

# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom

Handelsnavn	Opdivo og Yervoy
Generisk navn	Kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC17 + L01XC11
Virkningsmekanisme	Anti PD-1 (nivolumab) og CTLA-4 inhibitor (ipilimumab)
Administration/dosis	De første 4 doser er kombination af nivolumab 3 mg/kg IV i og ipilimumab 1 mg/kg IV hver tredje uge. Herefter monoterapi med nivolumab 3 mg/kg hver anden uge så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toxicitet.
Forventet EMA Indikation	1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	12. april 2018 12. april 2018 17661 1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling .....	5
2.2	Nivolumab + ipilimumab .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Hvad er den kliniske merværdi ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC? .....	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål .....	9
	Mindre vigtige effektmål .....	10
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser .....	12
7	Referencer .....	13
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	14

## Forkortelser

ARR:	Absolut risiko reduktion
CI:	Konfidensinterval
CTLA-4:	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
DOR:	Responsvarighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ C-30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ- 5D:	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	Hazard Ratio
HRQoL:	<i>Health related quality of life</i>
IMDC:	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> (redskab til prognosegruppeallokering)
mRCC:	Lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nyrekræft
mTOR:	Proliferative signalhæmmere
NCCN-FKSI-19:	<i>National comprehensive cancer network/Functional assessment of Cancer therapy (FACT)-Kidney Symptom Index</i>
OR:	Odds Ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse ( <i>overall survival</i> )
PD-1:	Programmeret celledød-1
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
SAR:	Alvorlig bivirkning ( <i>serious adverse reaction</i> )
PFS:	Progressionsfri overlevelse ( <i>Progression free survival</i> )
TKI:	Tyrosin kinase hæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktor receptor

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ipilimumab og nivolumab med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af de populationer, komparatorer 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 kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab den 28. januar 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af nivolumab og ipilimumab som 1. linjebehandling af mRCC sammenlignet med dansk standardbehandling (pazopanib og sunitinib). Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en sammenlignende analyse mellem kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab og de valgte komparatorer, pazopanib og sunitinib af både absolutte og relative værdier for den angivne population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling skal udføres, som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningseskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

## 2 Baggrund

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af nyrekræft - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark [1].

RCC opstår 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 histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofob- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC [3].

### *Prævalens og incidens*

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70 års alderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye tilfælde af mRCC, som vil være egnede til behandling.

Prognosen af RCC er væsentligt forbedret de sidste 15 år, og 5-års overlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [4]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosin kinase hæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [5].

## 2.1 Nuværende behandling

Patienter i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet kurativ behandling med kirurgi [5]. Er kirurgisk behandling ikke 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 diagnose til opstart af onkologisk behandling
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofil 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, som følger [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 HRQoL-profil.

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.

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.

Denne vurdering omfatter i henhold til EMA-indikationen alene patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe.

## 2.2 Nivolumab + ipilimumab

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, som kræftcellerne ellers inducerer ved produktion af proteinet PD-L1, 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 styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel [8].

Kombinationen af nivolumab og ipilimumab resulterer i et forbedret antitumorrespons.

Nivolumab og ipilimumab er begge beregnet til intravenøs anvendelse og skal administreres som intravenøs infusion over henholdsvis 60 og 90 minutter. Når nivolumab administreres i kombination med ipilimumab, skal nivolumab administreres først og efterfølges af ipilimumab den samme dag.

I behandlingens første fase er den anbefalede dosis af nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge<sup>1</sup>. De første fire doser af nivolumab gives i kombination med 1 mg/kg ipilimumab. Dette efterfølges af fase 2, hvor 3 mg/kg nivolumab administreres hver 2. uge. Den første dosis af nivolumab som monoterapi skal administreres tre uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination.

Behandlingen med nivolumab, enten som monoterapi eller i kombination med ipilimumab, bør fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen. Dosisstigning eller -reduktion frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser kan findes i produktresumet for henholdsvis nivolumab og ipilimumab [7,8].

Kombinationsterapi med nivolumab og ipilimumab forventes at få EMA-indikation til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i intermediaær eller dårlig prognosegruppe. Nivolumab er som monoterapi indiceret til behandling af mRCC hos voksne efter tidligere behandling (2. linjebehandling) [7,8].

### 3 Kliniske spørgsmål

Nedenfor beskrives det kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af kombinationsbehandling med ipilimumab og nivolumab som 1. linjebehandling til mRCC. Fagudvalget for nyrekræft definerer klinisk betydende forskelle for et lægemiddel som 10 % forbedring i effekt og livskvalitet og 10 % reduktion i alvorlige bivirkninger i forhold til komparator.

#### 3.1 *Hvad er den kliniske merværdi ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?*

##### *Population*

Data ønskes, i henhold til EMA indikationen, opgjort samlet for:

- Voksne patienter i intermediaær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Herudover ønsker fagudvalget at orientere sig i resultaterne opgjort separat for begge prognosegrupper (intermediaær og dårlig), dette vil ikke vægte i den samlede vurdering af klinisk merværdi.

---

<sup>1</sup> En gennemsnitspatient estimeres at veje 75,6 kg [Statens Institut for Folkesundhed, 2005].

### Intervention

Nivolumab + ipilimumab (som beskrevet i afsnit 2.2)

### Komparator

Pazopanib (som beskrevet i afsnit 2.1)

Sunitinib

Effektmål (Se tabel 1)

## 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.

Der er stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper udtrykt ved en variation på 6-34 måneder [9], derfor ønsker fagudvalget i henhold til indikationen at orientere sig i data opgjort for patienter i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe. Vurderingen af klinisk merværdi baseres på den samlede population.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS i måneder	3 måneder
			OS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i måneder	3 måneder
			PFS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Livskvalitet (fx EORTC-QLQ-30)	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i fx EORTC-QLQ-30	10 point eller 10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator

Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår ORR (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Responsvarighed (Duration of response, DOR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median DOR i måneder	2 måneder

**Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger). ARR: absolut risikoreduktion.

#### *Tidshorisont*

Den samlede kliniske merværdi af ipilimumab og nivolumab baseres, med udgangspunkt i den indsendte foreløbige ansøgning, på en beregning af effekt ved 12 måneder og 24 måneder. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt for hvert effektmål for både intervention og komparator.

#### *Kritiske effektmål*

##### *Overlevelse*

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden. Median OS giver svar på, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde. OS-raten giver et estimat af hvor mange, som er i live ved 12 måneder og 24 måneder. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut 10 % forbedring i OS-rate og 3 måneders forbedring i median OS sammenlignet med komparator er klinisk relevant for den samlede population.

##### *Progressionsfri overlevelse*

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. I modsætning til OS påvirkes PFS ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, da patienterne følges over kortere tid. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål. Med eksisterende behandling vurderer fagudvalget, at kun få patienter vil have en median PFS på > 12 måneder. Fagudvalget vurderer, at en absolut 10 % forbedring i PFS rate sammenlignet med komparator vil være klinisk relevant. Herudover vurderer fagudvalget at, den mindste klinisk relevante forskel for median PFS er 3 måneder.



## Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCCpatienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10], EQ- 5D (EuroQol- 5 Dimension) [11], NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [12], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point.

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100-pointskala er en ændring på 10 point eller en absolut forbedring på 10 % sammenlignet med komparator.

Livskvalitet vurderes på en generisk livskvalitetsskala (fx EORTC-QLQ C-30), og såfremt der findes data på et specifikt instrument for nyrekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette. Disse data vil indgå i den samlede vurdering, og der er ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel.

## Vigtige effektmål

### Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad III-IV er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [13]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut reduktion i alvorlige bivirkninger på 10 % sammenlignet med komparator. Der ønskes også en udspecificering af alle SAE og frekvens heraf i hhv. komparator og interventionsgruppe. Data for SAEs vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for sidstnævnte.

### Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [14]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med komparator på 10 % ARR er klinisk relevant. ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

### Responsvarighed

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression [14]. Fagudvalget vurderer, at DOR er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 måneder.

### Mindre vigtige effektmål

#### Behandlingsstop pga. bivirkninger

De negative effekter i introduktion af en ny behandling indgår i forekomsten af alvorlige bivirkninger, hvorfor fagudvalget vurderer behandlingsstop pga. øvrige bivirkninger som et mindre vigtigt effektmål i vurdering af klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer, at det fortrinsvis vil være bivirkninger ved begyndelsen af behandlingen, som er relevante, og finder generelt, at det samlede antal alvorlige bivirkninger vil være et bedre udtryk for ulemperne ved behandlingen. Som følge heraf ekstraheres der ikke data for dette effektmål.

#### Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)

Fagudvalget finder, at forekomsten af ikkealvorlige bivirkninger er mindre vigtigt ift. vurdering af den kliniske merværdi.

## 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 angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

<b>Lægemiddel</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ipilimumab, Yervoy</li><li>• Nivolumab, Opdivo</li></ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og evt. MeSH/supplementary concepts kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved co-formuleringer.</i></p>	<b>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</b>	<b>Indikation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• renal cell carcinoma</li></ul> <p><i>Termer for indikationerne, alternative stavemåder og eventuelle MeSH termer kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<b>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR.</b>		

<p><b>Komparator</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pazopanib, Votrient</li> <li>• sunitinib, Sutent</li> </ul> <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og evt. MeSH/supplementary concepts kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved co-formuleringer.</i></p>		
---	--	--

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 abstract-niveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige. 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.

Alt 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 ift. 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 ikke- alvorlige 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) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-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 standardafvigelse 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 per 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 syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksom på, at nivolumab i monoterapi i henhold til RADS [5] anbefales som første valg i 2. linjebehandling af mRCC. I fald nærværende kombinationsbehandling med immunterapi indføres som mulig standardbehandling, opstår spørgsmålet om, hvad man gør, såfremt patienten progredierer efter immunterapi. Fagudvalget vil, såfremt det er muligt forholde sig til, hvorvidt dette vil påvirke den aktuelle behandlingsskade.

## 7 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre  
NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancre.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 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 2016.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
6. Heng DY, 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. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, nivolumab (opdivo). 2015. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, Ipilimumab (yervoy). 2017. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human\\_med\\_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
9. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer.* 2014; 50:553–62.
10. 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 [internet].* 1993;85:365–76.
11. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. 2003.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45:228–47.

## 8 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### *Medicinrådets fagudvalg vedrørende Nyrekræft*

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Frede Donskov, formand Overlæge, dr.med.	LVS, DSKO og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Andreas Carus Overlæge	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ljubjana Vukelic Andersen Overlæge	DSKF
2 Patienter	Danske Patienter

### *Medicinrådets sekretariat*

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig), Pernille Skaarup Arrevad (sundhedsvidenskabelige konsulent), Lauge Neimann Rasmussen (sundhedsvidenskabelige konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).