens kvalitet derfor at være moderat. For effektmålene livskvalitet og DOR nedgraderes yderligere ét niveau for *'imprecision'*, da det med de tilgængelige data ikke er muligt at estimere konfidensintervaller for effektestimaterne. Usikkerheden ved effekten kan derfor ikke vurderes. Evidensens kvalitet for DOR og livskvalitet er dermed lav. Fagudvalget finder dog, at det er en styrke, at livskvalitet er vurderet med et patientrapporteret outcome, som rapporteres uafhængigt af investigator. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede evidens kvalitet ikke bør påvirkes af dette.

Fagudvalget vurderer samlet, at evidensens kvalitet i sammenligningen af nivolumab i kombination med ipilimumab i forhold til sunitinib er moderat.

#### 9.1.4 Konklusion for nivolumab i kombination med ipilimumab som behandling til mRCC

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib eller pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

**Tabel 12: Oversigt over klinisk merværdi**

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi af nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib	Evidensens kvalitet
Samlet overlevelse	Kritisk	Stor	Moderat
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Lille	Moderat
Livskvalitet	Kritisk	Vigtig	Lav
Alvorlige bivirkninger af grad 3-4	Vigtig	Vigtig	Moderat
Objektiv responsrate	Vigtig	Stor	Moderat
Responsvarighed	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Lav
<b>Samlet vurdering</b>		<b>Vigtig</b>	<b>Moderat</b>

Fagudvalgets vurdering af alle effektmål er anført i tabel 12. Fagudvalget vurderer, at en forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. De prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle for både samlet overlevelse, livskvalitet og bivirkninger grad 3-4 er opnået. For alle de kritiske effektmål (OS, PFS og livskvalitet) observeres en klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab.

For det kritiske effektmål samlet overlevelse giver nivolumab i kombination med ipilimumab en stor klinisk merværdi. Fagudvalgets samlede vurdering af klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab understøttes af en stor merværdi for effektmålet objektiv responsrate, herunder særligt at 9 % af patienterne opnår komplet respons og dermed er radiologisk kræftfri, og at kvaliteten af respons ser ud til at holde, således at man kan tale om mulig helbredelse for en gruppe af patienter. Fagudvalget bemærker, at komplet

responsraten er den højest registrerede nogensinde ved 1. linjebehandling af mRCC. Dette understøttes af, at der for behandling med sunitinib var 1 % af patienterne, der opnåede komplet respons.

Fagudvalget lægger stor vægt på, at der observeres en positiv effekt på patientrapporteret livskvalitet gennem hele behandlingsforløbet, og at der tale om livskvalitetsdata med lang opfølgningstid.

For det sidste vigtige effektmål er der en vigtig merværdi vedrørende grad 3-4 bivirkninger, som der er færre af ved behandling med nivolumab/ipilimumab. Effektmålet responsvarighed får en ikke-dokumenterbar klinisk merværdi på baggrund af tilgængelige data, men fagudvalget finder det sandsynligt, at den mindste klinisk relevante forskel på 2 måneder er opnået.

I vurderingen tager fagudvalget udgangspunkt i, at de to komparatorer, sunitinib og pazopanib, er ligeværdige behandlinger (jf. afsnit 5) [14-16]. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at behandlingen har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med både sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

## 10 Andre overvejelser

Med udgangspunkt i CheckMate 214-studiet bemærker fagudvalget, at der er effekt af nivolumab i kombination med ipilimumab uafhængigt af tumors PD-L1-ekspression. Fagudvalget bemærker, at der i Checkmate 214 er 26 % af patienterne i intermediaer og dårlig prognosegruppe, som har PD-L1-positiv tumorer (> 1 % vurderet ved tumorcelle ekspression). PD-L1-positiv har sammenlignet med PD-L1-negative patienter bedre objektiv responsrate (58 % vs. 37 %), herunder opnår 16 % vs. 7 % komplet respons ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab. PD-L1-negative patienter har en 18 måneders OS-rate på 74 %, mens PD-L1-positiv har 81 %. Tilsvarende er median PFS 11 måneder for PD-L1-negative vs. 22.8 måneder for PD-L1-positiv. Fagudvalget vurderer samlet set, at PD-L1-ekspression i forhold til pågældende indikation kan betragtes som en prognostisk markør, men data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt.

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

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediaer eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

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

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib eller pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

## 13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 [5]. Cabozantinib blev i 2018 vurderet i Medicinrådet til samme indikation som nivolumab/ipilimumab (1. linjebehandling til mRCC). Et yderligere lægemiddel (tivozanib) er også pt. under behandling til samme indikation.

Såfremt nivolumab i kombination med ipilimumab anbefales som mulig standardbehandling, vurderer fagudvalget, at behandlingen kan anvendes som mulig 1. linjebehandling under hensyntagen til den godkendte population og indikation. Da nivolumab i monoterapi allerede er godkendt som 2. linjebehandling vurderer fagudvalget, at der til de patienter, der progredierer på 1.linjebehandling med nivolumab/ipilimumab, kan gives tyrosinkinasehæmmere som 2. linjebehandling, eller patienterne kan henvises til at indgå i et klinisk forsøg.

Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en behandlingsvejledning for nyrekræft, hvor de nye lægemidler vil blive indplaceret i forhold til hinanden.

## 14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB et al. Kræftstatistik : Nøgletal og figurer Danmark – Nyre Ordforklaringer til Kræftstatistik Incidens. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Version 8.0. Tilgængelig fra: [www.ancr.nu](http://www.ancr.nu)
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG) 2013.
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport. 2017.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–68.
6. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
7. Produktresumé nivolumab. *Opdivo SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. European Medicines Agency. 2019.
8. Produktresumé ipilimumab. *YERVOY SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. European Medicines Agency. 2019.
9. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af cabozantinib som mulig standardbehandling til nyrecellekarcinom. 2018: Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10027/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-cabozantinib-til-mrcc-vers-10-med-bilag.pdf>
10. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2018.
11. Hammers, H.J., et al., *Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(34): p. 3851-3858.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–31.
13. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1769–70.
14. Escudier, B., et al., *Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(14): p. 1412-8.
15. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016; 65:102–8.
16. Powles T et al., Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *European Urology* (73) 2018, 311-315
17. Cella D et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Checkmate 214): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 18: s1470-2045.



## 15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Frede Donskov Overlæge, lektor, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Ljubica Vukelic Andersen Reservelæge, lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jönsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe</b> Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (projektdeltager) Tina Klitmøller Sørensen Agander (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard (biostatistik)er) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. februar 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet for det primære studie (Checkmate 214), der ligger til grund for vurderingen af klinisk merværdi [9].

**Studie:** ([NCT02231749](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231749)) Motzer et al. 2018

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
<b>Selection bias</b>		
Random sequence generation	<b>Low</b>	The subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either nivolumab plus ipilimumab intravenously every three weeks, followed by nivolumab every two weeks, or sunitinib orally once daily for 4 weeks. Randomization was performed with a block size of 4 with stratification according to IMDC risk score and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world).
Allocation concealment	<b>High</b>	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	<b>Low</b>	Outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	<b>Some concerns</b>	Due to the nature of the measurement (a self-reported questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	<b>Some concerns</b>	The data was analyzed in collaboration of the pharmaceutical company and the authors. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	<b>Some concerns</b>	Quality of life was measured via a questionnaire.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	<b>Some concerns</b>	The risk of bias is judged as with some concerns due to less than 80 % (79 %) of the intervention group receiving all four doses of the treatment.
Reporting bias: selective reporting outcome data	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Some concerns</b>	There are some concerns of bias due to the selection, detection and performance bias. The attrition bias was judged as with some concerns due to the low proportion of patients in the intervention group receiving all the four treatments. However, the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice. The overall risk of bias is perceived as 'Some concerns'.

## 17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til mRCC

**Question:** Nivolumab and ipilimumab compared to sunitinib for mRCC - Checkmate 214 study [9].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab and ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: 24 months)												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	140/425 (32.9%)	188/422 (44.5%)	<b>HR 0.66</b> (0.54 to 0.81)	<b>123 fewer per 1.000</b> (from 30 fewer to 199 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression free survival												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	228/425 (53.6%)	228/422 (54.0%)	<b>HR 0.82</b> (0.68 to 0.99)	<b>69 fewer per 1.000</b> (from 4 fewer to 130 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Adverse events grade 3-4												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	250/547 (45.7%)	335/535 (62.6%)	<b>RR 0.73</b> (0.65 to 0.82)	<b>169 fewer per 1.000</b> (from 113 fewer to 219 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab and ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Objective response rate												
1	randomised trials	not serious <sub>1</sub>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	177/425 (41.6%)	112/422 (26.5%)	<b>RR 0.64</b> (0.53 to 0.77)	<b>96 fewer per 1.000</b> (from 61 fewer to 125 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Quality of life (FKSI-19)												
1	randomised trials	not serious <sub>1</sub>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	MID of 10% is reached by means of generic and disease specific QOL measurements. The difference between intervention and comparator is 7,14 points with EQ-5D and 9,09 with FKSI-19 at 103 week follow-up.			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Duration of response												
1	randomised trials	not serious <sub>1</sub>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none	DOR for nivo/ipi was: NR (21.8;NE) and for suni: 18.8 (14.8;NE). The absolute and relative differences and 95% CI cannot be estimated.			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio <sub>1</sub>: the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice and have therefore not downgraded for risk of bias. The risk of bias evaluation for this outcomes is rated as being related to 'some concerns' thus the expert committee does not find that it influences the outcome critically.

## Explanations

- a. Only one study available for evaluation
- b. No 95 % CI's reported. It is not possible to determine the uncertainty of the estimate.

## 18 Bilag 2: Baseline karakteristika – supplerende litteratur

### CheckMate 016 baselinekarakteristika

	Total population	
	Nivolumab 3 mg/kg Ipilimumab 1 mg/kg (n = 47)	Nivolumab 1 mg/kg Ipilimumab 3 mg/kg (n = 47)
Median alder, år (range)	54,0 (26,0-68,0)	56,0 (20,0-76,0)
Mænd, n (%)	43 (91,5)	36 (76,6)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	46 (97,9)	46 (97,9)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	15 (31,9)	12 (25,5)
MSKCC prognosegruppe, n (%)		
God	21 (44,7)	21 (44,7)
Intermediær	23 (48,9)	23 (48,9)
Dårlig	3 (6,4)	3 (6,4)
Ukendt		

### PISCES baselinekarakteristika

	Total population	
	Sunitinib- Pazopanib (n = 82)	Pazopanib- Sunitinib (n = 86)
Median alder, år	62,0	64,0
Mænd, n (%)	52 (63)	61 (71)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	70 (85)	79 (92)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	3 (4)	11 (13)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	NA	NA
Intermediær	NA	NA
Dårlig	NA	NA
Ukendt	NA	NA