

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab som standardbehandling til urotelialt karcinom

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Anti PD-1
Administration/dosis	2 mg/kg hver tredje uge
EMA-indikation	<p>Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi og med kombineret positiv PD-L1-score ≥ 10.</p> <p>Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</p>
Godkendelsesdato	15. august 2018
Offentliggørelsesdato	15. august 2018
Dokumentnummer	24891
Versionsnummer	1.1
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se kapitel 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

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

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler pembrolizumab som standardbehandling til kræft i blære og urinveje til:

- patienter i performancestatus 0-2 og kombineret positiv PD-L1-score ≥ 10 , som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje)
- patienter i performancestatus 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi (2. linje).

Anbefalingen er baseret på et rimeligt forhold mellem meromkostninger til behandling med pembrolizumab og lægemidlets kliniske merværdi.

Medicinrådet anbefaler ikke pembrolizumab til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min), da effekt og sikkerhed af lægemidlet ikke er undersøgt hos denne gruppe.

EMA har i juni 2018 indskrænket indikationen for patienter i performancestatus 0-2, således at pembrolizumab kun har indikation til patienter med kombineret positiv PD-L1-score ≥ 10 , som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje). Medicinrådets anbefaling for 1. linjebehandling er derfor justeret som følge heraf. Fagudvalget har ikke forholdt sig til det datagrundlag, der ligger til grund for EMAs beslutning, da det ikke er fuldt tilgængeligt, og der er derfor ikke ændret i fagudvalgets rapport vedrørende vurdering af klinisk merværdi. Den justerede anbefaling er godkendt af Medicinrådet den 15. august 2018.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen (urotelialt karcinom)

Kræft i blære og urinveje forekommer hos ca. 1.000 danskere om året og er hyppigst hos ældre mænd. Hos ca. halvdelen ses metastaser til andre organer. Ubehandlet medfører metastatisk sygdom en restlevetid på 3-6 måneder.

Yderligere baggrundsinformation findes i "*Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til urotelialt karcinom*", bilag 3.

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning den 19. september 2017.

Medicinrådet har, som planlagt, gennemført vurderingen på 12 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til patienter med lokalfremskreden eller metastaserende kræft i blære og urinveje giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2*, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (evidensens kvalitet er **meget lav**).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1*, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (evidensens kvalitet er **lav**).

*Performancestatus 0: Ingen begrænsning i fysisk aktivitet. 1: Nogen begrænsning i fysisk aktivitet. 2: Ude af stand til at udføre fysisk arbejde.

4 Høring

Ansøger har den 13. november 2017 meddelt, at de ikke har kommentarer til Medicinrådets kategorisering af den kliniske merværdi (se bilag 5).

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros konkluderer, at meromkostningerne for behandling med Keytruda for både 1. og 2. linjebehandling med udgangspunkt i nuværende rabataftale er rimelige i forhold til den merværdi, lægemidlet tilbyder.

De økonomiske estimater er forbundet med en vis usikkerhed, som kan påvirke de estimerede omkostninger. For 1. linjebehandling er usikkerheden baseret på evidensgrundlaget for estimering af overlevelse og omkostninger samt patientantal. For 2. linjebehandling baserer usikkerheden sig på estimering af omkostninger og antagelser omkring patientflow.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse, indsendt af ansøger, den eksisterende aftalepris for pembrolizumab samt de gældende aftalepriser for komparatorerne.

Budgetkonsekvenserne ved at ibrugtage pembrolizumab som standardbehandling ved de faktiske aftalepriser er ikke angivet i Amgros' beslutningsgrundlag.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

<i>Navn</i>	<i>Indstillet eller udpeget af</i>
Jørgen Bjerggaard Jensen	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Andreas Carus	Region Nordjylland og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Peter Bue	Region Midtjylland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Syddanmark
Lisa Sengeløv	Region Hovedstaden
Nessn Htum Majeed Azawi	Region Sjælland
Kirstine Moll Harboe	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Michael Green Lauridsen	Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig</i> Anne Sofie Gram Dorte Glintborg	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator</i> Ilse Linde	medicinraadet@medicinraadet.dk +45 70 10 36 00
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i>	Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg, Ilse Linde, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen

8 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag til Medicinrådet
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse: Pembrolizumab (Keytruda)
- 3) Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom 1.0
- 4) Endelig ansøgning fra MSD Danmark ApS
- 5) Høringssvar fra MSD Danmark ApS
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom 1.0

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Keytruda (pembrolizumab) til standardbehandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 1. og 2. linje. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-12-2017
Firma	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Indikation	Lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 1. og 2. linje

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Keytruda anbefales som standardbehandling til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 1. linje.
- MSD har ikke indsendt dokumentation for 1. linje patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min). Amgros kan derfor ikke udarbejde en anbefaling for denne subgruppe.
- Det indstilles, at Keytruda anbefales som standardbehandling til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 2. linje.

Overordnet konklusion

Amgros konkluderer, at meromkostningerne for behandling med Keytruda for både 1. og 2. linje, med udgangspunkt i nuværende rabataftale, er rimelige i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.

Konklusion per population

Lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med performancestatus 0-2

Amgros vurderer, at de økonomiske estimater er forbundet med en vis usikkerhed. Denne usikkerhed er baseret på evidensgrundlaget for estimeringen af overlevelse og omkostninger samt patientantal, hvilket Amgros vurderer kan påvirke de estimerede meromkostninger. Amgros vurderer, at meromkostningerne forbundet med behandling med Keytruda sammenlignet med behandling med carboplatin og gemcitabin er på et rimeligt niveau.

På trods af det lave kliniske evidensniveau og usikkerheden for de økonomiske estimater, vurderer Amgros, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Keytruda. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Keytruda til standardbehandling for patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med performancestatus 0-2.

Lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min)

Ansøger har ikke indsendt en analyse for denne population, hvorfor Amgros ikke kan vurdere omkostningerne. Amgros kan derfor ikke udarbejde en anbefaling for denne subgruppe.

Lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Amgros vurderer, at de økonomiske estimater er forbundet med en vis usikkerhed. Denne usikkerhed er baseret på estimering af omkostninger og antagelser omkring patientflow, hvilket Amgros vurderer kan påvirke de estimerede meromkostninger. Amgros vurderer, at meromkostningerne forbundet med behandling med Keytruda sammenlignet med behandling med vinflunin er på et rimeligt niveau.

Den vigtige kliniske merværdi, som dog bygger på et lavt evidensniveau og de rimelige meromkostninger forbundet med behandlingen betyder samlet set, at Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Keytruda. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Keytruda til standardbehandling for patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepris)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger (aftalepris) og merværdi	Kommentar	Anbefaling som standardbehandling
1. linje	Carboplatin + gemcitabin	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidens-kvalitet	Acceptabelt		Ja
1. linje svært nedsat nyrefunktion	Carboplatin + gemcitabin	Kan ikke vurderes	Ingen evidens	Kan ikke vurderes	Ingen økonomisk analyse indsendt	-
2. linje	Vinflunin	Vigtig klinisk merværdi	Lav evidens-kvalitet	Acceptabelt		Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den eksisterende aftalepris på Keytruda påvirker nedenstående resultater i høj grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Keytruda er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger på 185.652 kr. pr. patient sammenlignet med behandling med carboplatin og gemcitabin (ved AIP). Meromkostningerne skyldes hovedsagligt lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med Keytruda. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Keytruda høj pga. usikkerheden forbundet med PFS og OS estimerer fra single-arm studier.

Behandling med Keytruda er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger på 117.696 kr. pr. patient sammenlignet med behandling med vinflunin (ved AIP). Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Keytruda moderat pga. usikkerheden forbundet med estimering af ressourceforbrug.

Tabel 2 Estimerede meromkostninger per patient, AIP

Population	Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger (DKK) per patient (AIP)
1. linje	Keytruda	Carboplatin + gemcitabin	185.652 DKK
2. linje	Keytruda	Vinflunin	117.696 DKK

Budgetkonsekvenser

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at anbefale Keytruda til standardbehandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 1. linje vil være ca. 28,2 mio. kr. pr. år og for 2. linje og ca. 9,5 mio. kr. pr. år (ved AIP).

Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med MSD. Aftalen indeholder en trinvis rabat. På nuværende tidspunkt, og i resten af aftalens løbetid, indkøbes Keytruda på højeste rabattrin.

KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB)

LOKALAVANCERET ELLER METASTASERENDE UROTELIALT KARCINOM (UC)
1. OG 2. LINJE

Resumé

Baggrund

Pembrolizumab er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 1. og 2. linje. Ca. 200 og 100 patienter i hhv. 1. og 2. linje kandiderer til behandling med pembrolizumab i den ansøgte indikation hvert år i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af MSD.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med carboplatin og gemcitabin i 1.linje. For 2. linje sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med vinflunin og behandling med best supportive care.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på pembrolizumab, vinflunin, carboplatin og gemcitabin og ikke reelle aftalepriser.

Meromkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af pembrolizumab. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for 1. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med carboplatin og gemcitabin på 185.652 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab, carboplatin og gemcitabin. Meromkostninger pr. patient for 2. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med vinflunin er på 117.696 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab og vinflunin. Sammenlignes 2. linjebehandling med pembrolizumab med best supportive care, estimeres meromkostninger til at være på 239.170 kr. ved nuværende listepreiser på pembrolizumab.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage pembrolizumab i brug til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 1. linje vil være ca. 28,2 mio. kr. pr. år og for 2. linje, vil være ca. 9,5 mio. kr. pr. år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med pembrolizumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med carboplatin og gemcitabin, vinflunin eller best supportive care.

Amgros har allerede en aftale med MSD, Pierre Fabre, Fresenius Kabi og Sandoz om indkøb af hhv. vinflunin, carboplatin og gemcitabin. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
Modelbeskrivelse	8
Analyseperspektiv	9
Omkostninger	10
2.2 Resultater	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 1. linjebehandling	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 2. linjebehandling	16
Sensitivitetsanalyser	17

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	20
Patientpopulation	20
Markedsandel	20
Resultater	20
Sensitivitetsanalyser	21

4. Diskussion	23
----------------------	-----------

Referencer	24
-------------------	-----------

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck, Sharpe & Dohme
Handelsnavn:	Keytruda
Generisk navn:	Pembrolizumab
Indikation:	Blærekraft 1. og 2. linje
ATC-kode:	L01XC18

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	20-09-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2017
Endelig rapport færdig:	14-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer, at estimater og antagelser er acceptable.	

1. BAGGRUND

Pembrolizumab er godkendt af Europakommissionen til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som er en form for blærekræft. Merck, Sharpe & Dohme (MSD) er markedsføringsstilladelsesindehaver af pembrolizumab og har den 19. september 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling af UC i 1. og 2. linje på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, MSD har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af UC i 1. og 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab mod hhv. carboplatin + gemcitabin (CaG) og best supportive care (BSC) for 1. linje. For 2. linje er pembrolizumab sammenlignet mod hhv. vinflunin og BSC.

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC). Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder(1).

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en medianoverlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 %(1).

1.linjebehandling

Patienter, der er kandidater til 1. linjebehandling med pembrolizumab, er defineret som patienter, der ikke tåler cisplatin, dvs. patienter hvor cisplatinbaseret kemoterapi er kontraindiceret (svær nedsat nyrefunktion $GFR < 60$ ml/min), patienter med svær myelosuppression, blødende tumorer eller allergi overfor platinholdige lægemidler, patienter i for dårlig almen tilstand (PS 2) til at modtage platinbaseret kemoterapi samt patienter med svær neuropati(1).

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt ca. 200 danske patienter, der er egnede til 1.linje behandling med pembrolizumab. Ifølge protokollen modtager en del af de 200 patienter i dag behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG). En del patienter tåler dog ikke behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), som følge af for dårlig nyrefunktion ($GFR < 30$ ml/min), hvilket betyder, at en andel af de 200 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

2. linjebehandling

Patienter, der er kandidater til 2. linjebehandling med pembrolizumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi.

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt 80-100 danske patienter, der er egnede til behandling med pembrolizumab(1). Ifølge protokollen modtager en del af de 80-100 patienter i dag behandling med vinflunin. En del patienter tåler dog ikke behandling med vinflunin, som følge af for dårlig nyrefunktion, hvilket betyder, at en andel af de 80-100 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende uroteliale karcinomer

Behandling med pembrolizumab

Indikation

Behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin (1. linje).

Behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi (2. linje).

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

Dosering

Behandlingen administreres som 2 mg/kg intravenøs infusion hver tredje uge.

Komparator

1.linje:

Carboplatin og gemcitabin (CaG) er valgt som komparator hos patienter med GFR 30-60 ml/min. MSD antager i indsendte analyser at 151 af 200 mulige patienter har en GFR 30-60 ml/min., baseret på data fra et studie udført i Taiwan.(2)

Behandling med gemcitabin administreres som 1000 mg/m² i.v. infusion over 30 min dag 1 og 8 samt 338 mg carboplatin dag 1 hver tredje uge.

Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling er valgt som komparator hos patienter med GFR <30 ml/min. MSD konkluderer, at der ikke findes data for denne subpopulation af patienter, hvorfor MSD har undladt en konklusion vedrørende merværdi og meromkostninger for denne population.

2.linje:

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis(1). MSD antager i indsendte analyse at 81 ud af 90 mulige patienter tåler vinflunin, svarende til 10 % af populationen.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m² legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. Ved forudgående strålebehandling bør første dosis nedsættes til 280 mg/m²(3).

MSD antager i indsendte analyser, at 9 ud af 90 potentielle patienter ikke tåler behandling med vinflunin, hvorfor BSC er valgt som komparator for denne del af patientpopulationen.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi
- Patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er anført, at den kliniske merværdi baseres på tidshorisont på minimum 12 måneder. Ydermere, ønskes en beregning af effekt ved 12 måneder og ved studiets afslutning.

De indsendte økonomiske analyser fra MSD er baseret på minimum 12 måneder.

For alle sammenligninger anvendes estimer for sygdomsprogression som estimat for behandlingslængde. MSD har anvendt data vedr. sygdomsprogression og mortalitet ved studiernes sidste opfølgningstid til at estimere gennemsnitlig tid til progression og overlevelse.

Amgros vurderer, at den anvendte tilgang er acceptabel.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med pembrolizumab med CaG for 1. linjebehandling. MSD har ikke indsendt data for patienter med GFR <30 ml/min, hvorfor denne subpopulation ikke vurderes.

For 2. linjebehandling sammenlignes behandling med pembrolizumab med behandling med hhv. vinflunin og BSC.

Disse analyser vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgros har indgået rabataftaler med MSD om indkøb af pembrolizumab og Pierre Fabre, Fresenius Kabi og Sandoz om indkøb af hhv. vinflunin, carboplatin og gemcitabin. Dette betyder, at analysernes resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af både pembrolizumab, vinflunin, carboplatin og gemcitabin.

Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

MSD har indsendt omkostningsanalyser, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med pembrolizumab og CaG for 1.linje behandling, samt pembrolizumab, vinflunin og BSC for 2.linje behandling.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor den samme tid som studierne Keynote-045(4), Keynote-052(5), De Santis *et al.* 2012(6) og Bellmunt *et al.* 2009(7).

Grundidéen i den indsendte model består i at beregne den tid, en gennemsnitlig UC patient befinder sig i hhv. et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) og et progredieret sygdomsstadie (PD). Til hvert sygdomsstadie estimeres de behandlingsrelaterede omkostninger. Den gennemsnitlige omkostning pr. patient er altså relateret til de omkostninger, der er forbundet med et givent sygdomsstadie og den tid en gennemsnitlig patient befinder sig i dette stadie.

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie bruges overlevelsesdata for pembrolizumab fra Keynote-052(5) (1.linje) og Keynote-045(4) og vinflunin (2.linje). For CaG anvendes medianestimer fra De Santis *et al.* 2012(6) (1. linje), og for BSC anvendes medianestimer fra Bellmunt *et al.* 2009(7).

Til at beregne den gennemsnitlige tid i PD trækkes tiden i PFS fra den samlede gennemsnitlige overlevelse. Data på PFS er for 1.linjebehandling med pembrolizumab fra Keynote-052(5) studiet. Gennemsnitlige PFS data for CaG rapporteres ikke i De Santis *et al.* 2012(6), hvorfor MSD har anvendt median PFS som estimat for den gennemsnitlige PFS. Gennemsnitlig PFS er for 2. linjebehandling med pembrolizumab og vinflunin fra Keynote-045(4) studiet. Data på PFS er for 2. linje behandling med BSC baseret på medianværdier fra Bellmunt *et al.* 2009(7).

TABEL 1: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 1. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	5,15	8,50	Gennemsnit	Keynote-052(5)
Carboplatin + Gemcitabin	5,80	9,30	Median	De Santis 2012(6)

TABEL 2: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 2. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	4,52	8,03	Gennemsnit	Keynote-042(4)
Vinflunin	4,43	7,30	Gennemsnit	Keynote-042(4)
BSC	1,5	4,6	Median	Bellmunt 2009(7)

Anvendelsen af medianestimater kan medføre en over- eller underestimering af overlevelsesestimater, hvilket Amgros har gjort MSD opmærksomme på. Pågældende studier rapporterer dog ikke gennemsnitsestimater, hvorfor MSD ikke har kunnet levere gennemsnitsestimater.

I den indsendte analyse for 2. linje som sammenligner pembrolizumab overfor BSC er anvendt medianestimater for PFS og OS fra NICE(8) som baseres på Bellmunt *et al.* 2009(7), hvilket resulterer i betydelig usikkerhed omkring estimaterne.

De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug. Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidler, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, transportomkostninger og bivirkningsrelaterede omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at for 1. linjebehandling med CaG, er ansøgers udregning af behandlingens længde, som anvendes til at estimere antal IV administrationer i indsendte ansøgning, et mere retvisende estimat for den gennemsnitlige PFS, end den valgte median PFS. Amgros har derfor korrigeret dette (se tabel 3). Amgros vurderer, at anvendelsen af median OS, som proxy for gennemsnitlig OS er forbundet med meget stor usikkerhed, der sandsynligvis overestimerer overlevelsen for CaG. Derfor har Amgros valgt en konservativ tilgang og korrigeret overlevelsesestimateret for CaG til at være identisk med estimatet for pembrolizumab.

TABEL 3: KORRIGEREDE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG PFS, 1. LINJEBEHANDLING

Behandling	PFS	OS	Gennemsnit eller median	Kilde
Pembrolizumab	5,15	8,50	Gennemsnit	Keynote-052(5)
Carboplatin + Gemcitabin	3,95	8,50	Gennemsnit	De Santis 2012(6) Keynote-052(5)

Amgros har gjort MSD opmærksom på, at den oprindelige beskrivelse af antagelser på de medsendte overlevelsesdata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en ny analyse blev sendt til Amgros.

Tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i Keynote-045(4) og Bellmunt *et al.* 2009(7), giver visse begrænsninger for vurderingen af de mere langsigtede økonomiske konsekvenser ved behandlingen af UC. Den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med pembrolizumab sammenlignet med behandling med vinflunin, vil naturligt resultere i højere omkostninger, der ligger ud over tidshorisonten for analysen. Samlet set vurderer Amgros dog, at vurdering ved 12 måneder er acceptabelt.

Amgros vurderer desuden at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger og patienttid.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv og tidshorizont er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer, at analysens perspektiv er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan MSD har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, transport, patienttid og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Da pembrolizumab allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse.

Analysen fra MSD baseres på behandling med pembrolizumab administreret 200 mg i.v. over 30 minutter hver 3. uge. Medicinrådets vurderingsrapport konkluderer, at pembrolizumab bør administreres vægtbaseret, som 2 mg/kg iv over 30 minutter hver 3 uge. Efter aftale med MSD er dette rettet i analysen.

Behandling med carboplatin administreres som 338 mg på 1. dag hver tredje uge, sammen med 1000 mg/m² gemcitabin på dag 1 og 8. MSD antager, at patienter behandlet med gemcitabin har en overflade på 1,88 m² baseret på data fra Keynote-052(5) studiet for pembrolizumab.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m² legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. MSD antager at patienter behandlet med vinflunin har en overflade på 1,85 m² baseret på data fra Keynote-045(4) studiet for pembrolizumab.

MSD medregner ikke spild for hverken pembrolizumab eller komparatorer.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den valgte tilgang er acceptabel, men har valgt at tilpasse analyserne med gennemsnitsestimater for vægt og højde baseret på den danske befolkning fremfor studiepopulationen. Derfor antages det i følgende justerede analyser at en gennemsnitspatient vejer 75,6 kg og er 173 cm høj.(9)

Amgros har desuden justeret doseringen af pembrolizumab til 2 mg/kg fremfor en fast dosering på 200 mg.

TABEL 4: 1. LINJEBEHANDLING, DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Total antal mg	Pris, AIP (25.08), kr. ¹
Pembrolizumab	Hver 3. uge	2 mg/kg	1.128	281.247
Gemcitabin	Hver 3. uge	1894 mg	21.668	13.001
Carboplatin	Hver 3. uge	338 mg	1.934	973

TABEL 5: 2. LINJEBEHANDLING, DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Total antal mg	Pris, AIP (25.08), kr. ²
Pembrolizumab	Hver 3. uge	2 mg/kg	1.428	356.045
Vinflunin	Hver 3. uge	606 mg	3.888	136.023

¹ Medicinpriser.dk

² Medicinpriser.dk

Administration

Omkostninger i forbindelse med administration tager udgangspunkt i Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

For 1. linjebehandling administreres pembrolizumab og carboplatin hver 3. uge, men gemcitabin skal administreres dag 1 og 8 hver 3. uge, hvilket medfører højere en højere administrationsfrekvens, og derved administrationsomkostninger, for CaG end for pembrolizumab.

For 2. linje behandling med pembrolizumab og vinflunin er administrationsfrekvensen ens for begge lægemidler, men mindre forskelle i infusionstid og tid til progression medfører en mindre forskel i administrationsomkostningerne.

Amgros' vurdering

Anvendelsen af estimerne fra Sørensen 2014 giver et mindre estimat, end hvis MSD havde valgt at estimere omkostninger ifm. administration gennem DAGS-takster (diagnosekoden DG30L tillagt taksten for et ambulant besøg BG50A). Amgros vurderer dog, at da de sammenlignede lægemidler alle administreres intravenøst, påvirker opgørelsesmetoden resultatet i mindre grad, da det kun er forskellen i antal administrationer, der driver forskellen i administrationsomkostningerne behandlingerne imellem.

Øvrig behandling før og efter sygdomsprogression

Omkostninger til øvrig behandling er de omkostninger, der er specifikt forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) eller et progredieret sygdomsstadie (PD). Omkostningerne er altså ikke knyttet til behandling med enten pembrolizumab eller komparator, men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

For 1. linjesammenligningen med CaG og 2. linjesammenligningen med vinflunin har MSD estimeret ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling efter progression (PD) gennem tre navngivne svenske onkologer på to forskellige afdelinger. MSD har anvendt svenske læger, da danske læger ikke har været villige til at give input til ressourceestimer. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

Ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling før progression er indeholdt i ressourcer og omkostninger forbundet med administration baseret på Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

For analysen af 2. linjebehandling, hvor behandling med pembrolizumab sammenlignes med BSC, er ressourceforbruget baseret på en teknologivurdering fra NICE(8). Publikationen oplyser de samlede omkostninger forbundet med tiden indtil PFS og PD. Estimerne i publikationen baserer sig på median tid til PFS og PD og altså ikke den gennemsnitlige tid til PFS og PD. MSD har omregnet de estimerede omkostninger, som er angivet i £, til danske kroner. Beregningen af omkostningerne er ikke korrigeret for inflation.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at de indsendte estimer for 1. linjesammenligningen med CaG og 2. linjesammenligningen med vinflunin er behæftet med store usikkerheder i forhold til, hvor repræsentative estimerne er for det danske sundhedsvæsen og dansk praksis. Sygdomsstadiet før PFS er ved MSDs tilgang ikke tillagt ressourceforbrug og omkostninger udover, hvad der anvendes i forbindelse med administration. Denne tilgang inkluderer altså ikke specialistbesøg, skanninger eller indlæggelser.

Amgros vurderer, at denne tilgang ikke er repræsentativ for det reelle ressourceforbrug, hvorfor Amgros har justeret analysen således at ressourceforbrug og omkostninger forbundet med sygdomsstadiet før PFS også inkluderer specialistbesøg, skanninger eller indlæggelser. Derudover anvendes danske estimer fra navngivne overlæger fra forskellige onkologiske afdelinger, som tidligere er indsendt af BMS for et lignende produkt. Dette sikrer ligeledes en ensartethed i vurderingerne.

Ressourceforbruget forbundet med håndtering af sygdomsstadier er altså estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster samt overenskomsten med mellem PLO og RLTN. Værdisætningen af enhedsomkostninger er ens for sygdomsstadierne, men ressourceforbruget i PD er højere end i PFS.

TABEL 6: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER FOR ØVRIG BEHANDLING

Ressource	Kr.	Takst	Kilde
PFS/PD – Specialistbesøg	1.891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91))	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
PFS/PD – CT-scanning hos radiolog	5.063	Ydelsesnummer 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof	Lægforeningen (2017)
PFS/PD - Strålebehandling	3.489	Gruppe 2708: Strålebehandling, konventionel, 1 fraktion (trimpkt. Antal 4 senedage)	Sundhedsdatastyrelsen, 2017
PFS/PD – Indlæggelse på onkologisk afdeling, 5 dage	20.973	DRG1133 (Adiag: DC679X; 1. Proc:BOQA05)	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Estimering af omkostninger forbundet med BSC giver store udfordringer, da BSC ikke er specielt veldefineret, hverken i Medicinrådets protokol eller i litteraturen i øvrigt.

AmgroS vurderer, at de indsendte estimater for BSC er behæftet store usikkerheder grundet manglende opgørelse og redegørelse for ressourceforbrug og enhedsomkostninger i NICE publikationen, hvilket umuliggør en vurdering af overførbareheden ift. dansk klinisk praksis. Desuden mangler estimaterne at korrigeres for inflation og publikationen anvender medianværdier for overlevelse og PFS fra Bellmunt *et al.* 2009(7), hvorfor det må formodes at ressource- og omkostningsestimaterne ikke er repræsentative for gennemsnitsomkostningerne. AmgroS vurderer, at denne tilgang ikke giver en fair repræsentation af både overlevelsesdata og ressource- og omkostningsestimaterne for BSC, hvorfor AmgroS har udfærdiget en konservativ analyse med en pragmatisk tilgang, som antager, at de omkostninger, der er forbundet med BSC i store træk også vil skulle afholdes for patienter, der behandles med pembrolizumab, antager AmgroS, at meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab kan defineres som omkostninger forbundet med anskaffelse af pembrolizumab, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen.

Patient- og pårørendetid og transport

MSD har inkluderet patienttid og transportomkostninger for estimaterne forbundet med administration af lægemidlerne. Estimaterne er baseret på Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014(10).

AmgroS' vurdering

AmgroS vurderer, at estimeringen af patienttid og transport er acceptabel.

Bivirkninger

1. linje:

MSD har ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for 1. linjebehandling med pembrolizumab fra KEYNOTE-052, og for CaG fra en metaanalyse af studierne Bamias *et al.* 2007(11), Linardou *et al.* 2000(12), De Santis *et al.* 2012(6) og Carles *et al.* 2007(13).

2 linje:

For 2. linjebehandling har MSD ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for både pembrolizumab og vinflunin fra KEYNOTE-045(4). De indsendte estimater for bivirkningsfrekvenser kan ikke genfindes i KEYNOTE-045(4) studiet, hvorfor AmgroS har tilpasset estimaterne efter publicerede data fra KEYNOTE-045(4).

TABEL 7: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER, 2. LINJE

Bivirkning (grad)	Keytruda (%)	Vinflunin (%)
Anemia (3+)	8,3	12,6
Asthenia (3+)	0,8	10,3
Constipation (3+)	1,1	8,0
Fatigue (3+)	3,8	5,7
Febrile neutropenia (alle grader)	0,0	12,6
Intestinal obstruction (3+)	0,0	6,9
Neutropenia (3+)	0,0	19,5
Neutrophil count decreased (3+)	0,4	9,2
Urinary tract infection (3+)	4,9	6,9
Diarrhea (2+)	5,3	3,4

MSD har i ansøgningen valgt at fravige Medicinrådets protokol for bivirkninger ved at inkludere febril neutropeni uanset sværhedsgrad og diarre grad ≥ 2 . I protokollen er effektmålet for bivirkninger defineret som alvorlige bivirkninger (grad 3-4). Argumentationen for fravigelsen er, at disse bivirkninger er behandlingskrævende i de nævnte sværhedsgrader, og dermed er relevante for omkostningsanalysen. Argumentationen er ikke verificeret af kliniske eksperter, hvorfor Amgro har korrigeret estimerne til at reflektere protokollen.

Vurderingen af hvor mange af disse bivirkninger, der reelt er behandlingskrævende, og hvorvidt DRG- og DAGS takster er repræsentative for underliggende ressourceforbrug er af MSD forsøgt valideret af kliniske eksperter, men ingen kliniske eksperter har ønsket at fremstå som reference. Værdisætningen af ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel for 2. linjebehandlingen, efter bivirkningsfrekvenserne er korrigeret jf KEYNOTE-045(4).

TABEL 8: KORRIGEREDE BIVIRKNINGSFREKVENSER, 2. LINJE

Bivirkning (grad)	Keytruda (%)	Vinflunin (%)
Anemia (3+)	8,3	12,2
Asthenia (3+)	0,8	5,1
Constipation (3+)	1,1	3,1
Fatigue (3+)	3,8	5,9
Febrile neutropenia (3+)	0,0	7,5
Intestinal obstruction (3+)	0,0	6,9
Neutropenia (3+)	0,0	14,5
Neutrophil count decreased (3+)	0,4	12,5
Urinary tract infection (3+)	4,9	4,3
Diarrhea (3+)	1,5	1,6

2.2 Resultater

Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 1. linjebehandling

Som beskrevet i overstående afsnit, mener Amgros, at analysen for 1. linjebehandling er forbundet med store usikkerheder ift. estimaterne for PFS og OS for CaG behandlingen. Amgros har derfor foretaget en justering af disse estimater. Overordnet er estimering af ressourceforbrug og værdisætning af dette sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Analysen er ydermere justeret til en vægtbaseret dosering af pembrolizumab jf. Medicinrådets vurderingsrapport.

Justeringen af estimaterne for PFS og OS har en mindre betydning for analysens resultater, da behandling med CaG efter justeringerne bliver forbundet med højere omkostninger, da perioden efter progression forlænges. Dette favoriserer behandling med pembrolizumab. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model efter ovenstående justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for carboplatin og gemcitabin er på 185.652 kr. ved AIP. Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de forskellige behandlingsarme.

TABEL 9: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, 1. LINJE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Behandling	Omkostningselement	Omkostninger kr.
Pembrolizumab	Pembrolizumab, AIP	281.247
	Administration	8.811
	Bivirkningshåndtering	4.284
	Øvrig behandling før progression	24.390
	Øvrig behandling efter progression	65.461
	Patient- og pårørendetid	3.543
	Behandling med pembrolizumab i alt	387.737
Carboplatin +Gemcitabin	Carboplatin, AIP	973
	Gemcitabin, AIP	13.001
	Administration	24.216
	Bivirkningshåndtering	46.745
	Øvrig behandling før progression	19.544
	Øvrig behandling efter progression	88.910
	Patient- og pårørendetid	8.696
	Behandling med CaG i alt	202.085
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. CaG		185.652

Resultat af omkostningsanalyse for patienter i 2. linjebehandling

Som tidligere beskrevet mener Amgros, at analysen for 2. linjebehandling med pembrolizumab sammenlignet med vinflunin er behæftet med usikkerheder ift. estimater for ressourceforbrug og omkostninger i sygdomsstadierne før og efter PFS. Amgros har derfor justeret analysen således, at ressourceforbrug og omkostninger forbundet med sygdomsstadiet før PFS også inkluderer specialistbesøg, skanninger og indlæggelser. Analysen er ydermere justeret til en vægtbaseret dosering af pembrolizumab jf. Medicinrådets vurderingsrapport. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, efter ovenstående justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for vinflunin er på 117.696 kr. ved AIP.

De gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab i stedet for BSC er på 239.170 kr., ved AIP.

TABEL 10: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, 2. LINJE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Behandling	Omkostningselement	Omkostninger kr.
Pembrolizumab	Pembrolizumab, AIP	246.829
	Administration	7.733
	Bivirkningshåndtering	3.863
	Øvrig behandling før progression	21.406
	Øvrig behandling efter progression	68.588
	Patient- og pårørendetid	3.110
	Behandling med pembrolizumab i alt	351.529
Vinflunin	Vinflunin AIP	136.023
	Administration	6.943
	Bivirkningshåndtering	10.011
	Øvrig behandling før progression	21.919
	Øvrig behandling efter progression	56.082
	Patient- og pårørendetid	2.855
	Behandling med vinflunin i alt	233.833
BSC	Behandling med BSC i alt	90.952
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. vinflunin		117.696
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. BSC		239.170

Sensitivitetsanalyser

MSD har leveret sensitivitetsanalyser omkring PFS, OS og behandlingstid for 1. linjebehandling, som alle varierer +/- 1 måned. Sensitivitetsanalyserne belyser usikkerheden omkring overlevelsesdata, særligt for CaG. Amgros vurderer, at sensitivitetsanalyser af PFS, OS og behandlingstid er relevante parametre for en sensitivitetsanalyse, dog anvendes behandlingstid som estimat for PFS i den justerede analyse, i stedet for indsendte median PFS.

I indsendte analyse beregnes den tid patienterne er i behandling på baggrund af data fra studierne. I klinisk praksis er der ofte ikke på samme måde, som der er i kliniske studier, fastsat skarpe kriterier for hvornår behandlingen afbrydes, hvilket heller ikke er tilfældet i behandlingen med PD-1 hæmmere. Amgros mener derfor, at det er sandsynligt, at den gennemsnitlige behandlingstid for pembrolizumab kan være længere end de i gennemsnit ca. 5,5 måneder, som ligger til grund for analysens resultater. Amgros vurderer, at sensitivitetsanalysen bør inkludere en variation på 2 måneder i stedet for 1 måned, som indsendt af MSD.

Amgros vurderer, at behandlingstiden og doseringen af pembrolizumab betyder meget for analysens resultater i både 1. og 2. linje. Amgros har derfor foretaget to sensitivitetsanalyser for 1. linje og to sensitivitetsanalyser for 2. linje.

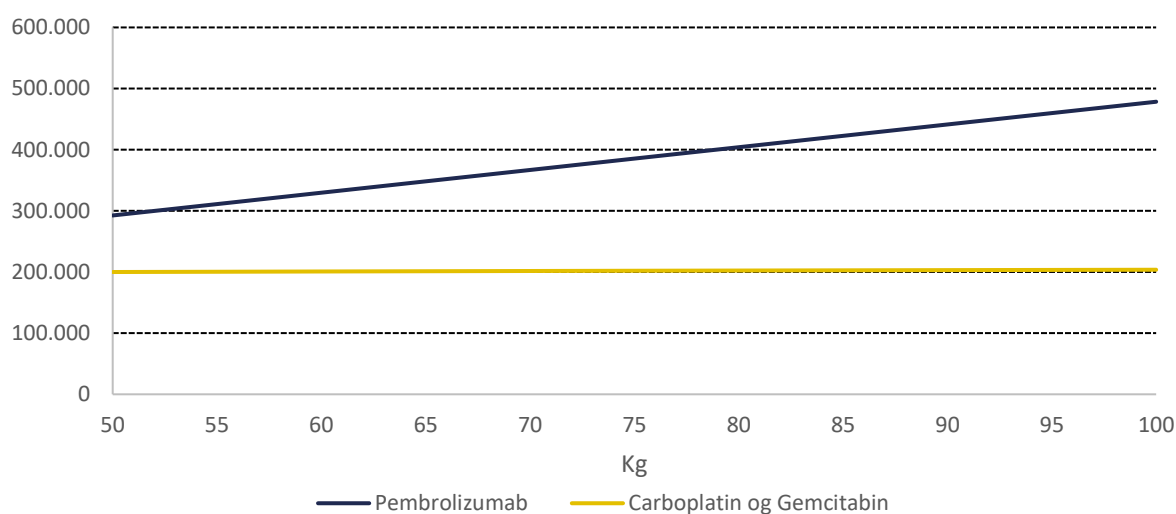
Første sensitivitetsanalyse for 1. linje afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med pembrolizumab forøges med to måneder. I sensitivitetsanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse. Resultaterne af sensitivitetsanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget med to måneder og tiden i PD er forkortet med to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med CaG. Omkostningerne forbundet med behandling med CaG holdes konstante. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med pembrolizumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 84.410 kr. svarende til en stigning på 68,7 % for sammenligningen med CaG.

TABEL 11: 1. LINJEBEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB +2 MÅNEDERS BEHANDLING, KR.

Meromkostning	+2 måneder	Base case
Behandling med pembrolizumab i alt	472.148	387.737
Behandling med carboplatin + gemcitabin i alt	202.085	202.085
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. CaG	270.062	185.652

Anden sensitivitetsanalyse for 1. linje afdækker hvad variation af den gennemsnitlige patientvægt, og dermed doseringen af pembrolizumab, betyder for meromkostningerne. Analysen illustrerer, at hvis vægten for en gennemsnitspatient stiger eller falder ift. grundanalysens 75,6 kg påvirkes omkostningerne for pembrolizumab proportionelt.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, 1. LINJE, KR.



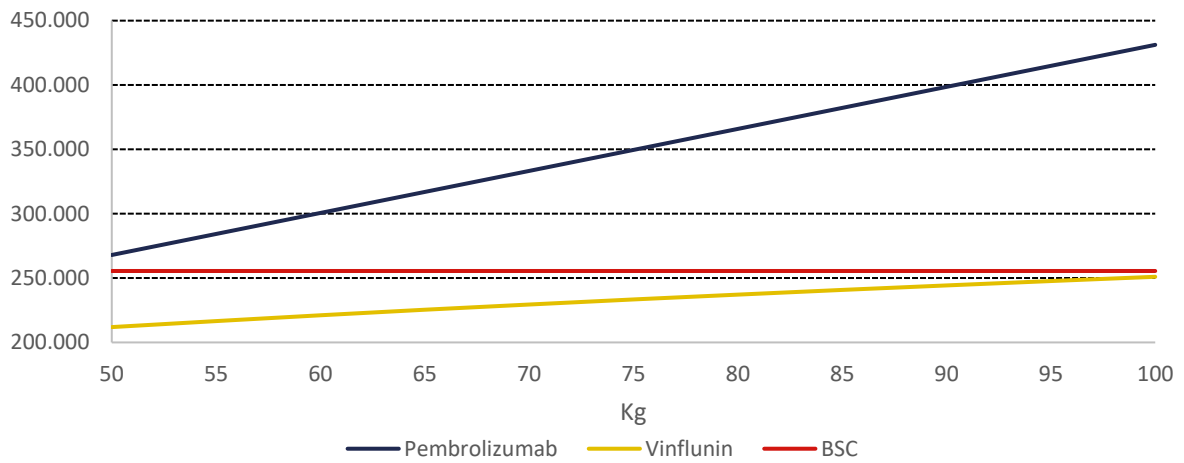
Første sensitivitsanalyse for 2. linje afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med pembrolizumab forøges med to måneder. I sensitivitsanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse. Resultaterne af sensitivitsanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget med to måneder og tiden i PD er forkortet med to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med vinflunin og BSC. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med pembrolizumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 84.404 kr. svarende til en stigning på 58 % for sammenligningen med vinflunin, og for 113.054 kr. for sammenligningen med BSC svarende til 69 %.

TABEL 12: 2. LINJEBEHANDLING MED PEMBROLIZUMAB + 2 MÅNEDERS BEHANDLING, KR.

Meromkostning	+2 måneder	Base case
Behandling med pembrolizumab i alt	435.933	351.529
Behandling med vinflunin i alt	233.833	233.833
Behandling med BSC i alt	96.027	96.027
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. vinflunin	202.100	117.696
Meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab vs. BSC	339.906	255.502

Anden sensitivitsanalyse for 2. linje afdækker hvad variation af den gennemsnitlige patientvægt, og dermed doseringen af pembrolizumab, betyder for meromkostningerne. Analysen illustrerer, at hvis vægten for en gennemsnitspatient stiger eller falder ift. grundanalysens 75,6 kg påvirkes omkostningerne for pembrolizumab proportionelt.

FIGUR 2: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, 2. LINJE, KR.



3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Patientpopulation

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling i 1. og 2. linje til patienter med UC bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at hhv. 200 og 80-100 patienter om året potentielt kan modtage behandling med pembrolizumab. MSD har på denne baggrund valgt at antage, at 151 af patienterne på 1. linje kan behandles med pembrolizumab, baseret på at 49 patienter har en svært nedsat nyrefunktion og derfor ikke tåler pembrolizumab. MSD estimerer, at 24,3 % af patienter i 1. linje har svært nedsat nyrefunktion på basis af et studie fra Taiwan af Hung *et al.* 2009(2). Studiets oprindelse medfører usikkerheder om overførbareheden til en dansk kontekst.

For 2. linje har MSD valgt at antage, at populationen består af 90 patienter, hvor 81 af disse patienter kan modtage behandling med pembrolizumab og 9 tåler ikke vinflunin, og derfor kun modtager BSC. MSD anlægger en konservativ tilgang til at estimere patientpopulationen i tilfælde af, at pembrolizumab ikke anbefales som standardbehandling, da MSD i et sådant scenarie antager, at ingen patienter behandles med pembrolizumab. MSD har ikke redegjort for hvorvidt de 9 patienter som ikke tåler vinflunin kan behandles med pembrolizumab.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation

MSD har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol for både 1. og 2. linje, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer. Antagelsen om at 24,3 % af patienter i 1. linje har svært nedsat nyrefunktion på basis af et studie fra Taiwan af Hung *et al.* 2009(2), medfører usikkerheder om overførbareheden til en dansk kontekst. Amgros anerkender dog, at landespecifikke estimater er vanskelige at fremskaffe. Usikkerheden kunne dog med fordel være adresseret gennem en sensitivitetsanalyse. Amgros har derfor udført en sensitivitetsanalyse omkring patientantallet, som behandles med pembrolizumab i 1. linje.

Antagelsen om at 81 af 90 patienter kan modtage pembrolizumab bygger på en ikke-begrundet antagelse fra MSD om at 10 % af patienter ikke kan tåle vinflunin. Amgros vurderer, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel, men da der er en vis usikkerhed forbundet med estimatet afdækkes budgetkonsekvenserne ved alternative fordelinger af patienter i en sensitivitetsanalyse senere i afrapporteringen.

Markedsandel

MSD antager et markedsoptag på 100 % for pembrolizumab allerede første år, ved anbefaling som standardbehandling.

Amgros' vurdering af estimeret markedsandel

Amgros vurderer, at det er mere sandsynligt med et gradvist markedsoptag af pembrolizumab efter en anbefaling som standardbehandling. Ved et mere gradvist markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være lavere end i analysen. Ift. estimeret markedsoptag er Amgros dog enig med tilgangen i MSDs indsendte analyser om, at fuldt markedsoptag i løbet af et år er acceptabelt.

Resultater

MSD har indsendt en version af budgetkonsekvensanalysen, hvor alle omkostningerne pr. patient afholdes indenfor ét år. Denne tilgang finder Amgros bedst til at illustrere budgetkonsekvenserne ved anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling. Da der antages 100 % markedsoptag allerede første år, og da den gennemsnitlige periode omkostningerne er estimeret over er under ét år, er der allerede opnået steady state i modellen første år. Derfor er det ikke nødvendigt at præsentere udviklingen i budgetkonsekvenser over tid, da disse ifølge indsendte model ikke vil stige.

Budgetkonsekvenserne for 1. linjebehandling estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (200 patienter, heraf 151 i behandling med CaG og 49 i behandling med BSC ved manglende anbefaling som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 28,2 mio. kr. om året.

Budgetkonsekvenserne for 2. linje behandling estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (90 patienter, heraf 81 i behandling med vinflunin og 9 i behandling med BSC ved manglende anbefaling som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 9,5 mio. kr. om året.

Amgros vurderer, at de estimerede budgetkonsekvenser er plausible, men beskriver i følgende afsnit konsekvenserne af en alternativ fordeling af den behandling patientpopulation modtager og effekten af to måneders længere behandlingstid med pembrolizumab på budgetkonsekvenserne.

Sensitivitetsanalyser

1. linje:

Hvordan den nuværende population af 200 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med pembrolizumab, og patienter, der modtager CaG, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med CaG naturligt er større, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der modtager pembrolizumab. Antages fordelingen af de nuværende 200 patienter eksempelvis at være 100 i behandling med pembrolizumab og 100 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser mindskes fra 28,2 mio. kr. om året til 18,6 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med pembrolizumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 11, har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 28,2 mio. kr. om året til 40,9 mio. kr. om året i base case scenariet.

TABEL 13: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING SOM STANDARDBEHANDLING I 1. LINJE

Antal patienter der behandles ved anbefaling til standardbehandling	Base case behandlingslængde	Behandlingslængde +2 mdr.
200 patienter pembrolizumab	37.130.408	54.012.492
151 patienter pembrolizumab	28.188.553	40.968.291
150 patienter pembrolizumab	27.847.806	40.509.369
100 patienter pembrolizumab	18.565.204	27.006.246

2. linje:

Hvordan den nuværende population af 100 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med vinflunin, og patienter, der kun modtager BSC, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med BSC naturligt er større end meromkostningerne sammenlignet med vinflunin, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der modtager BSC, er. Antages fordelingen af de nuværende 100 patienter eksempelvis at være 50 i behandling med pembrolizumab og 50 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser øges fra 9,5 mio. kr. om året til 18,7 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med pembrolizumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 15, har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 9,5 mio. kr. om året til 16,4 mio. kr. om året i base case scenariet.

TABEL 14: BUDGETKONSEKVENSER AFHÆNGIG AF ANTAL PATIENTER I BEHANDLING MED HHV. VINFLUNIN OG BSC I 2. LINJE

	Base case behandlingslængde	Behandlingslængde +2 mdr.
80 patienter vinflunin / 20 patienter BSC	14.525.707	22.966.124
70 patienter vinflunin / 30 patienter BSC	15.903.766	24.344.184
60 patienter vinflunin / 40 patienter BSC	17.281.826	25.722.244
50 patienter vinflunin / 50 patienter BSC	18.659.886	27.100.303

AmgroS mener, som tidligere nævnt, at den indsendte budgetkonsekvensanalyse er plausibel, men har med ovenstående sensitivitsanalyse forsøgt at afdække evt. budgetmæssige konsekvenser ved ændringen af de parametre, der har størst indflydelse på resultatet af budgetkonsekvensanalysen.

4. DISKUSSION

MSDs ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og MSD allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Den reelle aftalepris har karakter af en ikke-offentliggjort pris og kan derfor ikke anvendes i denne afrapportering. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP vil resultat være reducerede meromkostninger pr. patient ved behandling med pembrolizumab. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes estimerer for tid i PFS som mål for behandlingstiden, da det er denne behandlingsperiode, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode for pembrolizumab på hhv. 5,1 og 4,5 måneder for 1. og 2. linje, sammenlignet med 3,95 for CaG og 4,4 måneder for vinflunin ved hhv. 1. og 2. linje, der anvendes i de gennemgåede analyser. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Det er sandsynligt, at meromkostningerne for pembrolizumab vil være højere i praksis, men Amgros vurderer alligevel, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at MSD har indsendt en analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med pembrolizumab sammenlignet med CaG, vinflunin og BSC. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling på en acceptabel måde.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale karcinomer [Internet]. 2017. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5493/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
2. Hung P-H, Shen C-H, Chiu Y-L, Jong I-C, Chiang P-C, Lin C-T, et al. The aggressiveness of urinary tract urothelial carcinoma increases with the severity of chronic kidney disease. *BJU Int* [Internet]. 2009;104(10):1471–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549259>
3. Pro.medicin. pro.medicin vinflunin [Internet]. 2017 [cited 2017 Aug 30]. Available from: <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4856>
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(11):1015–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
5. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;2045(17):1–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306162>
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):191–9.
7. Bellmunt J, Thodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454–61.
8. NICE. Vinflunine for the treatment of advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract - Technology appraisal guidance [TA2729]. 2013; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta2729>
9. Ola Ekholm, Mette Kjølner, Michael Davidsen, Ulrik Hesse, Louise Eriksen, Anne Illemann Christensen MG. Sundhed og sygelighed i Danmark 2005 & udviklingen siden 1987 [Internet]. Statens Institut for Folkesundhed. 2007. Available from: http://www.si-folkesundhed.dk/upload/hele_rapporten_2005.pdf
10. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af MabThera til behandling af lymfeknudekræft Jan Sørensen. *Hosp (Lond 1886)* [Internet]. 2014; Available from: http://www.sdu.dk/-/media/files/om_sdu/centre/cast/pdf_filer/mabtherarapport_januar2014+final.pdf
11. Bamias A, Lainakis G, Kastiris E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: Report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology*. 2008;73(5–6):290–7.
12. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urology*. 2004;64(3):479–84.
13. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* [Internet]. 2000;59(1):24–7. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med4&NEWS=N&AN=10895062>

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Anti PD-1
Administration/dosis	2 mg/kg hver tredje uge
EMA-indikation	<p>Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi.</p> <p>Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.</p>
Godkendelsesdato	9. november 2017
Offentliggørelsesdato	9. november 2017
Dokumentnummer	9717
Versionsnummer	1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag 1

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige 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. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
BSC	“Best supportive care”
CaG	Carboplatin og gemcitabin i kombination
CI	Konfidensinterval
DOR	Responsvarighed
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
QLQ-30	Redskab til vurdering af livskvalitet. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30
GFR	Glomerulær filtrationsrate
GRADE	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)
HR	Hazard ratio
RR	Relativ risiko
OR	Odds ratio
ORR	Objektiv responsrate
OS	Samlet overlevelse
OS-rate	Overlevelsrate
PD-1	Programmed death protein 1
PD-L1	Programmed death ligand 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PP	Per protokol
PS	Performance status
ITT	Intention-to-treat
RCT	Randomiseret kontrolleret studie
RoB 2.0	Cochrane Risk of Bias 2.0
Robins-I	Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions
UC	Urotelialt karcinom. Forkortelsen bruges i denne rapport som synonym for lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom.

Indhold

1	Baggrund.....	5
	Urotelialt karcinom.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Klinisk merværdi	8
5.1	Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi	8
5.1.1	Gennemgang af studier	8
5.1.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Konklusion for pembrolizumab til patienter med UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin.....	14
5.2	Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi	15
5.2.1	Gennemgang af studier	15
5.2.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi.....	17
5.2.3	Evidensens kvalitet	21
5.2.4	Konklusion for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.....	21
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
9	Referencer	23
	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaklinformation til Medicinrådet	25
	Bilag 2: GRADE evidensprofiler.....	26
	Bilag 3: Karakteristika og baseline data fra øvrige studier af vinflunin til patienter med UC	36

1 Baggrund

Urotelialt karcinom

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC) [1-3]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder [1-4].

Ca. halvdelen af patienterne med UC (500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv, inkurabel kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 %. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever [1-3].

Behandling af UC omfatter generelt kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [2,3].

Som 1. linjebehandling vil patienter i performancestatus (PS) 0-2 og normal nyrefunktion hovedsageligt blive tilbudt platinbaseret kombinationskemoterapi [3]. Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min) tåler ikke behandling med cisplatin, og der findes ikke nogen sikker evidensbaseret standardkemoterapi til disse patienter. I Danmark har man valgt at anvende behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), der har vist effekt og har en acceptabel bivirkningsprofil. I fravær af tilgængelige protokoller vil CaG ofte kunne tilbydes til patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min. Ældre patienter ("biologisk alder" >75år) kan også blive tilbudt behandling med CaG eller alternativt monoterapi med gemcitabin. Patienter med GFR<30 ml/min vil i dag ikke få tilbudt nogen farmakologisk progressionshæmmende behandling [3].

1. linjebehandling for patienter med performancestatus 0-2

GFR, ml/min	GFR 30-60 ml/min, samt ældre	GFR < 30 ml/min
Behandling	carboplatin og gemcitabin (CaG)	"Best supportive care" (BSC)

Som 2. linjebehandling kan patienter med god PS (0-1) tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende (eller adjuverende) kombinationsbehandling, samt ved progression af metastatisk sygdom mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi [3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pembrolizumab er en immunterapi, som er en nyere behandlingsmodalitet. Immunterapi kaldes også *check-point inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb. Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons. Behandlingen administreres som intravenøs infusion hver tredje uge som vægtjusteret dosis 2 mg/kg (max 200 mg) [5].

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til behandling af malignt melanom, ikke-småcellet lungecancer og Hodgkins lymfom.

Inden for blære- og urotelialkræft har pembrolizumab indikation til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi eller med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Pembrolizumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) [6].

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af pembrolizumab med henblik på om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling til patienter med UC.

3 Metode

Medicinrådet har den 19. september 2017 modtaget en endelig ansøgning for pembrolizumab til behandling af UC.

Medicinrådets sekretariat har vurderet, at ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom", som blev godkendt af Medicinrådet den 4. september 2017¹.

Dog har ansøger opgivet data samlet for grad 3-5 bivirkninger og ikke grad 3-4 bivirkninger. Sekretariatet har efterfølgende beregnet grad 3 og 4 bivirkninger ud fra data, som fremgik af et abstract [7] i ansøgningen.

4 Litteratursøgning

Patienter som ikke er kandidater til behandling med cisplatin (1. linjebehandling)

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for pembrolizumab og carboplatin/gemcitabin (CaG), hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

1. Et ukontrolleret fase 2 studie (Keynote-052) af pembrolizumab [8].
2. Et randomiseret kontrolleret fase 2/3 studie (RCT) af CaG [9].

Keynote-052 har dannet grundlag for Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) godkendelse af indikationen.

¹ <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>

For patienter med GFR 30-60 ml/min har ansøger, i overensstemmelse med protokollen, foretaget en narrativ analyse, hvor pembrolizumab [8] er sammenlignet CaG [9]. Ansøger har herunder forholdt sig til patienternes PD-L1-status.

Patienter med GFR < 30 ml/min var på forhånd ekskluderet fra studiet af pembrolizumab [8]. Ansøger har derfor ikke leveret data for denne patientgruppe og dermed heller ikke for komparator "best supportive care" (BSC). Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi af pembrolizumab for patienter med GFR < 30 ml/min ift. BSC.

Patienter som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (2. linjebehandling):

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for pembrolizumab og vinflunin, hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

- Et RCT af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) (Keynote-045) [10]
- Et RCT af vinflunin sammenlignet med cabazitaxel [11]
- Et RCT af vinflunin sammenlignet med BSC [12-13].

Ansøger refererer desuden til en ikkepubliceret subgruppeanalyse af Keynote-045 studiet, hvor pembrolizumab er sammenlignet med vinflunin, som er den komparator, der er specificeret i Medicinrådets protokol [7].

Ansøger har, i overensstemmelse med protokollen, udført en komparativ analyse af pembrolizumab og subgruppen af patienter, som blev behandlet med vinflunin i Keynote-045 studiet. Ansøger har ligeledes redegjort for, at patienterne, som fik vinflunin, var jævnt fordelt mellem de forskellige centre, hvilket var en forudsætning for at sammenligne vinflunin-populationen med den fulde pembrolizumab-population. Der er således data fra en subgruppeanalyse, som muliggør en direkte statistisk sammenligning af pembrolizumab ift. vinflunin [7]. Da der er tale om en subgruppeanalyse af primært upublicerede data (kun data for overlevelse er fuldt publiceret), har fagudvalget valgt også at forholde sig til de publicerede data for pembrolizumab sammenlignet med den samlede patientgruppe, som fik kemoterapi [10].

Baselinekarakteristika og resultaterne for de kritiske effektmål, grad 3 eller 4 bivirkninger og samlet overlevelse fra de tidligere studier af vinflunin [11-13] fremgår af bilag 3 og vil blive kommenteret, i fald de afviger væsentligt fra den komparative analyse.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "begrænset vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de begrænset vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk betydende forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

5.1 Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab til patienter i PS 0-2 med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-60 ml/min), som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi, giver en **lille klinisk merværdi** (meget lav evidenskvalitet).

Den kliniske merværdi hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).

5.1.1 Gennemgang af studier

Pembrolizumab

I et ukontrolleret fase 2 studie af pembrolizumab blev 541 patienter screenet, og 374 inkluderet fra 77 centre i 17 lande [8]. I alt blev 370 patienter >18år med UC, der ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi og i performancestatus (PS) 0-2, behandlet med 200 mg pembrolizumab hver tredje uge. Yderligere inklusionskriterier var nedsat hørelse, glomerulær filtrationsrate (GFR) ≥ 30 til <60 ml/min og forventet levetid > 3 mdr. Data blev indsamlet i 2015-2016, og den mediane behandlingstid var 3 mdr. [0,03;16], mens den mediane follow-up tid var 9,5 mdr. [0,1;23].

Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR). Sekundære effektmål var responsvarighed (DOR), samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Tertiære (eksplorative) effektmål var bl.a. livskvalitet målt med redskabet EORTC QLQ-C30. Primære og sekundære effektmål blev undersøgt i den samlede population og ved PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og ≥ 10 %. De første 100 patienter, der blev inkluderet i studiet, blev brugt til at vurdere den prædiktive værdi af PD-L1 som markør for behandling med pembrolizumab, hvilket er baggrunden for at vælge et cutpoint for PD-L1 ekspresion på 10 %. Antallet med PD-L1 status <1 %, ≥ 1 % til <10 % og ≥ 10 % fremgår af tabellen nedenfor. Effekt af behandlingen blev undersøgt i alle patienter, som modtog mere end en dosis pembrolizumab. Bivirkninger blev undersøgt i intention-to-treat populationen (ITT) (n=370). Patienter uden responsdata blev betragtet som "non-responders", og patienter, for hvem der ikke var data på overlevelse eller effekt, blev censureret på interventionens dag 1.

PD-L1 status:

PD-L1 status i Intention-to-treat populationen	n (%) ¹
<1 %	79 (21,4 %)
≥ 1 % til <10 %	172 (46,5 %)
≥ 10 %	110 (29,7 %)

¹ EMAs assessment report, pembrolizumab [14].

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions assessment tool (Robins-I) [16]. Fagudvalget vurderede, at der for selvrapporert livskvalitet er moderat risiko for bias, mens der for de øvrige effektmål er lav risiko for bias (se bilag 2).

Gemcitabin og carboplatin (CaG)

I et RCT af De Santis et al. [9] blev 238 patienter med UC, der ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi og i PS 0-2, randomiseret i en 1:1 ratio til carboplatin/gemcitabin (CaG) eller methotrexat/carboplatin/vinblastin. Patienterne blev inkluderet fra 29 centre i 12 lande. Data blev indsamlet mellem 2000 og 2008. Den mediane opfølgningstid var 4,5 år. Studiets primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål var bivirkninger, responsrater og PFS. Alle data blev rapporteret for ITT-populationen. Livskvalitet blev målt med spørgeskemaet EORTC QLQ C-30. Kun data fra patienterne, der blev behandlet med CaG (n=119), vil indgå i Medicinrådets vurdering.

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [15]. Fagudvalget vurderede, at der for ikke patientrapporterede outcomes (PFS, responsrater og toxicitet) er uklar risiko for bias ("some concerns"). For livskvalitet er der høj risiko for bias, mens der for det primære effektmål, OS, er lav risiko for bias (se bilag 2).

Studiekarakteristika og baselinedata for pembrolizumab og carboplatin/gemcitabin

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor.

Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier

	Pembrolizumab (n= 370) ¹	Carboplatin/Gemcitabin (n=119) ²
Inklusion af patienter	2015-2016	2000-2008
Studiedesign	Ukontrolleret	RCT
Antal patienter - ITT	370	119
Median opfølgning OS, mdr.	9,5 mdr.	9,3 mdr.
Alder Median (range)	74 (34;94)	70 (36;87)
< 65 år	68 (18 %)	Ikke angivet
> 65 år	302 (82 %)	Ikke angivet
Performance status, n (%)		
0	80 (22 %)	20 (16,8 %)
1	133 (36 %)	46 (38,7 %)
2	156 (42 %)	53 (44,5 %)
3	1 (0,3 %)	0 (0 %)
Antal patienter med organmetastaser, n (%)		
- Lever	78 (21 %)	20 (16,8 %)
- Visceral involvering	315 (85 %)	55 (46,2 %)
Antal patienter med lymfeknude metastaser	51 (14 %)	Ikke angivet

¹Balar et al. 2017 [8], ²De Santis et al. 2012 [9].

I studiet af pembrolizumab har en større del af patienterne metastaser med visceral involvering (85 %) end i studiet af CaG (46,2 %). Fagudvalget vurderer, at forskellen ikke er af væsentlig betydning for sammenligningen. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt der er ligelig fordeling i antal patienter, der udelukkende har metastaser til lymfeknuder, da dette ikke er rapporteret for CaG. Andelen af patienter med knoglemetastaser er heller ikke angivet. Fordelingen af patienternes performancestatus og alder er sammenlignelig mellem de to studier, og den mediane opfølgningstid er næsten ens (9,5 vs. 9,3 mdr.).

5.1.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem pembrolizumab og CaG beskrives narrativt i henhold til protokollen. De relative forskelle vil ikke blive angivet, da der udelukkende foreligger observationelle data. Fagudvalget har derfor konkluderet, at de observationelle data for pembrolizumab ikke tillader en statistisk sammenligning med relevant komparator.

For uddybning af evidensens kvalitet se afsnit 5.1.3 og bilag 2.

Samlet overlevelse (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle		
Median OS (mdr.)	2 mdr. eller	11,0 mdr. [10,0;13,6] vs. 9,3 mdr.*
OS-rate ved 12 mdr.	5 %	46,8 % [41,1; 52,3 %] vs. ca. 40 %*
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*Konfidensintervaller for effektestimaterne OS og OS-rate for CaG i ITT-analysen er ikke angivet i studiet. OS-raten for CaG er estimeret ved aflæsning af fig.2 i artiklen [9].

For OS er der anvendt to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate ved 12 mdr. 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 mdr.

Forskellen i median OS mellem pembrolizumab og CaG er 1,7 mdr. Forskellen er således mindre end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr. Forskellen i OS-rate ved 12 mdr. er estimeret til 6,8 % for pembrolizumab sammenlignet med CaG og overstiger dermed mindste klinisk relevante forskel på 5 %.

Der er dog tale om en indirekte narrativ sammenligning, og den statistiske usikkerhed på effektestimaterne kan ikke kvantificeres. Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af pembrolizumab på samlet overlevelse indikerer ikkedokumenterbar klinisk merværdi ift. CaG.

OS ift. PD-L1 status

Ansøger har angivet effekten af pembrolizumab på samlet overlevelse for patienter med PD-L1 status ≤ 10 % eller ≥ 10 % [8]. Tallene viser en trend mod større median OS for patienter med PD-L1 ≥ 10 % og > 10 % ift. PD-L1 ≤ 10 % (tal for PD-L1 < 1 % er ikke oplyst). En lignende trend ses for OS-rate ved 12 mdr. Generelt ses dog en effekt uanset PD-L1-status. Studiets størrelse og design gør, at man ikke på det aktuelle datagrundlag kan konkludere noget om evt. selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1-status.

PD-L1 status	Median OS (mdr.) [95 % CI]	OS-rate ved 12 mdr. [95 % CI]*
PD-L1 ≥ 10 % (n=282)	11,6 [10,1; NR]*	49 % [38;60 %]
PD-L1 ≤ 10 % (n=251)	9,7 [7,8;11,5]#	41 % [34; 47 %]
PD-L1 ≥ 10 % (n=110)	18,5 [10,8; NR]#	60 % [49; 69 %]
Hele populationen	11,0 [10,0;13,6]	47 % [41; 52 %]

#Data fra Keynote-052 studiet [8], Data on file. NR: Not reached. *EMAs assessment report [14]. Data for PD-L1 < 1 % er ikke angivet.

Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle	5 %	19 %* vs. min. 53 %
Klinisk merværdi	Vigtig klinisk merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*Data fra Keynote 052 [8]. Data on file

Ved behandling med pembrolizumab oplevede 19 % af i alt 370 patienter en grad 3-4 bivirkning herunder et enkelt dødsfald, der blev vurderet som behandlingsrelateret (grad 5).

For CaG er det samlede antal grad 3 og 4 bivirkninger ikke opgjort. Den hyppigste specifikke bivirkning var neutropeni, som forekom hos 53 % (n=63) af patienterne. Den samlede frekvens af grad 3 og 4 bivirkninger er formentlig højere jf. tabellen nedenfor [9]. De 53 % anvendes således som et konservativt estimat for forekomsten af mindst én grad 3 eller 4 bivirkninger ved behandling med CaG.

Dermed vurderes det, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 % er opnået, da der er mindst 34 % lavere hyppighed af grad 3 eller 4 bivirkninger ved behandling med pembrolizumab.

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger for pembrolizumab og CaG er angivet i tabellen nedenfor. Fagudvalget bemærker, at bivirkningen træthed ikke er rapporteret i CaG-studiet, hvilket ellers er en hyppig bivirkning ved kemoterapi.

Det bemærkes desuden, at der for CaG blev rapporteret 9,3 % af "severe acute toxicity", som omfattede død, grad 4 trombocytopeni med blødning, grad 3 eller 4 nyretoxicitet, neutropen feber eller mundbetændelse [9]. Disse bivirkninger blev ikke set ved behandling med pembrolizumab [8].

Grad 3 eller 4 bivirkninger	Pembrolizumab*	CaG [9]
I alt	19 %	53 %
Leukopeni	0 %	45 %
Neutropeni	0 %	53 %
Heraf febril	NA	4 %
Trombocytopeni	0 %	48 %
Infektion	< 1 %	12 %
Træthed	Ca. 2 %	NA
Grad 5 bivirkninger		
Relateret til behandling	<1 %	ca. 2 %
Andre årsager	NA	NA

NA, Not estimated. *Data stammer fra Balar et al. [8], men der er tale om et senere data-cut end angivet i artiklen. Data er angivet af ansøger.

Der er tale om en narrativ indirekte sammenligning, og den statistiske usikkerhed kan ikke kvantificeres. På trods af dette finder fagudvalget, at forskellen i estimaterne for grad 3 og 4 bivirkninger er af en størrelse, som indikerer en vigtig klinisk merværdi for pembrolizumab ift. CaG. Fagudvalget vægter i betragtningen også hvilke bivirkninger, der reelt er af betydning for patienten herunder febril neutropeni og infektioner.

Objektiv responsrate (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab ¹ vs. CaG
Absolut forskel i objektiv responsrate (ORR)	10 %	29 % [25;34] vs. 36 %
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

¹EMAs assessment report [14].

ORR ved behandling med pembrolizumab var 29 % [14]. Til sammenligning var ORR for CaG 36 % [9]. Antal patienter, der opnåede komplet respons med pembrolizumab, var 7 % [4,9;10,4], mens ca. 3 % af patienterne opnåede komplet respons med CaG. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data, kan den statistiske usikkerhed på effektestimaterne ikke kvantificeres.

Forskellen i ORR mellem pembrolizumab og CaG var 7 % til fordel for CaG, men overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %. Fagudvalget vurderer, at resultaterne for ORR kategoriseres til en "ikke dokumenterbar klinisk merværdi" for pembrolizumab ift. CaG.

Objektiv responsrate ift. PD-L1 status

Fagudvalget har ikke forholdt sig til PD-L1 status for responsrate. Studiets størrelse og design gør, at man ikke på det aktuelle datagrundlag kan konkludere noget om evt. selektion af behandling på baggrund af PD-L1-status.

Responsvarighed (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolut forskel i responsvarighed, mdr. (DOR)	Median forskel på 2 mdr.	NR vs. NA
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

NR, not reached, NA, not estimated.

Data for den mediane responsvarighed er NR [1,4⁺;19,6⁺] og er dermed ikke nået for pembrolizumab [8,14], og for CaG [9] er den mediane responsvarighed ikke rapporteret.

Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi iht. responsvarighed.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
<u>Absolutte forskelle</u> Median PFS (mdr.)	2 mdr. eller	2,3 mdr. [2,1;3,4] vs. 5,8 mdr.
PFS-rate ved 12 mdr.	5 %	22 % [17; 27 %] vs. NA
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

NA, ikke estimeret.

Den mediane PFS ved behandling med pembrolizumab var 2,3 mdr. [2,3;3,4]. Til sammenligning var median PFS 5,8 mdr. for CaG.

PFS rate ved 12 måneder er ikke opgivet for CaG, hvorfor fagudvalget ikke kan lægge vægt på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for den mediane PFS indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for pembrolizumab sammenlignet med CaG.

Progressionsfri overlevelse ift. PD-L1 status

Median PFS rapporteres ikke ift. PD-L1 status og kan ikke vurderes af fagudvalget.

Livskvalitet (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	Kan ikke vurderes
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Ansøger rapporterer ikke absolutte ændringer i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 for behandling med pembrolizumab. Grundet lav compliance (< 50 %) ved follow-up rapporteres data som værende ikkefyldstedgørende. Det fremgår af EMAs assessment report, at 31 % af patienterne oplevede en forbedring på 10 point eller mere efter 9 uger, mens 42 % opretholdt en stabil "global health score". Dette blev observeret for alle funktions- og symptomskalaer, men data bør tolkes med forbehold, da afrapportering af livskvalitetsdata efter interventionens uge 9 omfatter en lille population [14]. For CaG rapporteres ikke absolutte ændringer i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 bl.a. grundet lav svarrate ved follow-up tidspunktet.

For pembrolizumab fremgår det, at behandlingen ikke forringede livskvaliteten. Tal for de absolutte ændringer er ikke rapporteret, og overordnet kan en eventuel forskel i livskvalitet ikke estimeres.

Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi for livskvalitet for pembrolizumab sammenlignet med CaG, hvorfor dette effektmål ikke vil vægte i den samlede vurdering.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af pembrolizumab til patienter, der ikke er kandidater til cisplatinbaseret behandling, er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der er tale om et observationelt, sponsoreret studie af pembrolizumab, som indirekte sammenlignes med data for komparator, CaG, fra et investigatorinitieret RCT [9]. Fagudvalget bemærker, at dette kan have betydning iht. rapportering af bivirkninger, idet bivirkningsfrekvens rapporteres langt mere omfattende for det nye lægemiddel. Kravene til inklusion af patienter kan tillige medføre, at der er tale om en særligt selekteret patientgruppe.

Iht. GRADE-retningslinjerne er evidenskvaliteten nedgraderet 1-2 niveauer for hver af GRADE-kriterierne: "indirekthed, upræcist estimat og inkonsistens". Fagudvalget vurderer, at der for det patientrapporterede effektmål livskvalitet bør nedgraderes yderligere ét niveau pga. risiko for bias som følge af, at livskvalitetsdata i de inkluderede studier er selvrapporterede og dermed ikke blinde (Se bilag 2). Da der ikke foreligger data på livskvalitet for komparator, kan dette effektmål ikke vurderes i henhold til GRADE retningslinjerne [17]. For responsvarighed foreligger der ligeledes ikke data på responsvarighed, hvorfor dette effektmål heller ikke kan vurderes i henhold til GRADE.

Fagudvalget har for hvert effektmål vurderet, om der var basis for at opgradere evidenskvalitet iht. GRADE-kriterierne for opgradering af evidens fra observationelle studier: "stor effekt, dosisresponsammenhæng eller mulig confounding kan have reduceret effekten". Fagudvalget finder, at forskellen i bivirkningsestimatet mellem pembrolizumab og CaG er stor. I henhold til GRADE-retningslinjer for opgradering af evidens af observationelle studier er det ikke muligt at opgradere evidenskvaliteten, når der på forhånd er nedgraderet for et eller flere af de fem øvrige domæner [17]. Da evidenskvaliteten allerede er nedgraderet for flere af ovennævnte forhold, er den samlede evidenskvalitet i alle tilfælde **meget lav**.

5.1.4 Konklusion for pembrolizumab til patienter med UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin

Fagudvalget har vægtet samlet overlevelse og alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger som de kritiske effektmål. Det er derfor primært resultaterne for disse to effektmål, som fører frem til vurderingen af den kliniske merværdi.

Fagudvalget finder, at resultater for samlet overlevelse indikerer ikkedokumenterbar klinisk merværdi af pembrolizumab.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab har færre alvorlige bivirkninger (grad 3 eller 4) end CaG. Den absolutte forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Der er ikke foretaget RCT med direkte sammenligning mellem pembrolizumab og CaG, hvilket sammen med en række andre forhold (jf. afsnit 5.1.3) medfører, at evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet. Fagudvalget finder imidlertid, at den lavere bivirkningsfrekvens er af en sådan størrelse, at dette effektmål i sig selv indikerer en vigtig klinisk merværdi.

De øvrige effektmål, som fagudvalget har vægtet som vigtige (ORR, responsvarighed, PFS og livskvalitet), kvalificerer ikke til en klinisk merværdi og vil derfor ikke blive tillagt vægt.

Da den kliniske merværdi på overlevelse af pembrolizumab ift. CaG er ikkedokumenterbar, men vurderes vigtig ift. bivirkninger, vurderer fagudvalget, at pembrolizumab samlet set medfører en lille klinisk merværdi for de patienter med UC og moderat nedsat nyrefunktion, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi.

Fagudvalget kan ikke vurdere effekten af pembrolizumab for patienter med GFR < 30 ml/min.

Vurdering ift. PD-L1 status

Der er ikke sikker dokumentation for, at effekten af pembrolizumab er afhængig af PD-L1 status. Fagudvalget finder derfor ikke, at PD-L1 status kan anvendes til selektion af patienter.

5.2 Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab har en:

- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

5.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har leveret data fra en subgruppeanalyse [7] af et RCT, Keynote-045 [10], hvor i alt 544 patienter blev randomiseret til pembrolizumab eller kemoterapi (paclitaxel, docetaxel eller vinflunin). Paclitaxel og docetaxel er ikke godkendt i Danmark til behandling af UC. Subgruppeanalysen inkluderer de 270 patienter, som blev randomiseret til pembrolizumab, samt de 87 patienter som fik vinflunin i kontrolgruppen (se baselinedata i tabellen). Valget af kemoterapimodalitet blev foretaget af behandleren inden randomiseringen således, at det i princippet blev tilfældigt, om patienten fik tilbudt behandling med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin [14].

Primære effektmål i studiet var PFS og OS i den samlede ITT-population, samt hos patienter med positiv PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$) eller stærkt positiv PD-L1 ekspression ($\geq 10\%$). Resultater for patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ blev kun opgjort i interimanalysen.

Sekundære effektmål var ORR, responsvarighed iht. både RECIST 1.1 og modificeret RECIST (mRECIST) ved både 6 og 12 mdr. samt bivirkninger. Disse blev ligeledes evalueret hos patienter med positiv og stærkt positiv PD-L1 ekspression.

For de primære effektmål (PFS og OS) blev der gennemført en præspecificeret subgruppeanalyse af pembrolizumab ift. hvert af de tre lægemidler i kontrolgruppen. For de sekundære effektmål blev subgruppeanalysen gennemført posthoc [7].

Tertiære effektmål var livskvalitet, samt undersøgelse af sammenhængen mellem PD-L1 ekspression og respons på pembrolizumab.

Studieprotokollen har specificeret to interimanalyser. Publikationen af Bellmunt et al. 2017 rapporterer data fra interimanalyse nummer to, som er baseret på data frem til den 7. september 2016 [10]. Data fra subgruppeanalysen er baseret på data frem til den 19. maj 2017. I EPAREN [14] indgår desuden data ift. PD-L1 status baseret på cut-off den 17. januar 2017.

Baseline karakteristika for Keynote-045 studiet samt subgruppeanalysen er præsenteret nedenfor.

Baseline data Keynote-045

	Pembrolizumab [10]	Investigators valg af kemoterapi* [10]	Vinflunin [7]
Studiedesign	RCT	RCT	Subgruppeanalyse
Antal patienter			
ITT	270	272	87
aSaT #	266	255	87
Median opfølgning (mdr.)			
Anden interimanalyse	14,1 (9,9-22,1)**	14,1 (9,9-22,1)**	
Subgruppeanalyse [7] (mdr.)	22,5 (18,5-30,5)		22,5 (18,29,3)
Alder			
Median (range)	67 (29 - 88)	65 (26 - 84)	65 (37-82)
< 65 år	105 (39 %)	125 (46 %)	-
≥ 65 år	165 (61 %)	147 (54 %)	-
Performancestatus			
0	119 (44 %)	106 (39 %)	32 (37 %)
1	143 (53 %)	158 (58 %)	50 (58 %)
2	2 (0,7 %)	4 (1,5 %)	2 (2 %)
Oplysning mangler	6 (2 %)	4 (1,5 %)	3 (3 %)
Antal patienter med metastaser i:			
- Lever	91 (34 %)	95 (35 %)	41 (47 %)
- Visceral involvering	241 (89 %)	234 (86 %)	77 (89 %)
- Kun lymfeknuder	28 (10 %)	38 (14 %)	10 (12 %)
Risikofaktorer x			
0	54 (20 %)	45 (17 %)	12 (14 %)
1	97 (36 %)	97 (36 %)	28 (32 %)
2	66 (24 %)	80 (29 %)	31 (36 %)
3/4	45 (17 %)	45 (17 %)	13 (15 %)
PD-L1 ekspression			
≥ 1 %	151 (56 %)	147 (54 %)	-
< 1 %	110 (41 %)	120 (44 %)	-
Oplysning mangler	9 (3 %)	5 (2 %)	-
≥ 10 %	74 (27 %)	90 (33 %)	20 (23 %)
< 10 %	186 (69 %)	176 (65 %)	
Oplysning mangler	10 (4 %)	6 (2 %)	

* Paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. ** Er angivet fælles for de to grupper.

aSaT: "All Subjects as Treated" defineret som patienter, som havde modtaget mindst én dosis, indgik i safety-populationen.

x Belmont risikofaktorer: PS > 0, hæmoglobin < 10 g/dl, levermetastaser og tidligere kemoterapi < 3 mdr.

Der var flere patienter med levermetastaser i vinfluningruppen end i pembrolizumabgruppen (47 % vs. 34 %). Flere patienter i vinfluningruppen havde to eller flere risikofaktorer (51 % vs. 41 %). Øvrige baselinekarakteristika synes at være sammenlignelige.

5.2.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

Samlet overlevelse (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median OS (mdr.)	2 mdr.	10,3 mdr. [range 8,0-12,3] vs. 7,4 mdr. [range 5,2- 8,9]
OS-rate ved 12mdr	eller 5 %	44,4 % vs. 25,5 %
Relativ forskel Median OS	Stor: HR øvre grænse < 0,85 Vigtig: HR øvre grænse < 0,95 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,65 [0,49-0,87]
Klinisk merværdi	Vigtig	
Evidensens kvalitet	Lav	

Følgende data er baseret på upublicerede data fra en subgruppeanalyse med 22,5 mdrs. opfølgning. Den mediane OS var 10,3 (range 8,0-12,3) mdr. for pembrolizumab vs. 7,4 (range 5,2- 8,9) mdr. for vinflunin. Den absolutte forskel kan beregnes til 2,9 mdr., hvilket overstiger den mindste relevante forskel på 2 mdr. Den relative forskel for pembrolizumab vs. vinflunin er angivet til 0,65 [0,49-0,87] [7], hvilket indikerer en vigtig klinisk merværdi, idet den øvre grænse er under 0,95.

Data stemmer overens med de publicerede data fra interimanalysen med 14 mdrs. opfølgning. Den relative forskel er 0,69 [0,51;0,94] ift. vinflunin og 0,73 [0,59;0,91] ift. hele kemoterapigruppen [10], hvilket ligeledes indikerer en vigtig klinisk merværdi.

OS-rate ved 12 mdr. er angivet til 44,4 % for pembrolizumab vs. 25,5 % for vinflunin. Den absolutte forskel kan beregnes til 19 %, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 % [7]. Den absolutte forskel ift. hele kemoterapigruppen ved 14 mdrs. opfølgning var 14 % (pembrolizumab 43,9 % vs. kemoterapi 30,7 %), hvilket også overstiger den mindste klinisk relevante forskel [10]. Antallet af hændelser er ikke specifikt angivet, hvorfor det ikke er muligt at beregne den relative forskel eller konfidensintervaller.

Resultaterne for overlevelse for vinflunin afviger ikke væsentligt fra fund i de tidligere studier af vinflunin [11-13] og overstiger effekten ift. tidligere resultater for BSC (median OS 4,6 mdr. og OS-rate 22 %) (se bilag 3).

Fagudvalget vurderer på baggrund af Medicinrådets væsentlighedskriterier, at data for overlevelse samlet set indikerer en vigtig klinisk merværdi for pembrolizumab.

Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle	5 %	15 % vs. 48 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,31 [0,22; 0,45]
Klinisk merværdi	Stor klinisk merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Ansøger har angivet grad 3-5 bivirkninger (16,5 % for pembrolizumab og 51,7 % for vinflunin). Da det kritiske effektmål er grad 3-4 bivirkninger, har fagudvalget efterfølgende estimeret dette effektmål til 15 % for pembrolizumab og 48 % for vinflunin på baggrund af nedenstående oplysninger. Den absolutte forskel er dermed 33 %, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %.

For pembrolizumab oplevede 44 af de 266 patienter i "safety-populationen" en grad 3-5 bivirkning, og for 4 patienter var der behandlingsrelaterede dødsfald (et tilfælde af pneumonitis, et tilfælde af urinvejsobstruktion, et tilfælde relateret til progression af malign neoplasme og et dødsfald af ukendt årsag). For vinflunin oplevede 45 ud af 87 patienter en grad 3-5 bivirkning, og for 3 patienter var der behandlingsrelaterede dødsfald.

Den relative forskel i grad 3 og 4 bivirkninger kan beregnes til 0,31 [0,22; 0,45], hvilket indikerer en stor klinisk merværdi iht. Medicinrådets væsentlighedskriterium (konfidensintervallets øvre grænse < 0,75).

Den relative forskel i grad 3-5 bivirkninger er 0,32 [0,23; 0,45] og indikerer ligeledes en stor klinisk merværdi.

Bivirkningsfrekvensen for vinflunin [7] er endvidere på niveau med fundet i kemoterapigruppen [10] og stemmer overens med resultater fra tidligere studier (Se bilag 3) [11-13].

Typen af bivirkninger er ikke specifikt opgjort for vinflunin, men i gruppen, som fik kemoterapi (paclitaxel, docetaxel eller vinflunin), var frekvensen af de grad 3-5 bivirkninger, med betydning for patienten, højere for kemoterapi end for pembrolizumab herunder febril neutropeni (7,1 % vs. 0 %) og forstoppelse (3,1 % vs. 0 %). Til gengæld var frekvensen af immunrelaterede grad 3-5 bivirkninger højere for pembrolizumab ift. kemoterapi (4,5 % vs. 1,6 %) [10].

Objektiv responsrate (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. Vinflunin
Absolutte forskelle	10 %	21 % vs. 17 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Lav	

ORR var 21 % for pembrolizumab mod 17 % for vinflunin. Den absolutte forskel (ca. 4 %) overstiger således ikke den mindste klinisk relevant forskel på 10 %. Antallet af hændelser er ikke specifikt angivet, hvorfor det ikke er muligt at beregne den relative forskel eller konfidensintervaller.

Da der ikke er angivet data for komplet respons, kan dette ikke vurderes.

Ift. kemoterapi var ORR 21 % [16; 27 %] for pembrolizumab og 11 % [8; 16 %] for kemoterapi, hvilket heller ikke overstiger mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vurderer derfor, at resultater for ORR indikerer ingen klinisk merværdi.

Responsvarighed (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolut forskel i responsvarighed, mdr. (DOR)	Median forskel på 2 mdr.	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Ingen evidens	

NR, not reached, NA, not estimated

Fagudvalget kan ikke vurdere forskelle i effektmålet, responsvarighed, da den mediane responsvarighed ikke var nået for hverken pembrolizumab eller vinflunin.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median PFS PFS-rate ved 12 mdr.	2 mdr. eller 5 %	Ikke angivet 17,8 % vs. 6,1 %
Relativ forskel PFS-rate ved 12 mdr.	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	1,09 [0,85; 1,44]
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Lav	

Der er ikke angivet tal for median PFS specifikt for vinflunin. Forskellen i median PFS mellem pembrolizumab og den samlede kemoterapigruppe var ikke signifikant (HR 0,98 [0,81; 1,19] [10]).

PFS-raten ved 12 mdr. er i subgruppeanalysen angivet til 17,8 % for pembrolizumab og 6,1 % for vinflunin [7], hvilket giver en absolut forskel på 11,7 %, dette overstiger den mindste kliniske relevante forskel til fordel for pembrolizumab. Ifølge EPAREN var den relative forskel ikke signifikant forskellig (HR 1,09 [0,85; 1,44]) [14].

Sammenlignet med hele kemoterapigruppen er PFS rate ved 12 mdr. 16,6 % [12,3; 22,0] for pembrolizumab og 6,2 % [3,3; 10,2 %] for den samlede kemoterapigruppe.

Da der ikke er vist signifikante forskelle i PFS, vurderer fagudvalget, at resultaterne for PFS indikerer ingen klinisk merværdi.

Livskvalitet (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Ingen evidens	

Ansøger har ikke specifikt angivet data for livskvalitet for subgruppen af patienter, som blev behandlet med vinflunin. Efter 15 ugers behandling med pembrolizumab ses en lille, men ikke signifikant forbedring i livskvalitet (EORTC QLQ-C30) ift. baseline på 0,75 [-2,34; 3,83] point. Samtidig falder livskvaliteten i gruppen, som fik kemoterapi med -8,3 [-11,76; 4,83] point. Forskellen i livskvalitet mellem pembrolizumab gruppen og hele kemoterapigruppen er 9,05 [4,61; 13,48] [14] point. Forskellen kan ikke umiddelbart ekstrapoleres til vinflunin, men da forekomsten af f.eks. grad 3-4 bivirkninger generelt var numerisk højere for vinflunin end for de andre alternativer i kemoterapigruppen, antages det, at vinflunin har en mindst lige så negativ effekt på livskvalitet som de øvrige kemoterapialternativer. Fagudvalget vurderer, at der er en klinisk relevant forskel, som indikerer en lille klinisk merværdi ift. kemoterapigruppen, men den er ikke dokumenterbar ift. vinflunin alene.

Effekt ift. PD-L1 status

I den publicerede interimanalyse har man rapporteret den relative effekt på overlevelse ved behandling med pembrolizumab ift. kemoterapi ift. patienternes PD-L1 status. Forskellen i overlevelse var kun signifikant større for patienter med PD-L1 ekspresion \geq hhv. 1 % og 10 % [10].

Nedenstående tabel er baseret på de opdaterede resultater ift. PD-L1 status fra EPAREN ved det seneste cut-off for data den 18. januar 2017 [14].

For OS er der en tendens til højere effekt for PD-L1 status >1 %, og det er især bemærkelsesværdigt, at patienter med PD-L1 ekspresion over 10 % er den gruppe, der - numerisk - har den korteste levetid. Der ses en tendens til større ORR hos patienter med PD-L1 status ≥ 1 %, men herudover indikerer tallene ikke tydelige forskelle mellem grupperne.

Samlet set finder fagudvalget derfor ikke, at PD-L1 status kan anvendes til selektion af patienter, der vil have særligt gavn af pembrolizumab.

	PD-L1-negative < 1 % N= 151	PD-L1-positive ≥ 1 % N= 110	PD-L1-negative < 10 % N= 186	PD-L1-positive ≥ 10 % N= 90	Samlet population N= 270
Overlevelse					
- Median OS mdr.	9,6 [6,9;11,6]	11,3 [7,7;16,0]	10,8 [8,0;13,9]	8,0 [5,0;13,3]	10,3 [8,0; 12,3]
- OS-rate efter 12 mdr.	Ikke angivet	Ikke angivet	46 [39;53 %]	40 [29;51 %]	44 [38;50 %]
Objektiv responsrate					
- Objektiv responsrate	17,9 [12,1; 24,9]	23,7 [15,3;31,7]	19,4 [13,9; 25,8]	20,3 [11,8;31,2]	21,1 [16,4;26,5]
-Komplet respons	Ikke angivet	Ikke angivet	9 [5 ;14 %]	7 [2;15 %]	8 [5;12 %]
Progressionsfri overlevelse					
Median PFS, mdr.	2,1 [2,0;2,3]	2,1 [2,0;2,4]	2,1 [2,0;2,3]	2,1 [1,9;2,1]	2,1 [2,0;2,2]
PFS-rate efter 12 mdr.	Ikke angivet	Ikke angivet	17 [12;23 %]	18 [10;27 %]	18 [13;23 %]

5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi er samlet set vurderet som værende **lav**. Der er tale om data fra et RCT, men data for den ønskede komparator er fra en subgruppeanalyse, hvortil patienterne ikke blev centralt randomiseret.

Der er i henhold til GRADE-kriterierne [17] nedgraderet 1 niveau for risiko for bias (Se bilag 2) og 1 niveau for upræcist estimat. Da der ikke foreligger data på livskvalitet for komparator, kan dette effektmål ikke vurderes i henhold til GRADE-retningslinjerne [17], og evidensens samlede kvalitet vurderes derfor som værende lav.

5.2.4 Konklusion for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Data for de relative forskelle i overlevelse opfylder Medicinrådets væsentlighedskriterier for en vigtig klinisk merværdi af pembrolizumab ift. både vinflunin og kemoterapi. Dette understøttes af de absolutte forskelle for median OS og OS-rate ved 12 mdr., som i begge tilfælde overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Data for de relative forskelle i grad 3 og 4 bivirkninger opfylder Medicinrådets væsentlighedskriterier for en stor klinisk merværdi af pembrolizumab ift. både vinflunin og kemoterapi. Dette understøttes af, at den absolutte forskel (33 % ift. vinflunin) langt overstiger den mindste kliniske relevante forskel (5 %)

Forskellen i de vigtige effektmål ORR og PFS indikerer ingen klinisk merværdi, hvorfor data for disse effektmål ikke bidrager til den endelige kategorisering.

For livskvalitet er der ikke data til at sammenligne pembrolizumab og vinflunin. Data for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi opfylder væsentlighedskriteriet for en lille klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer, at forskellen ift. kemoterapi indikerer en lille klinisk merværdi, men den er ikkedokumenterbar ift. vinflunin alene.

Fagudvalget vurderer, at man ikke kan udelukke sammenhæng mellem effekt og PD-L1 status. Det er på det nuværende datagrundlag dog ikke muligt at anbefale brug af PD-L1 status som grundlag for valg af behandling.

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab til patienter med lokalavanceret, inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**) (jf. afsnit 5.1.4).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**) (jf. afsnit 5.2.4).

Fagudvalget vurderer, at man ikke kan udelukke sammenhæng mellem effekt og PD-L1 status. Det er på det nuværende datagrundlag dog ikke muligt at anbefale brug af PD-L1 status som grundlag for valg af behandling.

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab til patienter med lokalavanceret, inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra RADS for dette terapiområde. På Medicinrådsmødet den 14. september 2017 blev det vedtaget at igangsætte en udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning for UC, når Medicinrådet har afsluttet de igangværende vurderinger af nye lægemidler til UC. Behandlingsvejledningen udarbejdes med mulighed for opdatering, når og såfremt der modtages ansøgninger på flere nye lægemidler.

9 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekræft. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>. Opdateret: juni 2014.
2. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) Kliniske retningslinjer for uroteliale tumorer i øvre urinveje. <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>. Opdateret juni 2017.
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: december 2016.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: juli 2016.
5. Plimarck ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 2; 212-22.
6. Keytruda produktresumé. (July 2017), Summary of Product Characteristics (SmPC). Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150717132284/anx_132284_da.pdf
7. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y, Bajorin DF et al. Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab versus individual investigators choice of chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. Poster, ESMO conference 2017.
8. Balar AV, Castellano D, O'Donnell et al. First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study. *Lancet Oncol*. 2017 (In Press).
9. De Santis, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol*. 2012; 2;191-99.
10. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J.-L et al. Pembrolizumab as Second-line Therapy for Advanced urothelial carcinoma. *N Eng J Med*. 2017; 11; 1015-26.
11. Bellmunt J, Kerst JM, Vasquez F, Morales-Barrera R et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol*. 2017; 28:1517-22.

12. Bellmunt, J, Théodore C, Demkov, T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
13. Bellmunt, J, Fougerey, R, Rosenberg, JE, Von der Maase, H, Schutz, FA, Salhi et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1466-72.
14. European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP group of variations including an extension of indication assessment report (Keytruda). Juli 2017.
15. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J. et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 10. [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).
16. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355: i4919.
17. GRADE handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Tilgængelig fra: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.gwd531rylwaj>

Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

<i>Navn</i>	<i>Udpeget af</i>
Jørgen Bjerggaard Jensen	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Andreas Carus	Region Nordjylland og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Peter Bue	Region Midtjylland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Syddanmark
Lisa Sengeløv	Region Hovedstaden
Nessn Htum Majeed Azawi	Region Sjælland
Kirstine Moll Harboe	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Michael Green Lauridsen	Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
2 patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig</i> Anne Sofie Gram Mail: asg@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 34 42 Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Tlf.: 20 85 73 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgskordinator</i> Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 24 90	
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i>	Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg, Ilse Linde, Ole Nørgaard, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen

Bilag 2: GRADE evidensprofiler

Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool

Pembrolizumab for cisplatin-ineligible patients with UC. Risk of bias is evaluated as **low, moderate, serious, critical or no information** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information 	The is no information on confounder control and methods considered to minimize this risk.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	541 patients were screened, 374 were enrolled, 370 received treatment. The selection ratio does not deviate from Danish clinical practice. Tumor samples were collected prior to baseline testing and centrally validated for eligibility of PD-L1 status. Allocation was performed centrally using and interactive voice response system.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described ²
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design and the study protocol ^{1,2} .
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intended study population was 350 patients ² . The all patients treated population (n=370), including all enrolled subjects who received at least 1 dose of pembrolizumab, served as the primary population for the efficacy and safety analysis ^{1,3} . The assumption of non-response for patients without response seems appropriate.
Measured outcomes		
Blinded endpoints (ORR, PFS, OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Investigators and study site personal collected data. ORR was evaluated centrally (independent radiology review) ^{1,2} . Additional secondary efficacy endpoints were DOR, PFS, PFS rate and OS and OS rate which were also evaluated by an independent radiology review).
Patientreported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	QOL (EQ-5D,EORTC QLQ-C30) was a non-blinded patient reported outcome ³ .
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Adverse events was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered to be low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2,3} .
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is moderate. However, there was no information on potential confounding and the risk of bias for all remaining outcomes is low.

¹ Balar AJ et al. First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study. *Lancet Oncol.* 2017 (In press). ² Trial protocol: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335424?term=02335424&rank=1>. ³Pembrolizumab:European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in cisplatin in-eligible patients with UC.

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Patients were centrally randomly assigned at the EORTC headquarters to receive either GC or M-CAVI by using the minimization technique with stratification for WHO PS, renal function and institution ^{1,2} .
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended intervention ^{1,3} . Reasons for discontinuation also reported per CONSORT ¹ (figure 1; table 4).
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	OS was evaluated by the study coordinators.
Other non-patient reported outcomes (PFS, response rates)	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	PFS and response rates were evaluated by the study coordinators. There is no information on blinding of the study coordinators.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome. Results of QOL are reported as inconclusive due to low compliance.
Severe acute toxicity (SAT)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	SAT was evaluated by the study coordinators.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2,3}
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns (PFS, response rates) High (QOL) Low (OS) 	The risk of bias for the other non-patient reported outcomes (PFS, response rates, SAT) is of some concern. The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for the primary outcome, OS, is low.

¹De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012; 10;30 (2). ² Trial protocol: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00014274?term=EORTC+30986&rank=2>. ³ De Santis et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009; 27: 5634-9.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Pembrolizumab or paclitaxel/docetaxel or vinflunine for patients with UC.

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Participants were randomized in a 1:1 ratio to pembrolizumab or investigators choice of chemotherapy and stratified for PS, presence of metastases, hemoglobin concentration and time from completion of most recent chemotherapy. Allocation concealment is not reported.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the patients received treatment that deviated from the intended intervention and the study protocol ^{1,2} . It was an open-label trial and treatment assignment was not blinded.
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis were performed for the co-primary endpoints (OS, PFS) ¹ . All treated patients were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Data were collected by investigators and site personnel. An external data monitoring committee oversaw and assessed efficacy (OS) ¹ .
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	PFS and ORR was evaluated by blinded, independent, central, radiologic review ¹ .
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) was a non-blinded patient reported outcome
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ¹⁻³
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	Some concerns arise from the randomization process due to a lack of information on allocation concealment. The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered to be low.

¹Bellmunt J et al. 2017. Pembrolizumab as second line therapy for advanced urothelial carcinoma. NEJM. 376 (11): 1015-26. ²Study protocol: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436?term=02256436&rank=1>.

³Pembrolizumab:European Medicines Agency. 2017. Evaluation of medicines for human use. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Pembrolizumab vs. chemotherapy (vinflunine, docetaxel, paclitaxel): Subgroup analysis of pembrolizumab vs. vinflunine

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Randomization was centrally administered using an interactive voice response system/ integrated web response system and stratified for performance status, liver metastasis and hemoglobin concentration ^{1,2,3} . According to the EPAR (p. 39), the investigator selected 1 treatment among the control arm options before randomization ² . Vinflunine was only an option in countries where the indication was approved ² . The allocation to vinflunine was not stratified and therefore some concerns are related to the risk of bias.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is reported per CONSORT in the supplementary appendix ³ .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis (n=542) were performed for the primary endpoints. All patients that received at least one dose (n=521) were included in safety analyses. The differences in population size is between treatment arms mainly due to withdrawal of informed consent in the control group (n=15).
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Not stated. The risk of bias is considered low.
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	PFS and ORR was evaluated by independent, blinded radiologist review.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome. QOL data for the vinflunine subgroup.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of the reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined outcomes are aligned with the reported outcome measurements
Overall bias	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	The risk of bias in the overall study is considered low. For the subgroup analysis, there are some concerns about the risk of bias due to the allocation of patients to the vinflunine group. The concern is emphasized by the fact that there were 12 % more patients with liver metastasis in the vinflunine group than in the pembrolizumab group even though this risk factor was well balanced between the pembrolizumab and chemotherapy group.

¹Protocol <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02256436?term=02256436&rank=1> 2. EPAR Pembrolizumab. 3. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1613683/suppl_file/nejmoa1613683_appendix.pdf Supplementary Appendix.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Vinflunin+ BSC or BSC for patients with UC

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Low 	There is a lack of information on allocation concealment. Randomization was performed by the Biometric department of IRPF [13].
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is also reported per CONSORT ¹ (figure 1), ² .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis were performed for the primary endpoint ¹ . All treated patients (n=248) were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	OS was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	PFS and ORR was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{.1,2}
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered to be low.

¹Bellmunt et al. 2009. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after platinum containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009. ²Study protocol: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00315237?term=vinflunine&cond=advanced+transitional+cell+carcinoma&rank=4>

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Vinflunin or cabazitaxel for patients with UC

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Stratified randomization. Patients (n=70) were randomized 1:1 to vinflunine or cabazitaxel, but allocation concealment is unclear
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design or study protocol. Discontinuation or exclusion is reported with reasons and disease progression was most frequently reported ^{1,2} .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Efficacy results are presented as safety and ITT analysis. All patients were included in ITT and safety analysis.
Measurement of the outcome		
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ORR and PFS was evaluated by an independent review committee. Patients are not blinded (open-label trial).
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes of the study protocol are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2}
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	The risk of bias is of some concern due to unclarity related to allocation concealment, which may favor cabazitaxel (the sponsors treatment).

¹Bellmunt et al. A randomized Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol. 2017. ² Study protocol:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830231?term=vinflunine&cond=advanced+transitional+cell+carcinoma&rank=1>.

GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab

- Pembrolizumab til patienter med lokalavanceret med UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi

Question: Pembrolizumab compared to gemcitabin/carboplatin (CaG) for UC

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Overall survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{b,c}	none	The difference in median OS between pembrolizumab and CaG is 1.7 months, which does not exceed the minimal clinically relevant difference of 2 months. The difference in OS-rate at 12-months is 6.8 % in favour of pembrolizumab. This exceeds the minimal clinically relevant difference of 5%, but the estimate is considered very uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - grade 3 or 4									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{b,d}	very serious ^{a,c}	none	The difference in AE's (grade 3 or 4) between pembrolizumab and CaG is approximately 34% which exceeds the minimal clinical relevant difference of 5%. The estimate for CaG is based on occurrence of the most common AE (grade 3 or 4) as the total number is not reported. The estimate is considered uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between pembrolizumab and CaG (-6.9%) favours CaG and does not exceed the minimal clinically important difference of 10%. Confidence limits for ORR in the CaG study are not reported which emphasizes the uncertainty of the estimate.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Duration of response									
2	observational studies						No data available for comparator	-	IMPORTANT
Progression free survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between pembrolizumab and CaG (-3.5 months) does not exceed the minimal clinically important difference of 2 months. PFS rate at 12-months is not reported for CaG and cannot be evaluated in comparison to pembrolizumab.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life									
2	observational studies						No comparative data available.	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

- a. Only one study of pembrolizumab and one study of CaG.
- b. Only indirect data available
- c. The uncertainty is not estimable
- d. Only data available for specific AE's for CaG

- Pembrolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Question: Pembrolizumab compared to Vinflunine for UC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
OS												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	10,3 month (range 8,0-12,3)	7,4 month (range 5,2-8,9)	HR 0.65 (0.49 to 0.87)	2,9 month longer	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS rate at 12 month												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	44,4 %	25,5 %	not estimable	189 fewer per 1.000	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
AE (Grade 3 and 4)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	40/266 (15.0 %)	42/87 (48.3 %)	RR 0.31 (0.22 to 0.45)	333 fewer per 1.000 (from 266 fewer to 377 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ORR												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	57/270 (21.1%)	15/87 (17.2 %)	RR 1.22 (0.73 to 2.05)	38 more per 1.000 (from 47 fewer to 181 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PFS rate at 12 month												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	17,8 %	6,1 %	not estimable	117 fewer per 1.000	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio. Explanations: a. Some concerns about the allocation to the subgroup of patients treated with vinflunine; b. Wide confidence interval

Bilag 3: Karakteristika og baseline data fra øvrige studier af vinflunin til patienter med UC

	Vinflunin ¹	Vinflunin + BSC ²	BSC ²
Inklusion af patienter	2013-2015	2003-2006	2003-2006
Studiedesign	RCT	RCT	RCT
Antal patienter			
ITT	35	253	117
PP	-	249	108
Median opfølgning OS	Ikke angivet*	21,5 mdr. [6] 42 mdr. [7]	22,3 mdr. [6] 45 mdr. [7]
Alder			
Median (range)	66 (59-70)	Ikke angivet	Ikke angivet
< 65 år	Ikke angivet	135 (53 %)	60 (51 %)
≥ 65 år	Ikke angivet	118 (47 %)	57 (49 %)
Performancestatus			
0	22 (63 %)	72 (28 %)	45 (38 %)
1	13 (37 %)	181 (72 %)	72 (62 %)
Antal patienter med organmetastaser			
- Lever	7 (20 %)	Ikke angivet	Ikke angivet
- Visceral involvering	Ikke angivet	187 (73.9 %)	87 (74.4 %)
Antal patienter med lymfeknudemetastaser	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

Samlet overlevelse:

	Vinflunin ¹	Vinflunin + BSC ²	BSC ²
Median OS (mdr.)	8,4 ²	6,9 [5,7;8,0]	4,6 [4,1;7,0]
OS rate Ved 12 mdr.	Ca. 33 % ²	27 %	22 %

De hyppigst rapporterede **grad 3 og 4 bivirkninger** samt grad 5 bivirkninger, fremgår af tabellen nedenfor.

Grad 3 eller 4 bivirkninger	Vinflunin ¹	Vinflunin + BSC ²	BSC ²
Neutropeni	11 %	50 %	1 %
Træthed/slaphed	14 %	19 %	18 %
Anæmi	0 %	19 %	8 %
Forstoppelse	9 %	16 %	1 %
Grad 5 bivirkninger			
Relateret til behandling	1 %	3 % [#]	< 1 %
Andre årsager	4 %	-	4 %

Fremgår ikke, om denne ene rapporterede grad 5 bivirkning var relateret til behandlingen eller ej.

¹Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.

²Bellmunt, J et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1466-72.

³Bellmunt J et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol*. 2017; 28:1517-22.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinrådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	
Phone	23119491
Email	thomas.graham4@merck.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Pembrolizumab
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Keytruda
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	MSD Danmark Aps
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	Pembrolizumab
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
ATC code <i>ATC kode</i>	L01XCC18
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

<p>Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i></p>	<p>1) Keytruda som monoterapi er indikeret til behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom hos voksne, som ikke kan tåle cisplatinholdigt kemoterapi. 2) Keytruda som monoterapi er indikeret til behandling af lokalavanceret eller</p>
<p>Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i></p>	<p>1) Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom, som ikke kan tåle cisplatinholdigt kemoterapi.: Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør ca. 200 patienter årligt. 2) Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom, som tidligere har været i behandling med et platinholdigt kemoterapeutikum. Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør 80-100 patienter årligt</p>
<p>Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i></p>	<p>Udleveringsgruppe: BEGR</p>
<p>Dosage regimen <i>dosering</i></p>	<p>200 mg/kg IV hver tredje uge</p>
<p>Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i></p>	
<p>Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i></p>	<p>Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske. Styrke: 50 mg KEYTRUDA 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab. Et hætteglas med pulver indeholder 50 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. pulv.t.konc.t.inf.væske</p>

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Literature search litteratursøgning

<p>Databases and search terms</p> <p><i>databaser og søgetermer/søgestreng</i></p>	<p>Der blev søgt på 1. og 2. linje data samlet: Pubmed blev søgt med følgende søgestreng: ((Pembrolizumab OR Keytruda) OR vinflunine OR "best supportive care" OR (Carboplatin AND Gemcitabine)) AND (urothelial carcinoma OR bladder cancer OR upper urinary tract carcinoma OR bladder neoplasms). Cochrane library blev søgt med følgende søgestreng (Word variations allowed):</p> <p>Pembrolizumab AND "urothelial cancer"</p> <p>Pembrolizumab AND "bladder cancer"</p> <p>Pembrolizumab AND "urothelial carcinoma"</p> <p>Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial cancer"</p> <p>Carboplatin AND Gemcitabine AND "bladder cancer"</p> <p>Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial carcinoma"</p> <p>Vinflunine AND "urothelial cancer"</p> <p>Vinflunine AND "bladder cancer"</p> <p>Vinflunine AND "urothelial carcinoma"</p> <p>"best supportive care" AND "urothelial cancer"</p> <p>"best supportive care" AND "bladder cancer"</p> <p>"best supportive care" AND "urothelial carcinoma"</p>
<p>Date of search</p> <p><i>dato for søgning</i></p>	<p>Søgninger på MEDLINE and CENTRAL blev udført 5. september 2017</p>
<p>Methods for literature selection</p> <p><i>metode for litteraturselektion</i></p>	<p>Efter fjernelse af dublikater blev der ekskluderet på baggrund af titel og abstract på følgende eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reviews, commentaries, case reports, editorials, letters • other line of treatment or tumor (e.g. adjuvant or NSCLC) • non-english language • includes drug other than specified in search string in all arms • para-clinical endpoint (e.g. PK) • non-human studies • basic science studies • Trials with no results yet • non-randomized studies • Few selected conference abstracts included <p>Herefter blev fuldtekstartikler gennemgået og vurderet mht. egnethed.</p>
<p>PRISMA flow diagram for literature selection</p> <p><i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i></p>	<p>Se bilag</p>

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study</i>
NCT-number	<i>NCT02335424</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>- Lancet Oncology 2017 (accepted manuscript, proof attached) - J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4502), ASCO presentation 2017 Biomarker Findings and Mature Clinical Results From KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-ineligible Advanced Urothelial Cancer Peter O'Donnel et al. ESMO 2017, poster presentation</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>Phase 2, non-randomized, single arm trial. Enrollment of 370 patients completed and trial is ongoing</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>latest update: median follow-up: 9,5 months (range 0,1-23 months)</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Senior) Sexes Eligible for Study: All Accepts Healthy Volunteers: No Criteria Inclusion Criteria:</i>
Intervention (n=)	<i>Participants receive pembrolizumab, 200 mg intravenous (IV) on Day 1 of each 3-week cycle for up to 24 months. Enrollment of 370 patients is complete.</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>Please state the intervention incl. dose, dosing schedule and number of patients receiving the intervention</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>Primary Outcome Measures: ORR by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) for All Participants (Independent Radiology Review) [Time Frame: Up to 3 years] ORR by RECIST 1.1 for Participants with PD-L1-positive Tumors (Independent Radiology Review) [Time Frame: Up to 3 years] ORR by RECIST 1.1 for Participants with Strongly PD-L1-positive Tumors (Independent</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>Livskvalitet blev målt med spørgeskemaet EORTC-QLQ-30 forud for hver samtale med behandlende læge og behandling. For øvrige effektmål, se skema herunder</i>
Subgroup analyses	<i>For each analysis, please give the following information:</i>

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

subgruppeanalyser

- characteristics of included population
- method of analysis
- pre-specified or post-hoc
- assessment of validity, including statistical power of the analysis

Endpoint/Variable ⁺ (Description, Time Point)	Statistical Method	Analysis Population	Missing Data Approach
Primary Objectives:			
RECIST1.1 ORR by independent radiology review for PD-L1 strongly positive subjects, PD-L1 positive subjects, and all subjects	Exact method based on binomial distribution	APT/FAS	Subjects with missing data are considered non-responders
Secondary Objectives:			
Duration of Response, RECIST1.1 by independent radiology review, for PD-L1 strongly positive subjects, PD-L1 positive subjects, and all subjects	Summary statistics /Kaplan-Meier method	APT/FAS	Non-responders are excluded in analysis
Progression-free survival, RECIST1.1 by independent radiology review, for PD-L1 strongly positive subjects, PD-L1 positive subjects, and all subjects	Summary statistics /Kaplan-Meier method	APT/FAS	Censored at last assessment
Overall survival, for PD-L1 strongly positive subjects, PD-L1 positive subjects, and all subjects	Summary statistics /Kaplan-Meier method	APT/FAS	Censored at last assessment
95% confidence interval is determined by the upper and lower 97.5% one-sided confidence bounds.			

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/
NCT-number	NCT00014274
Publications - title, author, publikationer, tidsskrift, årstal	<i>J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3571. Epub 2011 Dec 12. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. De Santis M1, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R.</i>
Design/study type	Phase II/III trial assessing efficacy and safety of two chemotherapy regimens: Carboplatin and Gemcitabine vs. Methotrexate/carboplatin/vinblastine
Follow-up opfølgningstid	Median follow up was 4,5 years
Population (inclusion and population (in- og eksklusionskriterier)	Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Senior) Sexes Eligible for Study: All Accepts Healthy Volunteers: No Criteria DISEASE CHARACTERISTICS:
Intervention (n)	Only Carbo-Gem arm included here: Carboplatin and Gemcitabine was dosed as 4,5x(GFR+25) mg as an IV infusion on day 1 of each 3W cycle. Gemcitabine was administered as 1000 mg IV infusion on day 1 and 8 of each cycle.
Comparison (n komparator	Considered not relevant for this analysis, since only the Carbo-Gem arm is relevant in a Danish context
Primary and secondary primære og sekundære endepunkter	OBJECTIVES: Compare the antitumor activity of gemcitabine and carboplatin vs methotrexate, carboplatin, and vinblastine in patients with transitional cell cancer of the urothelium who are ineligible for cisplatin-based chemotherapy. Compare the toxicity and acute and intermediate (1-2 years) side effects of these regimens in these patients.
Method of analysis analysemodel	Overall survival was estimated on the basis of intent-to-treat analysis using the Kaplan-Meier method. Response rates were estimated using RECIST criteria.
Subgroup anal	For each analysis, please give the following information:

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

<i>subgruppeanaly</i>	<ul style="list-style-type: none">- characteristics of included population- method of analysis- pre-specified or post-hoc- assessment of validity, including statistical power of the analysis
-----------------------	---

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study
-------	---

NCT-number	NCT02335424
------------	-------------

Population	ITT. Subgruppe på PS=2 og alder>75 ses herunder
------------	---

Baseline characteristics baselinekarakteristika	
--	--

Table 1: Baseline characteristics (N=370)

Characteristic	n (%)*
Age (years), median (range)	74 (34–94)
Age group	
<65 years	68 (18)
≥65 to <75 years	123 (33)
≥75 to <85 years	139 (38)
≥85 years	40 (11)
Male	286 (77)
ECOG PS†	
0	80 (22)
1	133 (36)
2	156 (42)
3	1 (0.3)
Hemoglobin ≥10 g/dL	329 (89)
Primary tumour location‡	
Upper urinary tract	69 (19)
Lower urinary tract	300 (81)
Metastases location§	
Lymph node only	51 (14)
Visceral disease	315 (85)
Liver metastases	78 (21)
Previous adjuvant/neoadjuvant platinum-based chemotherapy	
Yes	36 (10)
Reasons for cisplatin ineligibility	
Renal dysfunction	182 (49)

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Renal dysfunction	n (%)
ECOG PS 2	120 (32)
ECOG PS 2 and renal dysfunction	35 (9)
Other reasons [¶]	33 (9)

Table 1. Baseline Demographics and Disease Characteristics

n (%)	Age Subgroups		Age/ECOG Performance Status 2 Subgroups	
	Age ≥65 years n = 302	Age ≥75 years n = 179	Age ≥65 years with ECOG performance status 2 n = 119	Age ≥75 years with ECOG performance status 2 n = 78
Age, median (range), y	76 (65-94)	81 (75-94)	78 (65-91)	81 (75-91)
Men	230 (76)	137 (77)	93 (78)	57 (73)
ECOG performance status				
0/1	183 (61)	101 (56)	0	0
2	119 (39)	78 (44)	119 (100)	78 (100)
Upper tract disease ^a	57 (19)	27 (15)	23 (19)	14 (18)
Metastasis location ^b				
Visceral disease	257 (85)	154 (86)	98 (82)	64 (82)
Lymph node disease only	41 (14)	21 (12)	19 (16)	12 (15)
Liver metastases	65 (22)	43 (24)	30 (25)	22 (28)
Hemoglobin <10 g/dL	31 (10)	21 (12)	15 (13)	11 (14)
Received prior chemotherapy	53 (18)	27 (15)	22 (18)	10 (13)
Reasons for cisplatin ineligibility				
Renal dysfunction	154 (51)	90 (50)	9 (8)	7 (9)
ECOG performance status 2	87 (29)	54 (30)	81 (68)	49 (63)
ECOG performance status 2 and renal dysfunction	31 (10)	22 (12)	27 (23)	20 (26)
Other reasons ^c	30 (10)	13 (7)	2 (2)	2 (3)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

^aUnknown for 1 patient.

^bUnknown for 4 patients.

^cOther reasons include New York Heart Association Class III heart failure, grade ≥2 peripheral neuropathy, and grade ≥2 hearing loss.

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Trial	Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer																																																																																																																	
NCT-number	NCT00014274																																																																																																																	
Population	ITT																																																																																																																	
Baseline characteristics	<p><i>Copied from the published article.</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Characteristic</th> <th colspan="2">GC (n = 119)</th> </tr> <tr> <th>No.</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Age, years</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">70</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">36-87</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sex</td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td style="text-align: center;">90</td> <td style="text-align: center;">75.6</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td style="text-align: center;">29</td> <td style="text-align: center;">24.4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Associated chronic disease</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td style="text-align: center;">49.6</td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">50.4</td> </tr> <tr> <td colspan="3">WHO PS</td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">16.8</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td style="text-align: center;">46</td> <td style="text-align: center;">38.7</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td style="text-align: center;">53</td> <td style="text-align: center;">44.5</td> </tr> <tr> <td colspan="3">GFR, mL/min</td> </tr> <tr> <td> Median</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">50.0</td> </tr> <tr> <td> Range</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">30.8-128.0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Reason unfit for cisplatin therapy</td> </tr> <tr> <td> WHO PS 2</td> <td style="text-align: center;">21</td> <td style="text-align: center;">17.6</td> </tr> <tr> <td> GFR 30-60 mL/min</td> <td style="text-align: center;">66</td> <td style="text-align: center;">55.5</td> </tr> <tr> <td> Both</td> <td style="text-align: center;">32</td> <td style="text-align: center;">26.9</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Site of primary tumor</td> </tr> <tr> <td> Bladder</td> <td style="text-align: center;">90</td> <td style="text-align: center;">75.6</td> </tr> <tr> <td> Renal pelvis</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">10.1</td> </tr> <tr> <td> Ureter</td> <td style="text-align: center;">12</td> <td style="text-align: center;">10.1</td> </tr> <tr> <td> Urethra</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2.5</td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1.7</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Liver metastases</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td style="text-align: center;">99</td> <td style="text-align: center;">83.2</td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td style="text-align: center;">20</td> <td style="text-align: center;">16.8</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Visceral metastases</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td style="text-align: center;">64</td> <td style="text-align: center;">53.8</td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td style="text-align: center;">55</td> <td style="text-align: center;">46.2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Bajorin risk group</td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td style="text-align: center;">45</td> <td style="text-align: center;">37.8</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td style="text-align: center;">40</td> <td style="text-align: center;">33.6</td> </tr> <tr> <td> 2</td> <td style="text-align: center;">34</td> <td style="text-align: center;">28.6</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	GC (n = 119)		No.	%	Age, years			Median	70		Range	36-87		Sex			Male	90	75.6	Female	29	24.4	Associated chronic disease			No	59	49.6	Yes	60	50.4	WHO PS			0	20	16.8	1	46	38.7	2	53	44.5	GFR, mL/min			Median	50.0		Range	30.8-128.0		Reason unfit for cisplatin therapy			WHO PS 2	21	17.6	GFR 30-60 mL/min	66	55.5	Both	32	26.9	Site of primary tumor			Bladder	90	75.6	Renal pelvis	12	10.1	Ureter	12	10.1	Urethra	3	2.5	Other	2	1.7	Liver metastases			No	99	83.2	Yes	20	16.8	Visceral metastases			No	64	53.8	Yes	55	46.2	Bajorin risk group			0	45	37.8	1	40	33.6	2	34	28.6
Characteristic	GC (n = 119)																																																																																																																	
	No.	%																																																																																																																
Age, years																																																																																																																		
Median	70																																																																																																																	
Range	36-87																																																																																																																	
Sex																																																																																																																		
Male	90	75.6																																																																																																																
Female	29	24.4																																																																																																																
Associated chronic disease																																																																																																																		
No	59	49.6																																																																																																																
Yes	60	50.4																																																																																																																
WHO PS																																																																																																																		
0	20	16.8																																																																																																																
1	46	38.7																																																																																																																
2	53	44.5																																																																																																																
GFR, mL/min																																																																																																																		
Median	50.0																																																																																																																	
Range	30.8-128.0																																																																																																																	
Reason unfit for cisplatin therapy																																																																																																																		
WHO PS 2	21	17.6																																																																																																																
GFR 30-60 mL/min	66	55.5																																																																																																																
Both	32	26.9																																																																																																																
Site of primary tumor																																																																																																																		
Bladder	90	75.6																																																																																																																
Renal pelvis	12	10.1																																																																																																																
Ureter	12	10.1																																																																																																																
Urethra	3	2.5																																																																																																																
Other	2	1.7																																																																																																																
Liver metastases																																																																																																																		
No	99	83.2																																																																																																																
Yes	20	16.8																																																																																																																
Visceral metastases																																																																																																																		
No	64	53.8																																																																																																																
Yes	55	46.2																																																																																																																
Bajorin risk group																																																																																																																		
0	45	37.8																																																																																																																
1	40	33.6																																																																																																																
2	34	28.6																																																																																																																

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Application for Commissioning of Keytruda as Standard Treatment

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study

Trial:

NCT-number: *NCT02335424*

Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
			Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
Median OS, ITT Pembrolizumab	370	11,0 (10,0-13,6) måneder							Keytruda SPC, EPAR. Kaplan-Meier kurve i bilag
<i>Median OS, PS=2</i> Pembrolizumab	156	9,7 (5.7, 11.3) måneder							Subgruppeanalyser, KN052 CSR, data on file
<i>Median OS, PS=0/1</i> pembrolizumab	214	14,0 (11.0, NR) måneder							
12 måneders OS, ITT Pembrolizumab	370	46.8 (41.1, 52.3) %							EPAR
Response/Complete response rate per RECIST 1.1 Pembrolizumab	370	29,2 (17,8-26,5)/ 7,3 (4,9-10,4)%							O'Donnell ASCO 2017, EPAR
Response/Ko									

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale karcinomer

Completed response rate per RECIST 1.1 PS=2 og alder >75	pembrolizumab	78	32/6 %			Subgruppeanalyse på ældre patienter med dårlig performancestatus. Grivas, ESMO 2017
Duration of Response, ITT, Median	Pembrolizumab	108	Not reached (1.4+ - 19.6+)			Keytruda SPC, EPAR, Kaplan-Meier kurve tilgængelig i bilag
Responser varende længere end 6 måneder		77	82%			
Median PFS, ITT	Pembrolizumab	370	2,3 (2,1-3,4) måneder			Keytruda SPC, EPAR
12months PFS, ITT	Pembrolizumab	370	21.8 (17,4-26,6) %			EPAR
G3-4 AE, ITT	Pembrolizumab	370	18,90%			O'Donnell, ASCO 2017 detaljeret liste over alle behandlingsrelaterede bivirkninger G3-4 er vedlagt. KN052 CSR, data on file
G3-4 AE, PS=2 og alder>75	Pembrolizumab	78	19,00%			Subgruppeanalyse på ældre patienter med dårlig performancestatus. Grivas, ESMO 2017
HRQOL, ITT	pembrolizumab	370	værdi ikke angivet; Diagram findes i bilag og følgende citat er i CSR for KN052:	"EORTC QOL-C30 analysis: At week 9, the majority of the subjects experienced improvement of 10 or more points (31%) or stable global health status/QoL (42%). This was observed for all EORTC functioning and symptom domains. An improved quality of life was registered for patients who remained on treatment, although scores after Week 9 should be interpreted with caution due to the small sample size." KN052 CSR, Data on file		

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling Results per study resultater pr. studie

Trial: KN052: Subgroup analysis PD-L1 <10%

NCT-number: NCT02335424

	Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
median OS	Pembrolizumab	251	9.7 (7.8, 11.5) måneder							KN052 CSR, data on file
12 months OS	Pembrolizumab	251	40.5 (33.6, 47.3) %							KN052 CSR, data on file
Response/Complete Response rate per RECIST 1.1	Pembrolizumab	251	21,1 (16,2-26,7)/ 3,2 (1,4-6,2)%							EPAR
Duration of Response, median, months	Pembrolizumab	53	Not reached (1.4+ - 19.2+) måneder							EPAR
Responser varende længere end 6 måneder		39	84%							

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

12 måneder PFS	Pembrolizumab	251	15.0 (10.4, 20.4) %			KN052 CSR, data on file
Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment <i>Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling</i>						
Results per study resultater pr. studie						

Trial: *KN052: Subgroup analysis PD-L1 >10%*

NCT-number: *NCT02335424*

Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
			Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
Median OS	Pembrolizumab	110	18,5 (10,8-not reached) måneder						KN052 CSR, data on file
12 months OS	Pembrolizumab	110	60.0 (49.4, 69.1) %						KN052 CSR, data on file
Response/Complete response rate per RECIST 1.1	Pembrolizumab	110	47,3 (37,7-57,0)/ 16,4 (10,0-24,6)%						EPAR
Duration of Response, median	Pembrolizumab	53	12.6 (1.4+ - 18.3+) måneder						EPAR
Responser varende længere end 6 måneder		35	79%						

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

12 måneder PFS	Pembrolizumab	370	35.5 (26.0, 45.1) %			KN052 CSR, data on file
---------------------------	---------------	-----	----------------------------	--	--	-------------------------

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial: *Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/ Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986*

NCT-number: *NCT00014274*

Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
			Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
Median OS Carboplatin-Gemcitabine	119	9,3 måneder							
12 måneder OS Carboplatin-Gemcitabine	119	<40%							Ikke rapporteret. Værdien aflæst på grafen. Se bilag.
Response/Complete Response rate per RECIST Carboplatin-Gemcitabine	119	36,1 / 2,5 %							Kun bekræftede responser
Duration of Response Carboplatin-Gemcitabine		ikke rapporteret							
Median PFS Carboplatin-Gemcitabine	119	5,8 måneder							Konfidensinterval ikke angivet

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

12 months PFS	Carboplatin-Gemcitabine	119	ikke rapporteret		
G3-4 AE	Carboplatin-Gemcitabine	119	>52,5%		Der er ikke rapporteret et samlet tal. Men værdien baseres på frekvens af fx neutropæni G3 (32,2) + G4 (20,3). Dertil kommer andre AE
HRQOL	Carboplatin-Gemcitabine	119	ikke rapporteret		Der rapporteres ikke en værdi, men det fastslås, at der ikke er forskel til komparatoren.

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Comparative analysis *komparativ analyse*

Method *may be attached as a separate file*
metode

Results per outcome *please attach forest plots and statistical results here or as a separate file*
resultater per outcome *Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible*

	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Differ- ence	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Median overall survival	Pembrolizumab	370	11,0 (10,0-13,6) måneder	1,7 måneder						
	Carboplatin-Gemcitabine	119	9,3 måneder							
12 måneders OS	Pembrolizumab	370	46.8 (41.1, 52.3) %	>6,8%						
	Comparator		<40%							
Response/Komplet response rate per RECIST 1.1	Pembrolizumab	370	29,2 (17,8-26,5)/ 7,3 (4,9-10,4)%	-6,9/ 4,8%						
	Carboplatin-Gemcitabine	119	36,1/2,5%							
Duration of Response, Median	Pembrolizumab	108	Not reached (1.4+ - 19.6+)							
	Carboplatin-Gemcitabine		ikke rapporteret							
Median PFS	Pembrolizumab	370	2,3 (2,1-3,4) måneder	-3,5 måneder						
	Carboplatin-Gemcitabine	119	5,8 måneder							

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

12 måneders PFS	Pembrolizumab	370	21.8 (17,4-26,6) %		
	Carboplatin-Gemcitabine	119	ikke rapporteret		
G3-4 AE	Pembrolizumab	370	18,90%	>33,6%	
	Carboplatin-Gemcitabine	119	>52,50%		
HrQOL	Pembrolizumab	370			komparativ analyse ikke mulig
	Carboplatin-Gemcitabine	119			

Klinisk spørgsmål 1/Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Konklusion vedrørende klinisk spørgsmål 1 fra ” Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom”: Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi?

Keytruda vurderes at tilbyde patienterne en stor merværdi sammenlignet med standard behandling for subpopulationen af patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min.

Da der ikke findes data for Keytruda i subpopulationen af patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) undlades en konklusion vedrørende merværdi i denne subpopulation.

Ovenstående konklusion bygger på studier med sammenlignelige patientpopulationer og patientpopulationer, som er sammenlignelige med danske forhold. Det er udsatte patienter, som er svære at behandle. I Keynote 52 er således inkluderet patienter med PS=2(45 %), ældre (29 % er over 80 år) og for 49% af patienter er nedsat nyrefunktion væsentligste årsag til at være uegnet til behandling med cisplatin.

Applicant's conclusion Konklusion om stor merværdi baseres på estimat for effektforskelle inden for begge de effektmål for ”Overlevelse(OS)”, der i protokollen er defineret som "kritiske". Der opnås forbedring på 1,7 mdr., hvilket er lige under den mindste kliniske relevante forskel. Dette er med relativt kort follow up på 9,5 mdr og konfidensintervallet for mOS er stadig forholdsvis bredt. Konklusionen understøttes yderligere af en estimeret absolut forskel ved 12 mdr. OS på minimum 6,8 %. Derudover understøttes den kliniske merværdi af Keytruda yderligere ved effektmålet ”alvorlige bivirkninger”, hvor der er en forskel i absolutte værdi på minimum 33 % til fordel for Keytruda sammenlignet med komparator. Denne forholdsvis milde bivirkningsprofil er også gældende for udsatte patienter i PS=2 og alder>75 år. Denne gruppe havde samme frekvens af G3-4 bivirkninger som resten af populationen.

PD-L1 viser svag prediktiv værdi for effekt hos patienter med metastaserende af urotelialt karcinom(se diskussion herom i bilag). På baggrund af data præsenteret i bilag, mener MSD ikke, at patient-selektion kan baseres på udtrykket af PD-L1. Det optimale cutpoint opnås ved at benytte CPS (Combined Positive Score) på 10 %. Ved dette cutpoint gælder, at Keytruda viser klinisk merværdi sammenlignet med komparator for både positive(>10 %) patienter og negative(<10 %) patienter.

For de vigtige effektmål understøttes merværdi af flere komplette responser sammenlignet med komparator. Objective response rate er lavere for Keytruda, men responserne opnået på Keytruda er langvarige og der ses samme respons på tværs af performance status og alder, således at der i denne patientpopulation (PS=2 og alder>75) ses en responsrate på 32%, heraf er 6% komplette responser. Median PFS som endepunkt har i flere studier med Keytruda og andre anti-PD1/PDL1, vist sig at være en dårlig markør for effekt. Det har på grund af manglende data på komparator, ikke været muligt at udarbejde komparativ analyse af PFS ved 12 mdr. Det samme gør sig gældende for effektmålet ”livskvalitet”.

Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

The purpose of this form is to provide an overview of the basic information, literature search, study and analysis results that will serve as basis for the drug appraisal as new standard treatment*.

This form is to be regarded as a template of the minimum required information needed for the appraisal.

Because some analyses and results do not easily fit into the template, it is accepted that the template can be adjusted in order to fit the information and some information can be submitted as appendices i.e. search terms, study results and comparative analyses.

Medicinrådet (The Danish Medicines Council) will, as the project owner, distribute the sections related to the cost analysis to Amgros I/S.

In cases where confidential data is submitted please highlight the data with yellow and write a comment stating when it is expected that these data will be public. If confidential data is submitted in an appendix please also highlight these in yellow and remember to watermark the document as "confidential".

*"New standard treatment" means a treatment that is readily available at the hospitals, and not necessarily as "golden standard".

**Klinisk spørgsmål 2/
Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til
behandling af urotelialt karcinom**

Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling

Basic information *basisinformation*

Contact information <i>kontaktoplysninger</i>	
Name	Thomas Graham
Title	Sundhedsøkonom
Area of responsibility	
Phone	23119491
Email	thomas.graham4@merck.com

Overview of the Technology <i>oversigt over lægemidlet</i>	
Generic name <i>generisk navn</i>	Pembrolizumab
Proprietary name <i>handelsnavn</i>	Keytruda
Marketing authorisation holder in Denmark <i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i>	MSD Danmark Aps
Pharmacotherapeutic group <i>farmakoterapeutisk klasse</i>	
Active substance(s) <i>aktivt stof</i>	pembrolizumab
Pharmaceutical form(s) <i>lægemiddelform</i>	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
ATC code <i>ATC kode</i>	L01XCC18
Mechanism of action <i>virkningsmekanisme</i>	Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til
 behandling af urotelialt karcinom**

Therapeutic indication <i>terapeutisk indikation</i>	1) Keytruda som monoterapi er indikeret til behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom hos voksne, som ikke kan tåle cisplatinholdigt kemoterapi. 2) Keytruda som monoterapi er indikeret til behandling af lokalavanceret eller
Patient population(s) <i>patientpopulation(er)</i>	1) Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom, som ikke kan tåle cisplatinholdigt kemoterapi.: Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør ca. 200 patienter årligt. 2) Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelial karcinom, som tidligere har været i behandling med et platinholdigt kemoterapeutikum. Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør 80-100 patienter årligt
Will dispensing be restricted to hospitals? <i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i>	Udleveringsgruppe: BEGR
Dosage regimen <i>dosering</i>	200 mg/kg IV hver tredje uge
Combination therapy and/or co-medication <i>kombinationsbehandling og/eller co-medicinering</i>	
Packaging - types, sizes/number of units and concentrations <i>pakninger - typer, størrelser/antal enheder og styrker</i>	Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske. Styrke: 50 mg KEYTRUDA 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning Efter rekonstitution indeholder 1 ml koncentrat 25 mg pembrolizumab. Et hætteglas med pulver indeholder 50 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. pulv.t.konc.t.inf.væske

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til
 behandling af urotelialt karcinom**

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Literature search litteratursøgning

<p>Databases and search terms <i>databaser og søgetermer/søgestreng</i></p>	<p>Der blev søgt på 1. og 2. linje data samlet: Pubmed blev søgt med følgende søgestreng: ((Pembrolizumab OR Keytruda) OR vinflunine OR "best supportive care" OR (Carboplatin AND Gemcitabine)) AND (urothelial carcinoma OR bladder cancer OR upper urinary tract carcinoma OR bladder neoplasms). Cochrane library blev søgt med følgende søgestreng (Word variations allowed): Pembrolizumab AND "urothelial cancer" Pembrolizumab AND "bladder cancer" Pembrolizumab AND "urothelial carcinoma" Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial cancer" Carboplatin AND Gemcitabine AND "bladder cancer" Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial carcinoma" Vinflunine AND "urothelial cancer" Vinflunine AND "bladder cancer" Vinflunine AND "urothelial carcinoma" "best supportive care" AND "urothelial cancer" "best supportive care" AND "bladder cancer" "best supportive care" AND "urothelial carcinoma"</p>
<p>Date of search <i>dato for søgning</i></p>	<p>Søgninger på MEDLINE and CENTRAL blev udført 5. september 2017</p>
<p>Methods for literature selection <i>metode for litteraturselektion</i></p>	<p>Efter fjernelse af dublikater blev der ekskluderet på baggrund af titel og abstract på følgende eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reviews, commentaries, case reports, editorials, letters • other line of treatment or tumor (e.g. adjuvant or NSCLC) • non-english language • includes drug other than specified in search string in all arms • para-clinical endpoint (e.g. PK) • non-human studies • basic science studies • Trials with no results yet • non-randomized studies • Few selected conference abstracts included <p>Herefter blev fuldtekstartikler gennemgået og vurderet mht. egnethed.</p>
<p>PRISMA flow diagram for literature selection <i>PRISMA flow diagram for litteraturselektion</i></p>	<p>Se bilag</p>

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>Keynote 045: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer</i>
NCT-number	NCT02256436
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. Bellmunt J1, de Wit R1, Vaughn DJ1, Fradet Y1, Lee JL1, Fong L1, Vogelzang NJ1, Climent MA1, Petrylak DP1, Choueiri TK1, Necchi A1, Gerritsen W1, Gurney H1, Quinn DI1, Culine S1, Sternberg CN1, Mai Y1, Poehlein CH1, Perini RF1, Bajorin DF1; KEYNOTE-045 Investigators. Abstract: Ronald de Wit et al., J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4530) ASCO 2017</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>International, open-label, randomiseret fase 3 trial hvor pembrolizumab testes overfor investigators valg af kemoterapi (docetaxel, paclitaxel eller vinflunine) i patienter med lokalavanceret eller metastatisk urothelial carcinom, som tidligere har progredieret på eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi.</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>median opfølgningstid 22,5 måneder</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Ages Eligible for Study: 18 Years and older (Adult, Senior) Sexes Eligible for Study: All Accepts Healthy Volunteers: No Criteria Inclusion criteria: Histologically- or cytologically-confirmed diagnosis of urothelial cancer of the renal pelvis, ureter, bladder, or urethra, that is transitional cell or mixed transitional/non-transitional (predominantly transitional) cell type Progression or recurrence of urothelial cancer following a first-line platinum-containing regimen (e.g cisplatin, carboplatin) for metastatic or inoperable locally advanced disease; or adjuvant platinum-based therapy following cystectomy for localized muscle-invasive urothelial cancer with recurrence/progression <=12 months following completion of therapy; or neoadjuvant platinum-containing therapy prior to cystectomy for localized muscle-invasive urothelial cancer with recurrence <=12 months following completion of therapy No more than 2 prior lines of systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer Able to provide tissue for biomarker analysis from an archival tissue sample or newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated Measureable disease Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2 Adequate organ function</i>

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale karcinomer

Intervention (n=)	<i>Pembrolizumab 200 mg fast dosis som I.V infusion hver 3. uge</i>
Comparison (n=) komparator	<i>relevant for danske forhold: vinflunine 320 mg/m² som I.V. infusion hver 3. uge. Alternativt kunne patienterne tilbydes paclitaxel 175 mg/m² IV eller docetaxel 75 mg/m² IV hver tredje uge.</i>
Primary and secondary endpoints primære og sekundære endepunkter	<i>- Primary Outcome Measures: Overall Survival (OS) - All Participants OS was defined as the time from randomization to death due to any cause. Progression-Free Survival (PFS) Per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1 (RECIST 1.1) - All Participants OS - Participants With Strongly PD-L1 Positive Tumors</i>
Method of analysis analysemodel	<i>effektmål blev evalueret i intention-to-treat populationen mens safety blev evalueret i as-treated populationen. Kapla-Meier blev brugt til at estimere Overall Survival og progressionsfri overlevelse</i>
Subgroup analyses subgruppeanalyser	<i>For each analysis, please give the following information: - characteristics of included population - method of analysis - pre-specified or post-hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis</i>

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale
 karcinomer**

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care vs. Best Supportive Care in Patients With Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelial Tract</i>
NCT-number	<i>NCT00315237</i>
Publications - title, author, journal, year publikationer, tidsskrift, årstal	<i>Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Bellmunt J1, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK. - J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17.</i>
Design/study type Design/studietype	<i>Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: None (Open Label)</i>
Follow-up opfølgningstid	<i>OS: median opfølgningstid 45,4 måneder. Øvrige effektmål: 22,5 måneder</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) population (in- og eksklusionskriterier)	<i>Primary Outcome Measures: duration of Overall Survival after Randomization [Time Frame: 30-March-07] Secondary Outcome Measures: patient benefit [Time Frame: 30-Mar-07] safety [Time Frame: 30-Mar-2007] response rate [Time Frame: throughout the stu</i>

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Intervention (n=)	<i>Vinflunine 320 mg/m² eller 280 mg/m² hver tredje uge plus best supportive care</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>best supportive care</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>Primary Outcome Measures: duration of Overall Survival after Randomization [Time Frame: 30-March-07] Secondary Outcome Measures: patient benefit [Time Frame: 30-Mar-07] safety [Time Frame: 30-Mar-2007]</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>effektmål blev evalueret i intention-to-treat populationen mens safety blev evalueret i as-treated populationen. Kaplan-Meier blev brugt til at estimere Overall Survival og progressionsfri overlevelse</i>
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	<i>For each analysis, please give the following information: - characteristics of included population - method of analysis - pre-specified or post-hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis</i>

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale
 karcinomer**

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Study characteristics studiekarakteristika

Trial	<i>SECAVIN: Cabazitaxel vs. Vinflunine in Metastatic or Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium (TCCU)</i>
NCT-number	<i>NCT01830231</i>
Publications - title, author, journal, year <i>publikationer, tidsskrift, årstal</i>	<i>Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1517-1522. doi: 10.1093/annonc/mdx186. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Bellmunt J1,2, Kerst JM3, Vázquez F4, Morales-Barrera R5, Grande E6, Medina A7, González Graguera MB8, Rubio G9, Anido U10, Fernández Calvo O11, González-Billalabeitia E12, Van den Eertwegh AJM13, Pujol E14, Perez-Gracia JL15, González Larriba JL16, Collado R17, Los M18, Maciá S19, De Wit R20; SOGUG and DUOS.</i>
Design/study type <i>Design/studietype</i>	<i>Randomiseret fase 2/3 hvor vinflunine testes mod cabazitaxel i patienter med urothelial cancer.</i>
Follow-up <i>opfølgningstid</i>	<i>ikke rapporteret</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) <i>population (in- og eksklusionskriterier)</i>	<i>Criteria Inclusion Criteria: Written informed consent Histologically confirmed TCCU (urinary bladder, urethra, ureter or renal pelvis). Patients with mixed histology may be enrolled if TCCU is the predominant component (i.e., > 50% of the histopathology sample) with the exception of neuroendocrine or small cell carcinoma. Advanced disease defined as a locally advanced tumour considered unresectable (T4b), node involvement in the inguinal area or above the aortic bifurcation (that are considered to be distant nodes and so metastasis) or metastasis in distant organs. Patient should have received one prior platinum-based chemotherapy treatment for locally advanced or stage IV TCCU. Prior platinum-based adjuvant or neoadjuvant therapy is allowed if more than 6 months have elapsed since the end of adjuvant or neoadjuvant therapy till tumour relapse. At least one measurable tumour lesion (measurable disease, as defined by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria v1.1 ≥18 years. ECOG PS 0 or 1. May have no more than ONE of the following unfavourable risk factors: haemoglobin <10 g/dL presence of liver metastasis</i>

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af uroteliale karcinomer

Intervention (n=)	<i>vinflunine, starting at a dose of 320 mg/m² in patients aged < 75 years with PS 0 and no prior pelvic radiation; of 280 mg/m² in patients aged >75– 80 years and/or with PS 1</i>
Comparison (n=) <i>komparator</i>	<i>cabazitaxel. Ikke relevant i denne sammenhæng</i>
Primary and secondary endpoints <i>primære og sekundære endepunkter</i>	<i>Primary Outcome Measures: Phase II main objective: to assess the efficacy of cabazitaxel compared to vinflunine in terms of improved objective response rate (ORR) of subjects with metastatic or locally advanced previously treated TCCU. Efficacy of cabazitaxel compared to vinflunine on terms of improved objective response rate (ORR)</i>
Method of analysis <i>analysemodel</i>	<i>ITT til både effekt og safetyanalyser</i>
Subgroup analyses <i>subgruppeanalyser</i>	<i>For each analysis, please give the following information: - characteristics of included population - method of analysis - pre-specified or post-hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis</i>

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af
 uroteliale karcinomer**

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Baseline characteristics of patients in included trials
baselinekarakteristika for patienter i inkluderede studier

Trial	Keynote 045: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer
NCT-number	NCT02256436
Population	I tabellen herunder er patientkarakteristika for pembrolizumabarmen og kemoterapiarmenspecifiseret. Desuden er tre søjler med baselinekarakteristika for de respektive grupper af patienter, der har fået de enkelte typer af kemoterapi.
Baseline characteristics <i>baselinekarakteristika</i>	

n (%)	Chemotherapy Arm				
	Pembrolizumab n = 270	AI ^a n = 272	Paclitaxel n = 84	Docetaxel n = 84	Vinflunine n = 87
Age, median (range), y	67 (29-88)	65 (26-84)	65 (45-84)	65 (26-84)	65 (37-82)
Men	200 (74.1)	202 (74.3)	62 (73.8)	63 (75.0)	67 (77.0)
Upper tract disease	38 (14.1)	37 (13.6)	15 (17.9)	11 (13.1)	10 (11.5)
ECOG performance status ^b					
0	120 (44.4)	106 (39.0)	32 (38.1)	36 (42.9)	32 (36.8)
1	142 (52.6)	158 (58.1)	51 (60.7)	47 (56.0)	50 (57.5)
2	3 (1.1)	4 (1.5)	0	1 (1.2)	2 (2.3)
Visceral disease ^c	241 (89.3)	234 (86.0)	73 (86.9)	70 (83.3)	77 (88.5)
Disease in lymph node only ^c	28 (10.4)	38 (14.0)	11 (13.1)	14 (16.7)	10 (11.5)
Liver metastases	91 (33.7)	95 (34.9)	22 (26.2)	24 (28.6)	41 (47.1)
Hemoglobin <10 g/dL ^d	43 (15.9)	44 (16.2)	17 (20.2)	13 (15.5)	11 (12.6)
<3 months since completion of most recent therapy	103 (38.1)	104 (38.2)	29 (34.5)	39 (46.4)	30 (34.5)
Setting of most recent prior therapy					
Neoadjuvant	19 (7.0)	22 (8.1)	4 (4.8)	9 (10.7)	6 (6.9)
Adjuvant	12 (4.4)	31 (11.4)	11 (13.1)	9 (10.7)	7 (8.0)
First line	184 (68.1)	158 (58.1)	48 (57.1)	45 (53.6)	58 (66.7)
Second line	55 (20.4)	59 (21.7)	20 (23.8)	20 (23.8)	16 (18.4)
Third line	0	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Prior platinum therapy					
Cisplatin	199 (73.7)	214 (78.7)	63 (75.0)	68 (81.0)	68 (78.2)
Carboplatin	70 (25.9)	56 (20.6)	20 (23.8)	15 (17.9)	19 (21.8)
Other ^e	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	0
Current/former smoker ^f	165 (61.1)	186 (68.4)	58 (69.0)	57 (67.9)	59 (67.8)
PD-L1 CPS ≥10	74 (27.4)	90 (33.1)	26 (31.0)	37 (44.0)	20 (23.0)
Risk factors ^g					
0	54 (20.0)	45 (16.5)	15 (17.9)	16 (19.0)	12 (13.8)
1	97 (35.9)	97 (35.7)	32 (38.1)	30 (35.7)	28 (32.2)

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af

	urotelin ¹	urotelin ²	urotelin ³	urotelin ⁴	urotelin ⁵
2	66 (24.4)	80 (29.4)	23 (27.4)	22 (26.2)	31 (35.6)
3/4	45 (16.7)	45 (16.5)	13 (15.5)	15 (17.9)	13 (14.9)

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af
 uroteliale karcinomer**

NCT-number <i>NCT00315237</i>	
Population	<i>ITT for både vinflunine + best supportive care og best supportive care</i>
Baseline characteristics	<i>please describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e.</i> <i>- age</i> <i>- gender distribution</i> <i>- performance status</i>

Table 1. Patient Demographics and Clinical Characteristics				
Patient Demographics and Clinical Characteristics	VFL + BSC (n = 253)		BSC (n = 117)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
All treated patients*	248	98.0	117	100
Eligible population†	249	98.4	108	92.3
Age, years				
< 65	135	53.4	60	51.3
≥ 65	118	46.6	57	48.7
ECOG PS				
0	72	28.5	45	38.5
1	181	71.5	72	61.5
Creatinine clearance in the treated population, mL/min				
> 60	134	54.0	69	59.0
40-60	104	41.9	41	35.0
< 40	10	4.0	4	3.4
Missing	0	0	3	2.6
No. of organs involved				
1	62	24.5	31	26.5
2	87	34.4	39	33.3
≥ 3	104	41.4	47	40.2
Visceral involvement	187	73.9	87	74.4
Patients experiencing relapse or progression within 6 months after the prior chemotherapy‡		82.4		86.1
Prior pelvic/abdominal irradiation		22.5		22.2
Prior therapy with platinum-based regimen				
Cisplatin and no other platinum	164	64.8	85	72.6
Carboplatin and no other platinum	75	29.6	23	19.7
Other platinum combination	14	5.6	9	7.7

Abbreviations: VFL, vinflunine; BSC, best supportive care; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.
 *Used for safety analysis.
 †Excludes patients presenting at baseline with one or more of four significant protocol deviations (> one previous chemotherapy regimen, no locally advanced or metastatic histologically proven transitional cell carcinoma of urothelial tract at study entry, no progression after first-line platinum-containing chemotherapy for advanced disease, and patients having received a neoadjuvant or adjuvant chemotherapy).
 ‡Percentages based on 250 patients in the BSC + VFL arm and 108 patients in the BSC arm.

**Klinisk spørgsmål 2/
Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af
urotelialt karcinom**

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af
 uroteliale karcinomer**

NCT-number <i>NCT01830231</i>	
Population	<i>ITT for både vinflunine og cabazitaxel</i>
Baseline characteristics	<i>please describe the relevant baseline characteristics of the patient population, i.e.</i> <i>- age</i> <i>- gender distribution</i> <i>- performance status</i>

		CABAZITAXEL (n =35)	VINFLUNINE (n =35)	Total (n =70)	p Value Test
Number of unfavourable prognostic criteria found					
0	n (%)	13 (37.14)	13 (37.14)	26 (37.14)	Chi-Square: 1.0000
1	n (%)	22 (62.86)	22 (62.86)	44 (62.86)	
ECOG= 1					
Yes	n (%)	11 (31.43)	13 (37.14)	24 (34.29)	Chi-Square: 0.6145
No	n (%)	24 (68.57)	22 (62.86)	46 (65.71)	
Hemoglobine < 10 g/dl					
Yes	n (%)	4 (11.43)	2 (5.71)	6 (8.57)	Fisher: 0.6733
No	n (%)	31 (88.57)	33 (94.29)	64 (91.43)	
Liver metastasis					
Yes	n (%)	7 (20.00)	7 (20.00)	14 (20.00)	Chi-Square: 1.0000
No	n (%)	28 (80.00)	28 (80.00)	56 (80.00)	
Age					
	n	35	35	70	
	Mean (SD)	62.09 (8.4)	64.29 (9.6)	63.19 (9.1)	
	Median [Q1,Q3]	64.00 [56.00, 68.00]	66.00 [59.00, 70.00]	65.00 [59.00, 69.00]	Wilcoxon: 0.2855
	Min, Max	42.00, 77.00	35.00, 80.00	35.00, 80.00	
	Shapiro Wilk	0.2478	0.0810	0.0436	
Gender					
Male	n (%)	28 (80.00)	28 (80.00)	56 (80.00)	Chi-Square: 1.0000
Female	n (%)	7 (20.00)	7 (20.00)	14 (20.00)	
Race					
Caucasian	n (%)	34 (97.1)	35 (100.00)	69 (98.6)	Fisher: 1.0000
Black	n (%)	1 (2.9)	0 (0.00)	1 (1.4)	
Previous antineoplastic treatments					
Radiotherapy					
Yes	n (%)	7 (20.00)	6 (17.14)	13 (18.57)	Chi-Square: 0.7586

**Klinisk spørgsmål 2/
 Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af
 uroteliale karcinomer**

No	n (%)	28 (80.00)	29 (82.86)	57 (81.43)	
Chemotherapy					
Yes	n (%)	35 (100.00)	35 (100.00)	70 (100.00)	NA
Surgery					
Yes	n (%)	26 (74.3)	33 (94.3)	59 (84.3)	Chi-Square: 0.0215
No	n (%)	9 (25.7)	2 (5.7)	11 (15.7)	
Prior chemotherapy schemes					
Carboplatin-gemcitabine	n (%)	6 (17.1)	14 (40)	20 (28.6)	
Cisplatin-gemcitabine		28 (80)	20 (57.1)	48 (68.6)	
Other	n (%)	9 (25.7)	6 (17.1)	15 (21.4)	

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Results per study resultater pr. studie

Trial: Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care vs. Best Supportive Care in Patients With Transitional Cell Carcinoma (TCC) of the Urothelial Tract

NCT-number: NCT00315237

	Study arm	N	Result (CI)	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Differ-ence	95% CI	p-value	HR/OR/RR	95% CI	p-value	
Median OS, ITT	VFL + BSC	253	6,9 (5,7-8,0) måneder	2,3 måneder			HR=0,88	(0,70-1,10)	0,2613	Bellmunt 2013
	BSC	117	4,6 (4,1-6,6) måneder							
12 måneder OS, ITT	VFL + BSC	253	27,00%	0%						Bellmunt 2013
	BSC	117	27,00%							
24 måneder OS, ITT	VFL + BSC	253	11,00%	0%						Bellmunt 2013
	BSC	117	11,00%							
Median PFS, ITT	VFL + BSC	253	3,0 (2,1-4,0) måneder	1,5 måned			HR=0,68	(0,54-0,86)	0,0012	Bellmunt 2009
	BSC	117	1,5 (1,4-2,3) måneder							
Response / Komplet response rate, ITT	VFL + BSC	253	8,6 (5,0-13,7)/ 0,0 %	8,60%		0,006			0,0063	Bellmunt 2009
	BSC	117	0%							

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Responsvarighed, median	VFL + BSC		7,4 (4,5-17,0) måneder						
	BSC		ikke relevant da ORR=0						Bellmunt 2009
Behandlingsrelaterede G3-4 AE	VFL + BSC	253	>50%						Samlet frekvens ikke rapporteret. Værdierne er estimeret ud fra de rapporterede frekvenser af de enkelte typer af bivirkning. Bellmunt 2009
	BSC	117	~20,0%						
HrQoL	VFL + BSC	253							
	BSC	117					P=0,66		QOL blev undersøgt med EORTC-QLQ-C30. Værdier udover non-signifikant P-værdier er ikke angivet i studiet. Bellmunt 2009

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Trial: SECAVIN: Cabazitaxel vs. Vinflunine in Metastatic or Locally Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelium (TCCU)										
NCT-number: NCT01830231										
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Median OS, Per protocol	vinflunine	20	7,6 (5,2-13,1) måneder							
Median PFS, Per protocol	vinflunine	20	2,9 (2,5-7,3) måneder							
Response / Komplet response rate, per protocol	vinflunine	20	30%							meget lille patientpopulation
Responsvarighed, median	vinflunine		ikke rapporteret							
Behandlingsrelaterede G3-4 AE, ITT	vinflunine	35	41%							
HrQoL	vinflunine		ikke rapporteret							

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Trial: <i>Please insert trial name</i>										
NCT-number: <i>Please insert NCT-number</i>										
	Study arm	N	Result pr. arm	Mean absolute difference			Relative difference			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Insert outcome 1	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 2	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 3	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 4	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 5	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 6	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 7	Intervention									
	Comparator									
Insert outcome 8	Intervention									
	Comparator									

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Trial: <i>Please insert trial name</i>											
NCT-number: <i>Please insert NCT-number</i>											
			Mean absolute difference			Relative difference					
			Study arm	N	Result pr. arm	Difference	CI	p-value		HR/OR/RR	CI
<i>Insert outcome 1</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 2</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 3</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 4</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 5</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 6</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 7</i>	Intervention										
	Comparator										
<i>Insert outcome 8</i>	Intervention										
	Comparator										

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

*Applicants
conclusion*

Ansøgning om ibrugtagning af Keytruda som standardbehandling

Comparative analysis komparativ analyse

Method *may be attached as a separate file*
metode

Results per outcome *se venligst bilag for kurver, der understøtter data præsenteret her.*
resultater per outcome

KEYNOTE 045: Pembrolizumab over for Vinflunin.										
	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Median OS	Pembrolizumab	270	10,3 (8,0-12,3) måneder	2,9 måneder			HR:0,65	0,49-0,87	0,0003	Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox model to estimate HR. <i>De Wit, ESMO 2017 Kaplan-Meier kurve tilgængelig i bilag</i>
	Vinflunine	87	7,4 (5,2-8,9) måneder							
12 måneders OS	Pembrolizumab	270	44,4 (38,4-50,3) %	19,90%						Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. Kaplan-Meier, <i>De Wit, ESMO 2017</i>
	Vinflunine	87	25,50%							
18 måneders OS	Pembrolizumab	270	33,20%	19,80%						Kaplan-Meier, <i>De Wit, ESMO 2017</i>
	Vinflunine	87	13,40%							

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

12 måneder PFS	Pembrolizumab	270	17,80%	11,70%		Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. Kaplan-Meier, De Wit, ESMO 2017
	Vinflunine	87	6,10%			
18 måneders PFS	Pembrolizumab	270	15,30%	12,20%		Kaplan-Meier, De Wit, ESMO 2017
	Vinflunine	87	3,10%			
Response/Komplet response rate	Pembrolizumab	270	21.1 (16.4-26.5)/7,8 (4,9-11,6) %	3,90%		Komplet response rate ikke tilgængelig for vinflunine. De Wit, ESMO 2017
	Vinflunine	87	17.2 (10.0-26.8) %			
Duration of Response	Pembrolizumab	57	Not Reached (1.6+ to 24.6+) måneder			Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. Kaplan-Meier method, De Wit, ESMO 2017
	Vinflunine	15	4.3 (1.5+ to 24.0+) måneder			
Responser varende længere end 12 måneder	Pembrolizumab		67%	37%		Kaplan-Meier method, De Wit, ESMO 2017
	Vinflunine		30%			
Behandlingsrelaterede	Pembrolizumab	270	16,50%	25,20%		Udspecificeret liste med frekvens af G3-4 bivirkninger på pembrolizumab er

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

G3-4 AE Vinflunine	87	51,70%	55,20%			vedlagt i bilag. Kaplan-Meier method, De Wit, ESMO 2017
--	----	--------	--------	--	--	--

KEYNOTE 045: Komparative analyser af pembrolizumab over for kemoterapi (analyser af PD-L1 samt HrQoL)										
	Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
				Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	
Median OS, ITT	Pembrolizumab	270	10,3 (8,0-12,3) måneder	2,9 måneder			HR=0,7	0,57-0,86	0,0004	Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox model to estimate HR. <i>Petrylak et al., ESMO 2017</i>
	kemoterapi	272	7,4 (6,3-8,1) måneder							
Median OS, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	10,8 (8,0-13,9) måneder	2,9 måneder			HR=0,76	0,58-0,98	0,00167	Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment comparison. Cox model to estimate HR. EPAR
	kemoterapi	176	7,7 (6,8-9,7) måneder							
Median OS, PD-L1 >	Pembrolizumab	74	8,0 (5,0-12,3) måneder	2,8			HR=0,57	0,38-0,86	0,00235	Kaplan-Meier method. Stratified log-rank for treatment

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

10%				måneder	HR=0,97 (0,58-0,68) 0,00333	comparison. Cox model to estimate HR. P-value one-sided. EPAR
	kemoterapi	90	5,2 (4,0-7,4) måneder			
6 måneder OS, ITT	Pembrolizumab	270	63,9 (57,9-69,4) %	13,00%		KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	272	56,9 (50,6-62,8) %			
6 måneder OS, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	65,7 (58,4-72,1) %	4,00%		KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	176	61,7 (53,8-68,6) %			
6 måneder OS, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	58,5 (46,3-68,9) %	11,30%		KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	90	47,2 (36,0-57,6) %			
12 måneder OS, ITT	Pembrolizumab	270	44,4 (38,4-50,3) %	14,20%		Petrylak et al. ESMO 2017
	kemoterapi	272	30,2 (24,6-36,0) %			
12 måneder OS, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	45,9 (38,5-52,9) %	14,70%		KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	176	31,2 (24,3-38,4) %			
12 måneder OS, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	40,0 (28,6-51,1) %	12,50%		KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	90	27,5 (18,2-37,7) %			
Median PFS, ITT	Pembrolizumab	270	2,1 (2,0-2,2) måneder	-1,2 måneder	HR=0,96 (0,79-1,16) 0,32274	Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. Petrylak et al. ESMO 2017
	kemoterapi	272	3,3 (2,4- 3,5) måneder			
Median PFS, PD-L1 <	Pembrolizumab	186	2,1 (2,0-2,3) måneder	-1,2	HR=1,00 (0,79-1,26) 0,50078	Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

10%									
	kemoterapi	176	3,3 (2,2-4,2) måneder						Opdateret analyse i forhold til EPAR. KN045 CSR, data on file
Median PFS, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	2,1 (1,9-2,1) måneder	-1,1 måneder	HR=0,94 (0,65-1,35)	0,33449			Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	90	3,2 (2,2-3,5) måneder						
6 måneder PFS, ITT	Pembrolizumab	270	28,8 (23,5-34,3) %	0,40%					KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	272	28,4 (22,8-34,2) %						
6 måneder PFS, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	29,8 (23,3-36,5) %	-2,90%					KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	176	32,7 (25,5-40,1) %						
6 måneder PFS, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	23,3 (14,4-33,5) %	3,70%					KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	90	19,6 (11,5-29,2) %						
12 måneder PFS, ITT	Pembrolizumab	270	17,6 (13,2-22,6) %	9,70%					Opdateret analyse med forøget follow up i forhold til EPAR. Petrylak et al. ESMO 2017
	kemoterapi	272	7,9 (4,8-12,0) %						
12 måneder PFS, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	16,9 (11,7-22,9) %	8,60%					KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	176	8,3 (4,5-13,5) %						
12 måneder PFS, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	17,7 (10,0-27,3) %	11,30%					KN045 CSR, data on file
	kemoterapi	90	6,4 (2,2-13,9) %						
Response/Komplet response rate, ITT	Pembrolizumab	270	21,1 (16,4-26,5) / 7,8 (4,9-11,6) %	10,1/4,9 %	(4,0-16,3)	P=0,00068			Petrylak, ESMO 2017 and EPAR
	kemoterapi	272	11 (7,6-15,4) / 2,9 (1,3-5,7) %						

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Response/Komplet response rate, PD-L1 < 10%	Pembrolizumab	186	19,4 (13,9-25,8) / 8,6 (5,0-13,6) %	5,1 /5,2 % (-2,6 to 12,8) P=0.09624		Komplet response rate i KN045 CSR, data on file. Øvrige data er tilgængelige i EPAR
	kemoterapi	176	13,6 (8,9-19,6) / 3,4 (1,3-7,3) %			
Response/Komplet response rate, PD-L1 > 10%	Pembrolizumab	74	20,3 (11,8-31,2) / 6,8 (2,2-15,1) %	17,2 / 4,6 % (6,8-29,4) P=0,00061		Komplet response rate i KN045 CSR, data on file. Øvrige data er tilgængelige i EPAR
	kemoterapi	90	6,7 (2,5-13,9) / 2,2 (0,3-7,8) %			
HrQoL: EORTC QLQ-C30 change from baseline to week 15	Pembrolizumab	260	0,75 (-2,34 to +3,83) point	9,05 point (4,61 to 13,48) point P<0,001		Komparativ analyse mod vinflunine ikke tilgængelig. De Wit, ASCO 2017
	kemoterapi	243	-8,3 (-11,76 to -4,83) point			
HrQoL: EORTC QLQ-C30 tid til klinisk forværring (-10 point), median	pembrolizumab	260	3,5 måneder	1,3 måneder	HR=0,7 (0,55-0,90) P=0,002	Komparativ analyse mod vinflunine ikke tilgængelig. De Wit, ASCO 2017
	kemoterapi	243	2,2 måneder			

Komparative analyser mod Best Supportive care

Study arm	N	Result	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Comment
			Difference	CI	p-value	HR/OR/RR	CI	p-value	

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Median OS, ITT	pembrolizumab	270	10,3 (8,0-12,3) måneder	5,7 måneder		
	BSC	117	4,6 (4,1-6,6) måneder			
12 måneder OS, ITT	Pembrolizumab	270	44,4 (38,4-50,3) %	17%		
	BSC	117	27,00%			
Median PFS, ITT	Pembrolizumab	270	2,1 (2,0-2,2) måneder	0,6 måneder		
	BSC	117	1,5 (1,4-2,3) måneder			
Response / Komplet response rate, ITT	Pembrolizumab	270	21.1 (16.4-26.5)/ 7,8 (4,9-11,6) %	21.1 (16.4-26.5)/ 7,8 (4,9-		
	BSC	117	0%			
Responstid, median	pembrolizumab	57	Not Reached (1.6+ to 24.6+) måneder	kan ikke beregnes		
	BSC	0	ikke relevant da ORR=0			
Behandlingsrelaterede G3-4 AE	Pembrolizumab	270	16,50%			
	BSC	117	~20,0%			
HrQoL	Pembrolizumab	260	0,75 (-2,34 to +3,83) point			Sammenligning ikke mulig.
	BSC		værdi ikke rapporteret			

Konklusion vedrørende klinisk spørgsmål 2 fra "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom": Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi?

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Keytruda vurderes at tilbyde patienterne en stor merværdi sammenlignet med vinflunin for patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Keytruda vurderes at tilbyde patienterne en stor merværdi sammenlignet med "ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling"/patienter som ikke kan tåle vinflunin

Ovenstående konklusion vedrørende sammenligning med vinflunin bygger på studier med sammenlignelige patientpopulationer og patientpopulationer, som er sammenlignelige med danske forhold. På trods af at data fra flere randomiserede trials er tilgængelige hvor patienter er behandlet med vinflunine, har vi valgt at basere den komparative analyse på resultaterne fra Keynote045, da der her er tale om reel head-to-head i sammenlignelige patientpopulationer. Data fra de øvrige studier med vinflunin, bekræfter, at den effekt, der er set i vinfluninarmen i KN045 er på det forventede niveau. Dermed kan konklusionerne om Keytrudas merværdi tillægges stor troværdighed.

Applicants conclusion: mdr. og i KN045 opnås en forbedring på 2,9 mdr. og HR er rapporteret til 0,65. Den øverste grænse i konfidensintervallet er 0,87. Dette er således lige over væsentlighedskriteriet for "stor merværdi", men det skal ses i lyset af en relativ lille patientpopulation behandlet med vinflunin og dertil medfølgende bredere konfidensinterval. Konklusion om merværdi understøttes yderligere af en estimeret forskel ved 12 mdr. OS på 19,9 %. Denne forskel er holdbar, demonstreret ved 19,8% efter 18 måneders behandling. For det kritiske effektmål "Alvorlige bivirkninger" er der en estimeret forskel i absolut værdi på minimum 35 % til fordel for Keytruda sammenlignet med vinflunin for effektmålet.

Vinflunine

I protokollen efterspørges information om hvorledes de 87 vinflunin patienter er fordelt på de enkelte behandlingscentre. Denne fordeling er beskrevet i bilag, hvor det fremgår, at der er en ligelige fordeling blandt 17 behandlingscentre. Hovedparten af behandlingscentrene er fra Europa, men der er også centre fra mellemøsten og sydøstasien.

PD-L1 viser svag prediktiv værdi for effekt hos patienter med metastaserende af urotelialt karcinom(se diskussion herom i bilag). På baggrund af data præsenteret i bilag, mener MSD ikke, at patient-selektion kan baseres på udtrykket af PD-L1. Det optimale cutpoint opnås ved at benytte CPS (Combined Positive Score) på 10 %. Ved dette cutpoint gælder, at Keytruda viser signifikant klinisk merværdi sammenlignet med "kemoterapi" for både positive(>10 %) patienter og negative(<10 %) patienter.

Klinisk spørgsmål 2/

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

For de vigtige effektmål understøttes konklusion om merværdi af en højere respons-rate og særligt af flere længerevarende responser. PFS ved 12 mdr. viser en estimeret forskel på 11,7 %. Det har ikke været muligt at udarbejde en komparativ analyse med vinflunin for effektmålet "Livskvalitet", men data findes for Keytruda mod "kemoterapi". Her opnås en signifikant forskel på 9,05 point, samt en signifikant længere "Tid til klinisk forværring".

Ovenstående konklusion vedrørende sammenligning med "ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling" bygger på en indirekte sammenligning, som underbygger konklusion om merværdi ved estimeret effektforskel for

Applicants conclusion: "Overlevelse" i absolut værdi på 5,7 mdr. og en estimeret forskel ved 12 mdr. OS på minimum 17 %. Konklusionen Best Supportive Care understøttes desuden af forekomsten af både partielle og komplette responser i patienter behandlet med pembrolizumab. Frekvensen af alvorlige bivirkninger er sammenlignelig i de to grupper, men det skal tages med forbehold for mulig placeboeffekt i BSC-gruppen.

Study Sites at Which Subjects Received Vinflunine
(As Treated Population)
KN045

		Vinflunine		Pembrolizumab		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
		87		87		174	
Country	Site						
Australia	(2102) The Crown Princess Mary Cancer Centre Westmead	5	(5.75)	5	(5.75)	10	(5.75)
Austria	(0802) Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern	2	(2.30)	0	(0.00)	2	(1.15)
Austria	(0806) LKH Univ Klinikum Graz	2	(2.30)	0	(0.00)	2	(1.15)
Belgium	(0900) UCL Saint-Luc - Oncologie Medicale	1	(1.15)	8	(9.20)	9	(5.17)
Belgium	(0902) C.H.U. Sart Tilman-Service d'Oncologie Medicale	1	(1.15)	1	(1.15)	2	(1.15)
Denmark	(2401) Herlev Hospital	3	(3.45)	1	(1.15)	4	(2.30)
Denmark	(2402) Aarhus University Hospital	2	(2.30)	3	(3.45)	5	(2.87)
Denmark	(2403) Aalborg University Hospital	3	(3.45)	1	(1.15)	4	(2.30)
France	(0202) Hopital European Georges Pompidou	1	(1.15)	2	(2.30)	3	(1.72)
France	(0205) Centre Leon-Berard	2	(2.30)	1	(1.15)	3	(1.72)
France	(0206) Centre Georges Francois Leclerc	2	(2.30)	3	(3.45)	5	(2.87)
France	(0209) A.P.H. Paris, Hopital Saint Louis	3	(3.45)	3	(3.45)	6	(3.45)
Germany	(0300) Universitaetsklinikum Muenster	2	(2.30)	1	(1.15)	3	(1.72)
Germany	(0303) Johannes Gutenberg Universitat Mainz	4	(4.60)	1	(1.15)	5	(2.87)
Hungary	(1002) Uzsoki Utcai Korhaz	2	(2.30)	1	(1.15)	3	(1.72)
Ireland	(0400) Adelaide and Meath Hospital of Dublin	1	(1.15)	1	(1.15)	2	(1.15)
Israel	(1400) Hadassah Ein Karem Jerusalem	1	(1.15)	4	(4.60)	5	(2.87)
Israel	(1401) Sheba Medical Center - Oncology	3	(3.45)	3	(3.45)	6	(3.45)

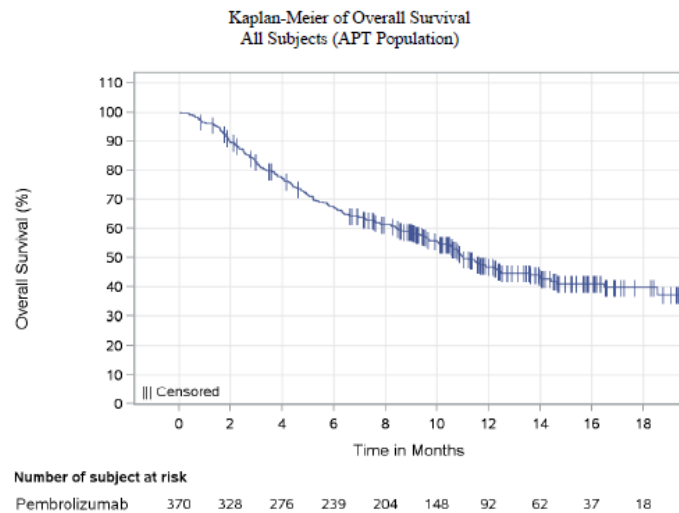
Keytruda (MK-3475) Bladder cancer

HTA Denmark

	Division						
Israel	(1402) Rambam Medical Center	1	(1.15)	5	(5.75)	6	(3.45)
Israel	(1403) Rabin Medical Center	3	(3.45)	2	(2.30)	5	(2.87)

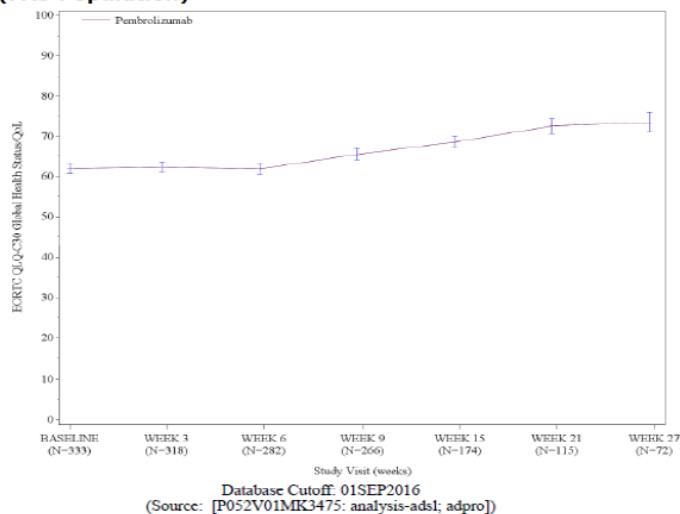
		Vinflunine		Pembrolizumab		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
Israel	(1404) Meir Medical Center	3	(3.45)	5	(5.75)	8	(4.60)
Israel	(1405) Soroka Medical Center	2	(2.30)	2	(2.30)	4	(2.30)
Israel	(1406) Assaf Harofeh MC	2	(2.30)	3	(3.45)	5	(2.87)
Italy	(0500) Istituto Nazionale Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori	4	(4.60)	5	(5.75)	9	(5.17)
Italy	(0501) Azienda Policlinico Romano Umberto I	1	(1.15)	3	(3.45)	4	(2.30)
Italy	(0502) Istituto Nazionale Per Lo Studio E La Cura Dei Tumori	2	(2.30)	4	(4.60)	6	(3.45)
Poland	(1303) Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Sklodowskiej-Curie	1	(1.15)	2	(2.30)	3	(1.72)
Portugal	(2501) Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria	3	(3.45)	0	(0.00)	3	(1.72)
Romania	(2601) Centrul de Oncologie Sf. Nectarie SRL	2	(2.30)	2	(2.30)	4	(2.30)
Singapore	(2999) National Cancer Centre Singapore	2	(2.30)	4	(4.60)	6	(3.45)
Spain	(0600) Hospital Universitario La Paz	1	(1.15)	1	(1.15)	2	(1.15)
Spain	(0601) Hospital 12 de Octubre	4	(4.60)	1	(1.15)	5	(2.87)
Spain	(0602) Hospital Universitario Marques de Valdecilla	4	(4.60)	2	(2.30)	6	(3.45)
Spain	(0603) Hospital Universitario San Carlos	3	(3.45)	1	(1.15)	4	(2.30)
Spain	(0605) Instituto Valenciano de Oncologia (IVO)	4	(4.60)	6	(6.90)	10	(5.75)
Sweden	(2700) Akademiska Sjukhuset	3	(3.45)	0	(0.00)	3	(1.72)
United Kingdom	(0703) The Royal Marsden NHS Foundation Trust	2	(2.30)	0	(0.00)	2	(1.15)
Database Cutoff Date: 18JAN2017							

Bilag til ansøgningskemaet



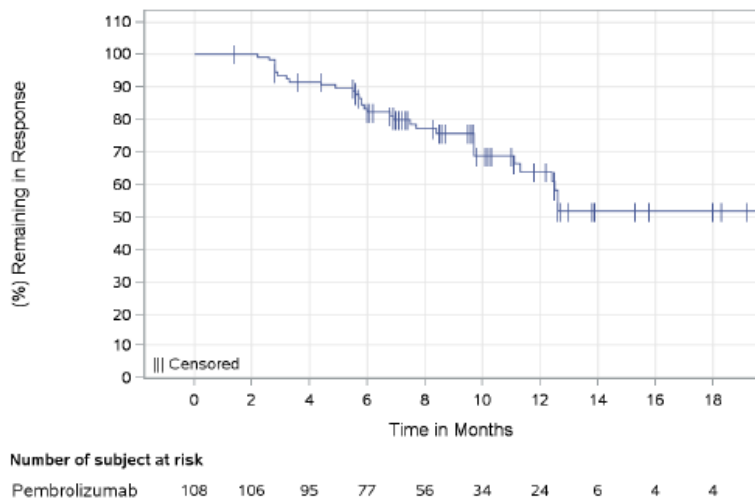
Figur 1: Overall Survival estimeret ved Kaplan-Meier metoden fra Keynote052. Median OS er med 9,5 måneders opfølgningstid 11 måneder. Kurven er fra KN052 CSR, data on file. Øvrige data tilgængelige i KEYTRUDA SPC.

**Figure: Summary of EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL at Study Visit
Mean +/- SE
(FAS Population)**

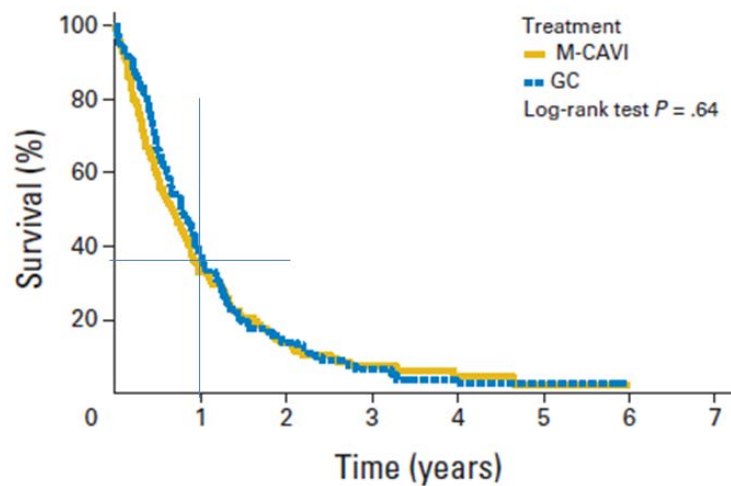


Figur 2: Livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 Global Health Statusi Keynote052 fra baseline til uge 27. Data tilgængelige i EPAR

Kaplan-Meier Estimates of Objective Response Duration
Based on RECIST 1.1 per Central Radiology Assessment
in Subjects with Confirmed Response
All Subjects (APT Population)

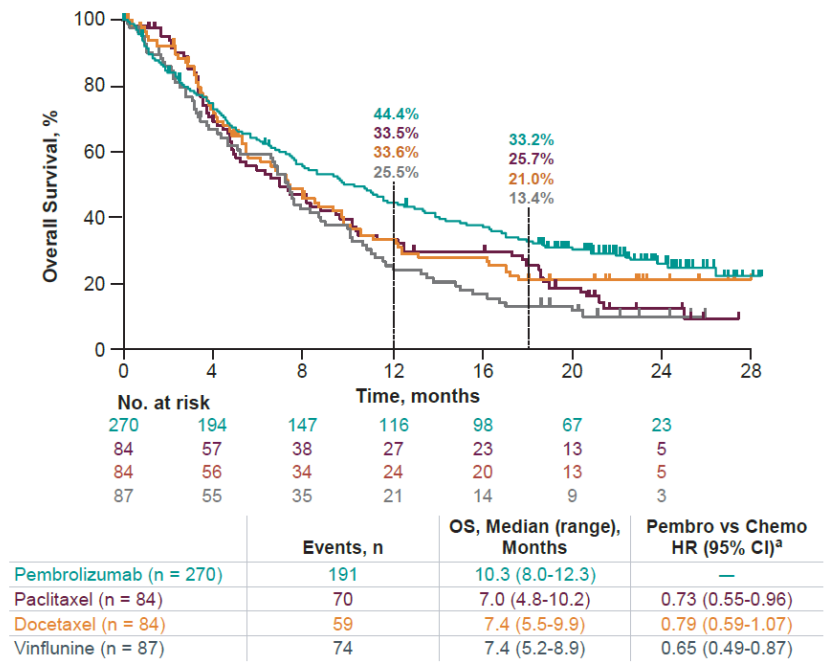


Figur 3: Kaplan-Meier estimat af responsvarighed for de 108 responser opnået i Keynote052. Med 9,5 måneders opfølgningstid er medianen endnu ikke nået. Kurven er fra KN052 CSR, data on file.

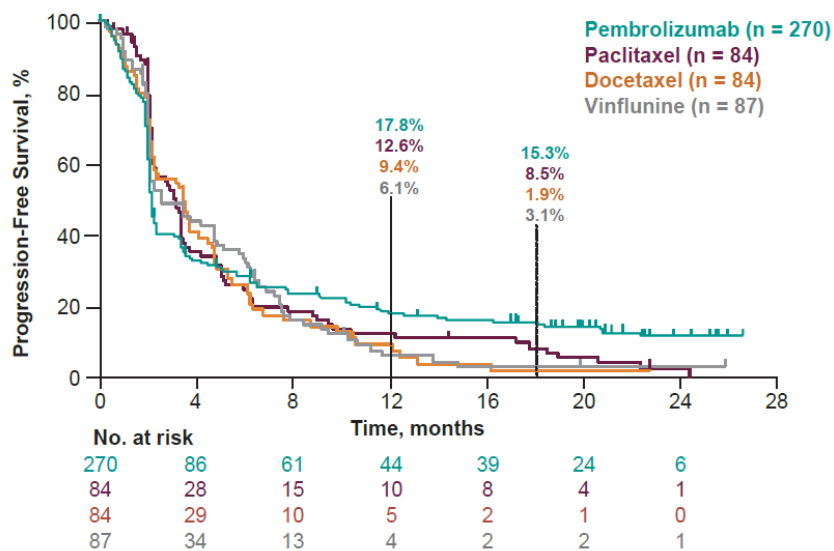


Treatment	O	N	No. at risk					
M-CAVI	108	119	37	13	7	3	1	1
GC	110	119	44	15	5	2	2	1

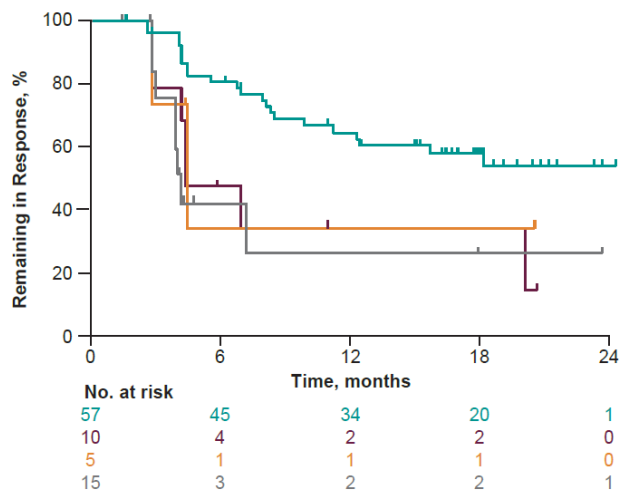
Figur 4: Kaplan-Meier estimat af overlevelse på Gemcitabine og carboplatin (blå kurve) fra De Santis et al. 2012. Estimat af 1 års overlevelse er bestemt til <40%.



Figur 5: Kaplan-Meier estimat af overlevelse på hhv. pembrolizumab (grøn kurve) og vinflunin (grå kurve) fra Keynote045. Median overlevelse er 2,9 måneder højere i pembrolizumabarmen. Derudover er der hhv. 18,9 og 18,8 % flere patienter i live i pembrolizumabarmen end i vinfluninarmen ved hhv. 12 og 18 måneder. Petrylak et al, ESMO 2017



Figur 6: Kaplan-Meier estimat af progressionsfri overlevelse på hhv. pembrolizumab (grøn kurve) og vinflunin (grå kurve) fra Keynote045. Der er ikke signifikant forskel på nogen af kurverne, men hhv. 17,8 og 6,1 % af patienterne i pembrolizumab- og vinfluninbehandling, der er progressionsfri ved 12 måneder. Ved 18 måneder er tallene 15,3 og 3,1 %. Petrylak et al, ESMO 2017



	Duration of Response, Median (range), Months ^a	Responses Lasting ≥ 12 Months, %
Pembrolizumab (n = 270)	NR (1.6+ to 24.6+)	67
Paclitaxel (n = 84)	5.6 (2.8 to 20.9+)	38
Docetaxel (n = 84)	4.4 (1.4+ to 20.8+)	38
Vinflunine (n = 87)	4.3 (1.5+ to 24.0+)	30

Figur 7: Responsvarighed i Keynote 045. Responser opnået ved behandling med pembrolizumab har endnu ikke nået median varighed, mens responser opnået på vinflunin nåede medianen efter 4,3 måneder. Petrylak, ESMO 2017

A

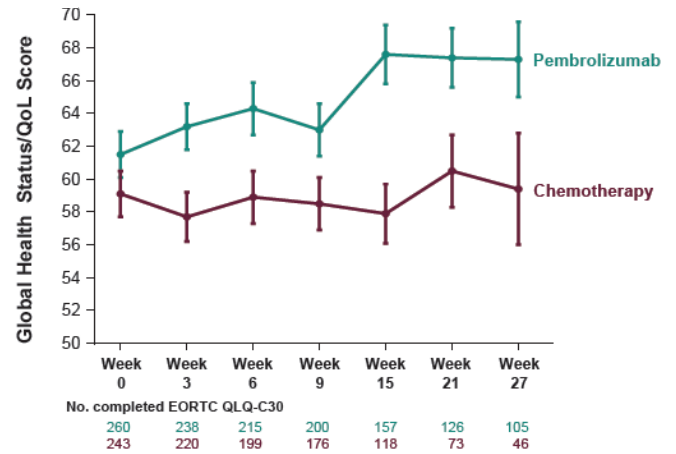
	Pembrolizumab	Chemotherapy
Baseline score, mean (SD)	n = 260 ^a 61.1 (23.1)	n = 243 ^a 59.1 (22.1)
Week 15 score, mean (SD)	n = 157 ^a 67.6 (22.6)	n = 118 ^a 57.9 (19.5)
Change from baseline to week 15, LS mean (95% CI) ^c	n = 266 ^b +0.75 (-2.34 to +3.83)	n = 254 ^b -8.30 (-11.76 to -4.83)
Difference in LS means (95% CI)	9.05 (4.61 to 13.48) P < 0.001	

^aNumber of patients in each arm who completed the EORTC QLQ-C30 at that timepoint.

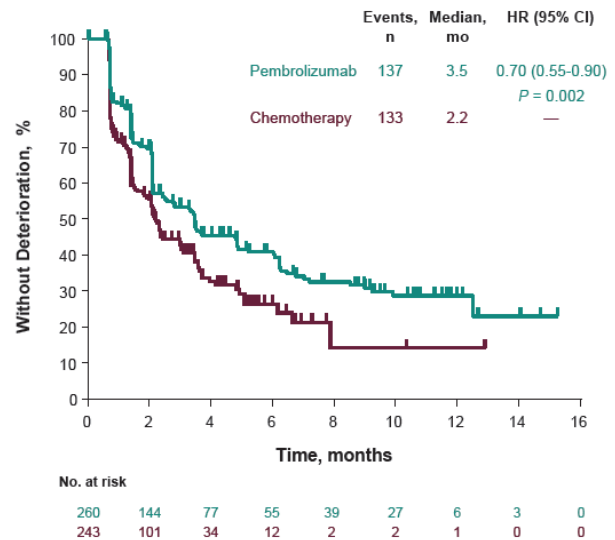
^bNumber of patients in the total HRQoL analysis population.

^cBased on a constrained longitudinal data analysis model with the global health status/QoL score as the response variable, treatment by study visit interaction, and stratification by the randomization stratification factors (ie, ECOG performance status 0/1 vs 2, presence vs absence of liver metastases, hemoglobin ≥10 g/dL vs <10 g/dL, and time from completion of most recent chemotherapy ≥3 months vs <3 months).

B



C



Figur 8: Livskvalitet i Keynote045 målt ved EORTC-QLQ-C30: A)baseline score og score efter 15 ugers behandling. Pembrolizumab viser signifikant bedre resultat end kemoterapi (forskul 9,05 point, P<0,001). B) ændring i Global Health Status over tid. C) Tid til klinisk forværring (-10 point) estimeret ved Kaplan-Meier metoden. Patienter i behandling med pembrolizumab var signifikant længere tid uden klinisk forværring (P=0,002). De Wit, ASCO 2017

Table 30

Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	636		3,194		3,830	
with one or more adverse events	114	(17.9)	456	(14.3)	570	(14.9)
with no adverse events	522	(82.1)	2,738	(85.7)	3,260	(85.1)
Fatigue	11	(1.7)	33	(1.0)	44	(1.1)
Colitis	9	(1.4)	31	(1.0)	40	(1.0)
Pneumonitis	8	(1.3)	36	(1.1)	44	(1.1)
Aspartate aminotransferase increased	7	(1.1)	14	(0.4)	21	(0.5)
Diarrhoea	7	(1.1)	33	(1.0)	40	(1.0)
Blood alkaline phosphatase increased	6	(0.9)	3	(0.1)	9	(0.2)
Alanine aminotransferase increased	5	(0.8)	14	(0.4)	19	(0.5)
Muscular weakness	5	(0.8)	2	(0.1)	7	(0.2)
Asthenia	4	(0.6)	13	(0.4)	17	(0.4)
Hyponatraemia	4	(0.6)	11	(0.3)	15	(0.4)
Hypophosphataemia	4	(0.6)	4	(0.1)	8	(0.2)
Rash	4	(0.6)	7	(0.2)	11	(0.3)
Adrenal insufficiency	3	(0.5)	6	(0.2)	9	(0.2)
Anaemia	3	(0.5)	16	(0.5)	19	(0.5)
Hepatitis	3	(0.5)	3	(0.1)	6	(0.2)
Hyperglycaemia	3	(0.5)	5	(0.2)	8	(0.2)
Type 1 diabetes mellitus	3	(0.5)	3	(0.1)	6	(0.2)
Arthritis	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Blood bilirubin increased	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Decreased appetite	2	(0.3)	9	(0.3)	11	(0.3)
Dehydration	2	(0.3)	3	(0.1)	5	(0.1)
Diabetic ketoacidosis	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.3)	7	(0.2)	9	(0.2)
Hepatic enzyme increased	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Hypophysitis	2	(0.3)	5	(0.2)	7	(0.2)
Interstitial lung disease	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Lipase increased	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Muscle spasms	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
Myocarditis	2	(0.3)	1	(0.0)	3	(0.1)
Nausea	2	(0.3)	10	(0.3)	12	(0.3)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pruritus	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Stomatitis	2	(0.3)	1	(0.0)	3	(0.1)
Tubulointerstitial nephritis	2	(0.3)	2	(0.1)	4	(0.1)
Acute kidney injury	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)
Addison's disease	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Aortic thrombosis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Arthralgia	1	(0.2)	8	(0.3)	9	(0.2)
Autoimmune arthritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune hepatitis	1	(0.2)	8	(0.3)	9	(0.2)
Autoimmune nephritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Back pain	1	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.1)
Blood cortisol decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood creatinine increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Blood uric acid increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cachexia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Cellulitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Chest pain	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Constipation	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Death	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Disease progression	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Diverticulitis	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Dizziness	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Dyspnoea	1	(0.2)	16	(0.5)	17	(0.4)
Encephalopathy	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Eyelid ptosis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Facial paralysis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Female genital tract fistula	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Headache	1	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.1)
Hepatitis toxic	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Hypercalcaemia	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Hyperhidrosis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypertension	1	(0.2)	7	(0.2)	8	(0.2)
Hyperuricaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hypopituitarism	1	(0.2)	5	(0.2)	6	(0.2)
Hypotension	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hypoxia	1	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.1)
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Infected skin ulcer	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lichen planus	1	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.1)
Liver function test increased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Liver injury	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)
Lung infection	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Lymphocyte count decreased	1	(0.2)	4	(0.1)	5	(0.1)
Malignant neoplasm progression	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Mucosal inflammation	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Musculoskeletal pain	1	(0.2)	4	(0.1)	5	(0.1)
Myalgia	1	(0.2)	4	(0.1)	5	(0.1)
Myositis	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Nephritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Neutrophil count decreased	1	(0.2)	2	(0.1)	3	(0.1)
Platelet count decreased	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Pneumonia	1	(0.2)	8	(0.3)	9	(0.2)
Polyarthritis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Proctitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus generalised	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Pyrexia	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)
Rash maculo-papular	1	(0.2)	8	(0.3)	9	(0.2)
Renal failure	1	(0.2)	1	(0.0)	2	(0.1)
Seizure	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Thyroiditis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Transaminases increased	1	(0.2)	4	(0.1)	5	(0.1)
Urinary tract obstruction	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Weight decreased	1	(0.2)	3	(0.1)	4	(0.1)
White blood cell count decreased	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)
Abdominal pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Acute hepatic failure	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Acute myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Amnesia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Amylase increased	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Anaphylactic reaction	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Arterial thrombosis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Ascites	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atrial fibrillation	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Atrioventricular block complete	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Axillary pain	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Bacterial sepsis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood albumin increased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood corticotrophin decreased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Blood glucose increased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Blood prolactin increased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Bone pain	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Brain oedema	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardiac tamponade	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cardio-respiratory arrest	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cerebrovascular accident	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Cholestasis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Clostridium difficile infection	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cognitive disorder	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Confusional state	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Confusional state	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Cough	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Depressed level of consciousness	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dermatitis psoriasiform	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Diabetes mellitus	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Disorientation	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Drug eruption	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Drug hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Drug-induced liver injury	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Dysphagia	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Dysphonia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Dysuria	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Embolism	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Enterocolitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Epilepsy	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Erysipelas	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Eye pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Failure to thrive	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Fluid retention	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastric ulcer	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastritis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
General physical health deterioration	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Generalised oedema	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Groin pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Haemolytic anaemia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hepatic function abnormal	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Herpes simplex	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Herpes zoster	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperamylasaemia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperkeratosis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Hyperthyroidism	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Hypertriglyceridaemia	0	(0.0)	6	(0.2)	6	(0.2)
Hypoalbuminaemia	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Hypokalaemia	0	(0.0)	7	(0.2)	7	(0.2)
Hypothyroidism	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Ileus	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Impaired gastric emptying	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Insulin resistant diabetes	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intestinal obstruction	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intraocular pressure decreased	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Intussusception	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Iritis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Joint swelling	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Laryngeal inflammation	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Leukopenia	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Lichenoid keratosis	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Listeriosis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Liver abscess	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Liver disorder	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Lymphopenia	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Meningitis	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Meningitis listeria	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Meningitis noninfective	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Metabolic disorder	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Microcytic anaemia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myelitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myelitis transverse	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Nephrotic syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Neutropenia	0	(0.0)	8	(0.3)	8	(0.2)
Oedema peripheral	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Oesophagitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Oral pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Organising pneumonia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Pancreatitis	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Pancytopenia	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Paraneoplastic syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pemphigoid	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Pericardial effusion	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Pericarditis	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Peripheral ischaemia	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Pleural effusion	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Pleuritic pain	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pneumonitis chemical	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Presyncope	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Psoriasis	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)



Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Pulmonary embolism	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.1)
Rash erythematous	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash generalised	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.1)
Rash pruritic	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rectal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Secondary adrenocortical insufficiency	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Serum sickness	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sinusitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sjogren's syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Small intestinal perforation	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Sudden death	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Synovitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Systemic inflammatory response syndrome	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Tinnitus	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Toxic leukoencephalopathy	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vasculitis	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Vertigo	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)



**Subjects With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events
 (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
 Subjects Treated with MK-3475 from KN045, KN052, KN001, KN002, KN006, KN010,
 KN013, KN024, and KN087
 By Decreasing Frequency of Preferred Term
 (APaT Population)**

	KN045 and KN052 for MK-3475		Reference Safety Dataset for MK-3475 ^{††}		Cumulative Safety Dataset for MK-3475 ^{§§}	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vomiting	0	(0.0)	10	(0.3)	10	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
 A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
 MedDRA version used is 19.1.
^{††} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, KN010, KN013 Cohort 3 (Hodgkin's Lymphoma), KN024, and KN087.
^{§§} Includes all subjects who received at least one dose of MK-3475 in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3; KN002 (original phase), KN006, KN010, KN013 Cohort 3 (Hodgkin's Lymphoma), KN024, KN045, KN052, and KN087.
 (KN001 Database Cutoff Date for Melanoma: 18APR2014).
 (KN001 Database Cutoff Date for Lung Cancer: 23JAN2015).
 (KN002 Database Cutoff Date: 28FEB2015).
 (KN006 Database Cutoff Date: 03MAR2015).
 (KN010 Database Cutoff Date: 30SEP2015).
 (KN013 Database Cutoff Date for Hodgkin's Lymphoma: 27SEP2016).
 (KN024 Database Cutoff Date: 09MAY2016).
 (KN045 Database Cutoff Date: 18JAN2017).
 (KN052 Database Cutoff Date: 09MAR2017).
 (KN087 Database Cutoff Date: 25SEP2016).

Source: [ISS: analysis-ads!; adaeosi; aeplus]



Udspecificering af grad 5 bivirkninger:

Der blev observeret et enkelt behandlingsrelateret dødsfald i KN052; et tilfælde af myositis hos en 83-årig kvinde.

Der var i KN045 fire behandlingsrelaterede dødsfald i hver behandlingsarm: I pembrolizumabarmen var der et tilfælde af pneumonitis, et tilfælde af urinvejsobstruktion, et tilfælde relateret til progression af malign neoplasme og et dødsfald af ukendt årsag. I kemoterapiarmen blev der registreret to dødsfald relateret til sepsis, et til septisk shock og et uden kendt årsag.

Litteratursøgning

Litteratursøgningen blev udført af to videnskabelige medarbejdere i MSD. Eventuelle uoverensstemmelser blev løst ved diskussion og konsensus.

På pubmed blev følgende søgestreng brugt:

((Pembrolizumab OR Keytruda) OR vinflunine OR "best supportive care" OR (Carboplatin AND Gemcitabine)) AND (urothelial carcinoma OR bladder cancer OR upper urinary tract carcinoma OR bladder neoplasms)

Cochrane library blev søgt med følgende søgestreng (Word variations allowed):

Pembrolizumab AND "urothelial cancer"

Pembrolizumab AND "bladder cancer"

Pembrolizumab AND "urothelial carcinoma"

Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial cancer"

Carboplatin AND Gemcitabine AND "bladder cancer"

Carboplatin AND Gemcitabine AND "urothelial carcinoma"

Vinflunine AND "urothelial cancer"

Vinflunine AND "bladder cancer"

Vinflunine AND "urothelial carcinoma"

"best supportive care" AND "urothelial cancer"

"best supportive care" AND "bladder cancer"

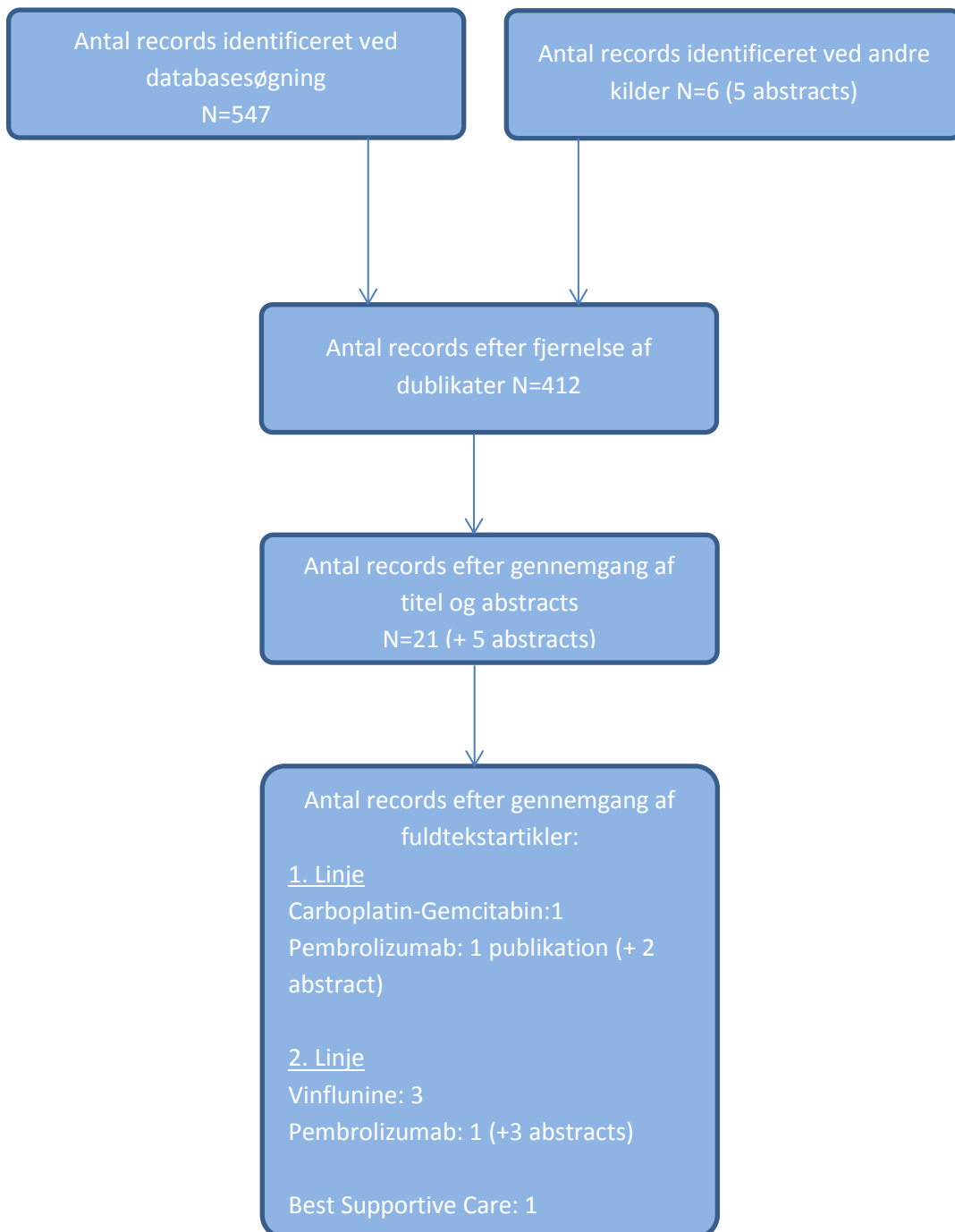
"best supportive care" AND "urothelial carcinoma"

Efter fjernelse af dublikater blev der ekskluderet på baggrund af titel og abstract på følgende eksklusionskriterier:

- reviews, commentaries, case reports, editorials, letters
- other line of treatment or tumor (e.g. adjuvant or NSCLC)
- non-english language
- includes drug other than specified in search string in all arms
- non-clinical endpoint (e.g. PK)
- non-human studies
- basic science studies
- Trials with no results yet
- Non-randomized studies

- Few selected conference abstracts included

Prisma flowdiagram



Referenceliste

Reference	kommentar
Referencer 1. linje	
<p>Lancet Oncology, 2017 First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study <i>Arjun V. Balar, MD, Daniel Castellano, MD, Peter H O'Donnell, MD, Petros Grivas, MD, Jacqueline Vuky, MD, Thomas Powles, MD, Elizabeth R Plimack, MD, Noah M Hahn, MD, Ronald de Wit, MD, Lei Pang, PhD, Mary J Savage, PhD, Rodolfo F Perini, MD, Stephen M Keefe, MD, Dean Bajorin, MD, Joaquim Bellmunt, MD</i></p>	Accepteret manuskript
<p>J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4502) ASCO 2017 Biomarker Findings and Mature Clinical Results From KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-ineligible Advanced Urothelial Cancer Peter O'Donnel et al.</p>	Abstract, conference presentation
<p>ESMO 2017, poster presentation Pembrolizumab as First-Line Therapy in Cisplatin-Ineligible Advanced Urothelial Cancer: Outcomes From KEYNOTE-052 in Senior Patients With Poor Performance Status Grivas et al.</p>	Abstract, conference poster presentation
<p>Urol Oncol. 2017 Jan;35(1):34.e9-34.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2016.08.003. Epub 2016 Oct 6. Early chemotherapy discontinuation and mortality in older patients with metastatic bladder cancer: The AGEVIM multicenter cohort study. Laurent M1, Brureau L2, Demery ME3, Fléchon A4, Thuaut AL5, Carvahlo-Verlinde M6, Bastuji-Garin S5, Paillaud E7, Canoui-Poitrine F5, Culine S8.</p>	Ekskluderet: ingen data specifikt på patienter behandlet med Carbo-Gem
<p>Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Jul;76(1):141-53. doi: 10.1007/s00280-015-2774-z. Epub 2015 May 23. Gemcitabine plus split-dose cisplatin could be a promising alternative to gemcitabine plus carboplatin for cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma. Kim YR1, Lee JL, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H.</p>	Ekskluderet: retrospektivt studie

<p>Eur J Cancer. 2015 Jan;51(1):45-54. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.009. Epub 2014 Nov 15.</p> <p>Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2.</p> <p>Oudard S1, Culine S2, Vano Y3, Goldwasser F4, Théodore C5, Nguyen T6, Voog E7, Banu E3, Vieillefond A4, Priou F8, Deplanque G9, Gravis G10, Ravaud A11, Vannetzel JM12, Machiels JP13, Muracciole X14, Pichon MF15, Bay JO16, Elaidi R17, Teghom C17, Radvanyi F18, Beuzeboc P19.</p>	<p>Ekskluderet: ingen data specifikt på patienter behandlet med Carbo-Gem</p>
<p>Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Apr;71(4):1033-9. doi: 10.1007/s00280-013-2098-9. Epub 2013 Feb 1.</p> <p>Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract.</p> <p>Park JH1, Lee SW, Kim HS, Kang SG, Ko YH, Kim ST, Kang SH, Park YJ, Choi IK, Oh SC, Sung DJ, Seo JH, Cheon J, Kim YH, Kim JS, Park KH.</p>	<p>Ekskluderet: Non-randomiseret studie.</p>
<p>Ann Oncol. 2001 Jul;12(7):947-52.</p> <p>Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features.</p> <p>Shannon C1, Crombie C, Brooks A, Lau H, Drummond M, Gurney H.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Oncology. 2000 Jun;59(1):24-7.</p> <p>Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function.</p> <p>Carles J1, Nogué M, Domènech M, Pérez C, Saigí E, Villadiego K, Guasch I, Ibeas R.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Oncology. 2007;73(5-6):290-7. doi: 10.1159/000132394. Epub 2008 May 14.</p> <p>Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment.</p> <p>Bamias A1, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, Chrisofos M, Skolarikos A, Karayiotis E, Dimopoulos MA.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>BMC Cancer. 2007 Jun 9;7:98.</p> <p>A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium.</p> <p>Xu N1, Zhang XC, Xiong JP, Fang WJ, Yu LF, Qian J, Zhang L.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Int Braz J Urol. 2012 Jan-Feb;38(1):49-56.</p> <p>Combination of gemcitabine and carboplatin in urothelial cancer patients unfit for cisplatin due to impaired renal or cardiac function.</p> <p>Sella A1, Kovel S.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>

<p>J Clin Oncol. 2012 Jan 10;30(2):191-9. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3571. Epub 2011 Dec 12.</p> <p>Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986.</p> <p>De Santis M1, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, Gil T, Marreaud S, Daugaard G, Skoneczna I, Collette S, Lorent J, de Wit R, Sylvester R.</p>	
<p>Eur Urol. 2007 Jul;52(1):134-41. Epub 2006 Dec 26.</p> <p>Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial.</p> <p>Dogliotti L1, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, Amadori D, Onat H, Marini L.</p>	<p>Ekskluderet: patientgruppen ikke unfit for behandling med cisplatin</p>
<p>Urology. 2004 Sep;64(3):479-84.</p> <p>Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group.</p> <p>Linardou H1, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofonos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Athanasios Dimopoulos M, Bamias A; Phase II study of Hellenic Co-operative Oncology Group.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>

Referencer 2. linje	Kommentar
<p>Ronald de Wit et al., J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4530) ASCO 2017 Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) for previously treated advanced urothelial cancer (UC) in KEYNOTE-045. ASCO 2017</p>	<p>Abstract, conference presentation</p>
<p>Ronald de Wit et al. Pembrolizumab Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Recurrent, Advanced Urothelial Cancer: Mature Results From the Phase 3 KEYNOTE-045 Trial ESMO 2017</p>	<p>Abstract, conference presentation</p>
<p>D.P. Petrylak et al. Subgroup Analyses From KEYNOTE-045: Pembrolizumab Versus Individual Investigator's Choice of Chemotherapy (Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine) in Recurrent, Advanced Urothelial Cancer ESMO 2017</p>	<p>Abstract, conference presentation</p>
<p>N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. Bellmunt J1, de Wit R1, Vaughn DJ1, Fradet Y1, Lee JL1, Fong L1, Vogelzang NJ1, Climent MA1, Petrylak DP1, Choueiri TK1, Necchi A1, Gerritsen W1, Gurney H1, Quinn DI1, Culine S1, Sternberg CN1, Mai Y1, Poehlein CH1, Perini RF1, Bajorin DF1; KEYNOTE-045 Investigators.</p>	
<p>J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Bellmunt J1, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H.</p>	<p>Der findes en opdateret publikation fra dette studie (Bellmunt et al, Ann Oncol. 2013). Dette studie er inkluderet, da der er analyser på PFS samt responsrater</p>
<p>Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1517-1522. doi: 10.1093/annonc/mdx186. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Bellmunt J1,2, Kerst JM3, Vázquez F4, Morales-Barrera R5, Grande E6, Medina A7, González Graguera MB8, Rubio G9, Anido U10, Fernández Calvo O11, González-Billalabeitia E12, Van den Eertwegh AJM13, Pujol E14, Perez-Gracia JL15, González Larriba JL16, Collado R17, Los M18, Maciá S19, De Wit R20; SOGUG and DUOS.</p>	

<p>BMC Cancer. 2015 Jun 4;15:455. doi: 10.1186/s12885-015-1434-3. Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. Retz M1, de Geeter P2, Goebell PJ3, Matz U4, de Schultz W5, Hegele A..</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Cancer. 2009 Sep 15;115(18):4110-7. doi: 10.1002/cncr.24460. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Vaughn DJ1, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, Smith DC, Ringuette S, de Wit E, Pautret V, George C.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Br J Cancer. 2006 May 22;94(10):1395-401. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Culine S1, Theodore C, De Santis M, Bui B, Demkow T, Lorenz J, Rolland F, Delgado FM, Longerey B, James N.</p>	<p>Ekskluderet: non-randomiseret studie</p>
<p>Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Bellmunt J1, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK.</p>	
<p>BMC Cancer. 2014 Oct 24;14:779. doi: 10.1186/1471-2407-14-779. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. Castellano D, Puente J, de Velasco G, Chirivella I, López-Criado P, Mohedano N, Fernández O, García-Carbonero I, González MB, Grande E1.</p>	<p>Ekskluderet: retrospektivt studie.</p>

PD-L1 som markør i urothelial cancer

MSD mener ikke, at PD-L1 bør anvendes som markør for egnethed til behandling med pembrolizumab i urothelial cancer. Dertil er usikkerheden omkring markøren for stor. Vi vil i det følgende begrunde denne holdning med baggrund i den evidens, der er tilgængelig. Det gøres i tre afsnit:

- Den tekniske side af PD-L1 analyse for pembrolizumab og valg af analysemetode
- Vurdering af værdien for PD-L1 som markør for behandlingsrespons i patienter behandlet med pembrolizumab
- Sammenhængen mellem PD-L1 udtryk og effekt på tværs af lægemidler og behandlingslinjer

PD-L1 som biomarkør for effekt af pembrolizumab

MSD har fra begyndelsen af de kliniske forsøg undersøgt sammenhæng mellem PD-L1 udtryk i blærecancer og effekt.

Den rent tekniske side af PD-L1 immunhistokemi er gennemprøvet før anvendelse i de kliniske forsøg. 11 tumorer blev skåret i hver 28 slides og analyseret for reproducerbarhed blandt forskellige patologer, instrumenter og på forskellige dage. Resultaterne kan ses i skemaet herunder.

Summary of precision study concordance results

Precision Study Parameter	% Positive/Negative Concordance at 10% cut-off
Inter-analyst	100%
Inter-instrument	98%
Inter-day	90%
Intra-run	95%

KEYTRUDA CSR, data on file

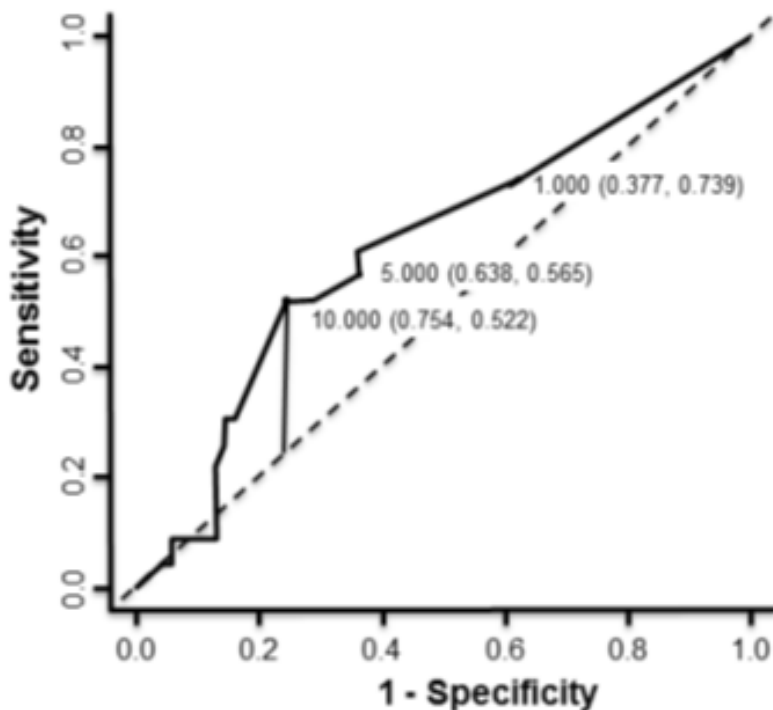
Der blev set en god overensstemmelse på tværs af alle patologer og instrumenter og resultaterne var reproducerbare. Overordnet tyder resultaterne på, at den tekniske side af assayet fungerer som det skal.

I fase I forsøget Keynote012⁷ blev 33 patienter med urothelial cancer behandlet med pembrolizumab. Patienterne skulle være positive for PD-L1 for at indgå i studiet. Dette blev i første omgang evalueret ved PD-L1 udtryk kun på tumorceller. Ved en retrospektiv analyse fandt man, at den prediktive værdi af behandlingsrespons blev øget ved at inkludere de tumorassocierede immunceller i analysen. Derfor er alle analyser af PD-L1 i urothelial cancer derefter foretaget ved CPS (Combined Positive Score), der inkluderer både immunceller og tumorceller i analysen.

Prediktiv værdi af PD-L1 som markør

I fase II studiet Keynote052 blev resultater fra de første 100 patienter, der blev indrulleret, brugt til at vurdere den prediktive værdi af PD-L1 som markør for respons på behandling med pembrolizumab. Resultaterne herfra blev brugt til at frembringe en ROC-kurve, som er vist herunder cutpoints på 1, 5 og 10% CPS er markeret på kurven. På baggrund af maksimering af Youden indexet blev 10% CPS valgt som det optimale cutpoint, over hvilket man ikke vil opnå yderligere koncentration af respondere.

Det er imidlertid vores vurdering, at en AUC-værdi på 0,66 ikke er et tilfredsstillende resultat for biomarkører, da AUC=1 repræsenterer den perfekte sammenhæng mellem biomarkør og respons, mens AUC=0,5 og punkter på diameterlinjen (den stiplede på figuren) repræsenterer "ingen sammenhæng". Et behandlingsvalg baseret på sådan en kurve vil altså svare til at slå plat-eller-krone. Analysen af sammenhæng mellem PD-L1 som biomarkør og respons på pembrolizumab resulterede i AUC på 0,66 og befinder sig i den lavere del af området mellem 0,5 og 1. Den prediktive værdi af PD-L1 som markør for behandlingsrespons må derfor kategoriseres som lav.



ROC kurve for pembrolizumab i urothelial cancer med datapunkter for 1, 5, og 10% CPS markeret. AUC er 0,66⁸.

Dette er bekræftet blandt de resterende 270 patienter i Keynote052, hvor der blandt patienter med PD-L1<10% (N=185) blev set en responsrate på 22,7%, heraf 2,7 % komplette responser.

Sammenhæng mellem PD-L1 udtryk og effekt på tværs af lægemidler og linjer

Der er i løbet af de seneste år er der præsenteret og publiceret data på flere PD-(L)1 inhibitorer som både første- og andenlinjebehandling af patienter med urothelial cancer. Alle firmaerne bag (Roche, BMS og MSD) har testet patienternes tumorer ved immunhistokemi for udtryk af PD-L1 og forsøgt at korrelere niveauet af udtryk med sandsynligheden for respons på behandling med det pågældende lægemiddel. Der er dog forskel på hvilket antistof, der er brugt, den celletype, der evalueres på, samt det cutpoint, der er valgt som værende definerende for positivitet.

I tabellen herunder er resultaterne opsummeret. I IMvigor210 kohorte ¹ blev der i første linje (patienter, uegnede til behandling med cisplatin) ikke set en positiv korrelation mellem PD-L1 udtryk og respons. OS data antyder desuden en invers korrelation; at patienter med højt PD-L1 udtryk i tumorassocierede

immunceller lever kortere tid end patienter med lavt PD-L1 udtryk. I modsætning hertil er der i KN052⁵ (samme patientpopulation som IMvigor 210 Kohorte 1) set en positiv korrelation mellem PD-L1 udtryk og respons.

I de to fase II (IMvigor210 Kohorte 2² og CM275³) andenlinjestudier, der er publiceret, ses en tydelig positiv korrelation mellem PD-L1 udtryk og både respons på behandling samt længere overlevelse. I fase III studiet (Keynote 045)⁴ er der ingen sammenhæng mellem PD-L1 udtryk og respons og det observeres at overlevelsen for patienter med højt udtryk af PD-L1 er lavere end for patienter med lavt udtryk. Denne forskel gælder også for patienter i behandling med kemoterapi. I modsætning hertil ses det i det nyligt præsenterede datasæt fra fase III studiet IMvigor211⁶ (atezolizumab over for kemoterapi) at der er en positiv korrelation mellem PD-L1 udtryk og både respons på behandling og overlevelse. Og denne korrelation gælder også for patienter i behandling med kemoterapi og siger derfor måske i højere grad noget om PD-L1 som prognostisk markør end som prediktiv markør for behandlingseffekt.

Lægemiddel	Test	Celletype	Cutpoint	Korrelation?	
				1L	2L
Atezolizumab	SP142	Immunceller	5%	Nej – invers? ¹	Ja ²
Nivolumab	DAKO 28-8	Tumorceller	1%		Ja ³
Pembrolizumab	DAKO 22c3	Tumorceller + immunceller	10%	Ja ⁵	Nej – invers? ⁴

Sammenfattende må man konkludere, at resultaterne fra de nævnte studier ikke peger i en bestemt retning: Der er ikke enighed – hverken mellem lægemidler eller behandlingslinjer - om hvorvidt der er en positiv eller negativ korrelation mellem PD-L1 udtryk og effekt. På baggrund af det datasæt, der på nuværende tidspunkt er til rådighed, er det billede, der tegner sig af PD-L1 som prediktiv biomarkør for effekt i urothelial carcinom, ikke klart.

Konklusion

Der er set stor variation henover lægemidler og trials mht. korrelation mellem PD-L1 og respons og flere observationer tyder på, at PD-L1 i højere grad er en prognostisk markør og altså ikke relateret til behandling. Vores analyser konkluderer, at den prediktive værdi af PD-L1 i urothelial carcinom er lav. Patienter med PD-L1<10% har stadig en god chance for at opnå respons eller endda komplet respons ved behandling med pembrolizumab. På baggrund af foreliggende data mener MSD ikke, at der er tilstrækkelig sikkerhed for prediktion af behandlingseffekt til at basere et valg af behandling med pembrolizumab på PD-L1 som markør.

Referencer

1. Balar et al, The Lancet 2016: Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial
2. Rosenberg et al, The Lancet 2016, Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial
3. P. Sharma et al. Lancet Oncology 2017, Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial
4. Bellmunt et al. NEJM 2017, Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma
5. Balar et al. Lancet Oncology 2017 (Accepted manuscript) First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study
6. Powles, T. presented at EAS 2017: IMvigor211: A Phase III Randomized Study Examining Atezolizumab vs. Chemotherapy for Platinum-Treated Advanced Urothelial Carcinoma
7. Plimack et al. Lancet Oncology 2017, Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012):a non-randomised, open-label, phase 1b study
8. Peter O'Donnel et al. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr 4502) Presentation at ASCO 2017 Biomarker Findings and Mature Clinical Results From KEYNOTE-052: First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-ineligible Advanced Urothelial Cancer

Table 14.3-8

Subjects With Drug-related Grade 3-5 Adverse Events By Decreasing Incidence
(Incidence >0%)
All Subjects (APaT Population)

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Subjects in population	370	
with one or more adverse events	70	(18.9)
with no adverse events	300	(81.1)
Fatigue	8	(2.2)
Colitis	6	(1.6)
Blood alkaline phosphatase increased	5	(1.4)
Muscular weakness	5	(1.4)
Aspartate aminotransferase increased	4	(1.1)
Diarrhoea	4	(1.1)
Pneumonitis	4	(1.1)
Alanine aminotransferase increased	3	(0.8)
Asthenia	3	(0.8)
Hepatitis	3	(0.8)
Adrenal insufficiency	2	(0.5)
Arthritis	2	(0.5)
Decreased appetite	2	(0.5)
Dehydration	2	(0.5)
Diabetic ketoacidosis	2	(0.5)
Hepatic enzyme increased	2	(0.5)
Hyperglycaemia	2	(0.5)
Hyponatraemia	2	(0.5)
Hypophosphataemia	2	(0.5)
Muscle spasms	2	(0.5)
Myocarditis	2	(0.5)
Rash	2	(0.5)
Tubulointerstitial nephritis	2	(0.5)
Type 1 diabetes mellitus	2	(0.5)
Acute kidney injury	1	(0.3)
Addison's disease	1	(0.3)
Anaemia	1	(0.3)
Aortic thrombosis	1	(0.3)
Arthralgia	1	(0.3)
Autoimmune arthritis	1	(0.3)
Autoimmune hepatitis	1	(0.3)
Back pain	1	(0.3)
Blood bilirubin increased	1	(0.3)
Blood cortisol decreased	1	(0.3)
Blood creatinine increased	1	(0.3)
Cellulitis	1	(0.3)
Chest pain	1	(0.3)
Constipation	1	(0.3)
Disease progression	1	(0.3)
Diverticulitis	1	(0.3)
Dizziness	1	(0.3)

**Subjects With Drug-related Grade 3-5 Adverse Events By Decreasing Incidence
(Incidence >0%)
All Subjects (APaT Population)**

	Pembrolizumab	
	n	(%)
Eyelid ptosis	1	(0.3)
Facial paralysis	1	(0.3)
Hepatitis toxic	1	(0.3)
Hyperbilirubinaemia	1	(0.3)
Hypercalcaemia	1	(0.3)
Hyperhidrosis	1	(0.3)
Hyperkalaemia	1	(0.3)
Hyperuricaemia	1	(0.3)
Hypophysitis	1	(0.3)
Hypopituitarism	1	(0.3)
Hypotension	1	(0.3)
Hypoxia	1	(0.3)
Immune thrombocytopenic purpura	1	(0.3)
Infected skin ulcer	1	(0.3)
Lichen planus	1	(0.3)
Lipase increased	1	(0.3)
Liver function test increased	1	(0.3)
Liver injury	1	(0.3)
Lower respiratory tract infection	1	(0.3)
Musculoskeletal pain	1	(0.3)
Myositis	1	(0.3)
Nausea	1	(0.3)
Pneumonia	1	(0.3)
Polyarthritits	1	(0.3)
Proctitis	1	(0.3)
Pruritus	1	(0.3)
Pruritus generalised	1	(0.3)
Pyrexia	1	(0.3)
Rash maculo-papular	1	(0.3)
Renal failure	1	(0.3)
Thyroiditis	1	(0.3)
Weight decreased	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event.
A specific adverse event appears on this report only if its incidence meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA V19.1 preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.
Database Cutoff Date: 09MAR2017

Source: [P052V02MK3475: analysis-adsl] [P052V02MK3475: tabulations-aeplus]

Medicinerådet

Dorte Glintborg
dgl@medicinraadet.dk
medicinraadet@medicinraadet

København, den 13. november 2017

Kære Dorte Glintborg

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for pembrolizumab

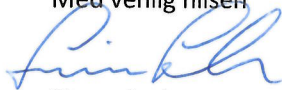
MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til vurderingsrapport for pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom.

Da en hurtig patientadgang til ny behandling har højeste prioritet, har MSD Danmark ikke set anledning til at der skal ændres i Medicinerådets vurdering af klinisk merværdi for pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom.

Vurderingen afspejler den metodebeskrivelse der er vedtaget for arbejdet i Medicinerådet, og sekretariatet har undervejs i processen været meget professionelt og tilgængeligt.

Baseret på denne første vurderingsrapport for et lægemiddel fra MSD Danmark vil vi gerne benytte lejligheden til at komme med nogle generelle betragtninger om Medicinerådsprocessen, hvilket vi fremsender i et separat notat til sekretariatet.

Med venlig hilsen



Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

MSD Danmarks generelle betragtninger om Medicinrådsprocessen

Baseret på den første vurderingsrapport for et lægemiddel fra MSD Danmark – pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom – vil vi gerne benytte lejligheden til at komme med nogle generelle betragtninger om Medicinrådsprocessen.

Vurdering af **klinisk merværdi** synes at være meget bundet af stringent at følge beskrivelsen i metodehåndbog, hvorved den kliniske merværdi automatisk trækkes ned. Selvom pembrolizumab imødekommer de kritiske effektmål om samlet overlevelse og alvorlige bivirkninger på alle de opstillede mål om median OS, OS-rate, relativ forskel på median OS, absolutte forskelle i alvorlige bivirkninger og relativ forskel alvorlige bivirkninger, så trækkes den kliniske merværdi ned fra stor til vigtig, fordi intervallet for den relative forskel i median OS er 0,02 for bredt (fra 0,49-0,87 og den øvre grænse er 0,85). Her kunne en mere pragmatisk tilgang og patientperspektivet måske med fordel have været mere tydeligt i vurderingen.

Vurdering af **evidensens kvalitet** synes også at være meget bundet af stringent at følge beskrivelsen i metodehåndbog og den meget generelle og overordnede systematik i GRADE-kriterierne. Med mindre man ønsker at vente 4-5 år med introduktion af ny behandling særligt på kræftområdet, så kan GRADE-kriterierne ikke stå alene i vurderingen af evidensens kvalitet. GRADE er et udmærket værktøj til en indledende afdækning af evidensen indenfor et terapeutisk område, men ikke for helt nye lægemidler, hvor der typisk alene findes et enkelt RCT i fase 3, hvis det overhovedet er tilfældet. For pembrolizumab findes et stort publiceret RTC, hvor den danske standard behandling indgår som sammenligning i en af de tre arme i studiet.

Medicinrådet har i processen for pembrolizumab efterspurgt data, som kun kan tilvejebringes ved at lave sub-analyse fra komplet datasæt. Et stort analyse arbejde har været igangsat internt i MSD, med henblik på at kunne levere de efterspurgte data med høj kvalitet. Dette har dog resulteret i, at den samlede evidens jf. GRADE-kriterierne nedjusteres til lav, da kvaliteten af subanalyser er lav, hvilket igen trækker ned i merværdi vurdering. Den reelle kvalitet af evidensen og den kliniske merværdig undervurderes derfor med stor sandsynlighed.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Anti PD-1
Administration/dosis	200 mg/kg IV hver tredje uge
EMA Indikation	<p>Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing therapy.</p> <p>Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who were previously treated with platinum-based chemotherapy.</p>
Godkendelsesdato	4. september 2017
Offentliggørelsesdato	5. september 2017
Dokumentnummer	4567
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe	Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg
Fagudvalgets sammensætning (bilag 1)	

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Pembrolizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2	6
3.3	Valg af effektmål.....	6
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	12
7	Bilag	14

Forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
95 % CI	95 % konfidensinterval
BSC	Best supportive care
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 Dimension
GFR	Glomerulær filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System
HR	Hazard ratio
OR	Odds ratio
ORR	Objektiv responsrate
PD-1	Programmed death-protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PS	Performancestatus
PR	Partielt respons
RR	Relativ risiko
SAE	Alvorlige bivirkninger
UC	Urotelialt karcinom

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med urotelialt karcinom (UC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab modtaget 26.07.2017.

2 Baggrund

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC) [1-3]. Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder [4].

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever, og 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % [1-3].

2.1 Nuværende behandling

Behandling af UC omfatter kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [2,3]. Metastatisk UC er som udgangspunkt inkurabelt.

Som 1. linjebehandling af lokalavanceret eller metastaserende UC tilbydes patienter i performancestatus (PS) 0-2 hovedsageligt platinbaseret kombinationskemoterapi [3]. Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <50-60 ml/min) tåler dog ikke behandling med cisplatin. Der findes ikke nogen valideret, effektiv standardkemoterapi til disse patienter. I Danmark har man valgt at anvende behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), der har vist effekt (RR 25-45 %), har en acceptabel bivirkningsprofil og i fravær af tilgængelige protokoller ofte vil kunne tilbydes patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min. Ydermere tilbydes ældre patienter ("biologisk alder" >75år) behandling med CaG eller alternativt monoterapi gemcitabin, mens patienter med GFR<30 ml/min i dag ikke vil få tilbudt nogen farmakologisk progressionshæmmende behandling [3].

Som 2. linjebehandling kan patienter med god PS (0-1) tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende (eller adjuverende) kombinationsbehandling, samt ved progression af metastatisk sygdom mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk re-induktion med platinbaseret kombinationskemoterapi [3].

Der foreligger ingen nuværende behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) vedrørende UC.

2.2 Pembrolizumab

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også *check-point inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb [5].

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons. Pembrolizumab blev godkendt af EMA 20. juli 2017 til:

1. behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin
2. patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi. Behandlingen administreres som 200 mg/kg intravenøs infusion hver tredje uge.

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til en række andre cancerformer såsom malignt melanom, ikke-småcellet lungekræft og Hodgkins lymfom.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi?*

Population

Kandidater til behandling med pembrolizumab i 1. linje er defineret som patienter, der ikke tåler cisplatin, dvs. patienter hvor cisplatinbaseret kemoterapi er kontraindiceret (svær nedsat nyrefunktion GFR <60 ml/min (målt med CrEDTA-clearance)), patienter med svær myelosuppression, blødende tumorer eller allergi overfor platinholdige lægemidler, patienter i for dårlig almen helbredstilstand (performancestatus 2) til at modtage platinbaseret kemoterapi samt patienter med svær neuropati [6]. Fagudvalget vil herunder også forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status. Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør ca. 200 patienter årligt.

Intervention

Pembrolizumab.

Komparator

For patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min vurderer fagudvalget, at den relevante komparator er:

- Carboplatin og gemcitabin (CaG).

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) vil komparator være:

- Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Effektmål

Jævnfør tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

1. *Hvad er den kliniske merværdi af pembrolizumab til patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi?*

Population

Kandidater til behandling med pembrolizumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør 80-100 patienter årligt.

Intervention

Pembrolizumab.

Fagudvalget vil herunder forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status.

Komparator

1. Vinflunin
2. Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Vinflunin er af fagudvalget valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis. Da ikke alle patienter tåler behandling med vinflunin, ønsker fagudvalget ydermere data for pembrolizumab sammenlignet med ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Effektmål

Jævnfør tabel 1.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1

Effekt mål*	Vigtighed	Kategori	Type	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Effekt					
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	1.linje	2 måneder eller 5 % ARR*	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	2 måneder eller 5 % ARR*	
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	10 % absolut forskel i responsrate	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	10 % absolut forskel i responsrate	
Responsvarighed	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	Median forskel på 2 måneder	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	Median forskel på 2 måneder	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	2 måneder eller 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	2 måneder eller 5 % ARR	
Bivirkninger					
Alvorlige bivirkninger (Grad 3-4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	5 % ARR	
Livskvalitet f.eks. EORTC-QLQC-30#	Vigtig	Livskvalitet	1.linje	5 point	Fagudvalgets vurdering, [12]
			2.linje	5 point	

*ARR: Absolut risikoreduktion; # European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality-of-Life Questionnaire-Core-30

Tidshorisont

For alle effektmål både intervention og komparator ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af pembrolizumab baseres på en tidshorisont på minimum 12 mdr. Der ønskes en beregning af effekt ved 12 mdr. og studiets afslutning, hvis data er tilgængelige for andre tidspunkter (f. eks. 6 mdr., 9 mdr. eller 18 mdr.), ønskes disse også rapporteret.

3.3.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at 2 mdr. er den mindste klinisk relevante forskel i 1. og 2. linjebehandling. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 %, 12 mdr. efter behandlingsstart som klinisk relevant for hhv. 1. og 2. linjebehandling.

Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad 3-4 bivirkninger er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [7]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % i 1. og 2. linjebehandling. Der ønskes en udspecificering af alle SAE og frekvens heraf i hhv. komparator og interventionsgruppe.

3.3.2 Vigtige effektmål

Objektiv responsrate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. For nogle patienter vil ORR (f.eks. ved såkaldte non-target læsioner) ikke kunne evalueres, hvorfor fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate på 10 % er et patientrelevant effektmål for 1. og 2. linjebehandling, når 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 (Duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [8]. DOR er relateret til ORR, og for at sikre overensstemmelse mellem effektmålene vurderer fagudvalget DOR som et vigtigt effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel i 1. og 2. linjebehandling er en 2 mdrs. median forskel i responsvarighed mellem grupperne.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. Studier af andre immunonkologiske behandlinger indikerer, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse for denne behandlingsmodalitet [9]. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 mdr. i 1. og 2. linjebehandling. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 %, 12 mdr. efter behandlingsstart, som klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for UC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10] eller EQ-5D (EuroQoL- 5 Dimension) [11]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ C-30). EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er >20 point [12].

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [11]. EQ-5D består af fem domæneudsagn, der dækker bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. De fem domæneudsagn kan omsættes til en samlet score fra 0 til 1, hvor 1 angiver den "bedst tænkelige tilstand", og 0 angiver tilstanden "død" [13].

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et vigtigt effektmål. 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 derfor, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100 pointskala er en ændring på 5 point i både 1. og 2. linjebehandling.

3.3.3 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. 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 ikke-alvorlige bivirkninger er mindre vigtigt ift. vurdering af den kliniske merværdi, og vil derfor ikke lægge vægt på disse i vurderingen.

Patientbelastning

Med patientbelastning mener fagudvalget den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde til behandling. Der kan potentielt være betydningsfuld forskel i behandlingsfrekvensen mellem forskellige behandlinger, hvilket kan påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget finder derfor, at patientbelastning af betydning vil indgå i måling af livskvalitet, hvorfor effektmålet er mindre vigtigt ved vurdering af den kliniske merværdi.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Ansøger skal søge efter prospektive interventionsstudier i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

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

Søgetermer

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

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

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Keytruda, pembrolizumab	Urothelial carcinoma, bladder cancer, bladder neoplasms, Upper tract urothelial carcinoma
Carboplatin, gemcitabin, vinflunin, best supportive care	

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 abstract-niveau dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier inkluderes, der opfylder de PICO's, som er specificeret i protokollen. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres via 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 og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. 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-ålvorlige 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 subgruppe analyser 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.

Ad 1. linje: Ifølge den foreløbige ansøgning foreligger der ikke publicerede data for 1. linjebehandling med pembrolizumab fra randomiserede studier med en relevant komparator, som muliggør direkte eller indirekte statistiske sammenligninger. Derfor vurderes det, foreløbigt, ikke relevant at foretage statistiske sammenligninger (direkte eller indirekte).

Ad 2. linje: Ifølge den foreløbige ansøgning foreligger der et nyere RCT, hvor 270 patienter blev randomiseret til pembrolizumab, og 272 patienter blev randomiseret til en kontrolgruppe, som modtog behandlerens valg af kemoterapi (vinflunin, paclitaxel eller docetaxel). Kun vinflunin er relevant ift. dansk praksis. Medicinrådet beder derfor ansøger om, at der i den endelige ansøgning foretages en sammenligning for alle relevante effektmål af pembrolizumab med den subgruppe af patienter, som blev behandlet med vinflunin. Herunder angivelse af både baselinedata og resultater for subgruppen, der blev behandlet med vinflunin. Ydermere ønskes information om, hvorledes de 87 patienter, som fik vinflunin, er fordelt på de enkelte behandlingscentre. Hvis patienter, som fik vinflunin, er ulige fordelt mellem behandlingscentrene, ønskes en redegørelse for hvilken betydning, det vil have for sammenligningen med pembrolizumab. Hvis behandlingen med vinflunin udelukkende er allokeret til enkelte centre, ønskes en specifik sammenligning fra selvsamme centre mellem de patienter, som fik pembrolizumab, og de som fik vinflunin.

Såfremt det ikke er muligt, at ekstrahere data for denne subgruppe, bedes ansøger i stedet foretage en narrativ analyse (efter principperne beskrevet ovenfor). Sammenligning af pembrolizumab med BSC skal ligeledes beskrives narrativt.

6 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekræft. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>. Opdateret: Juni 2014.
2. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) Kliniske retningslinjer for uroteliale tumorer i øvre urinveje. <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>. Opdateret juni 2017.
3. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: Juni 2017.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: Juli 2016.
5. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. Pharma. 2015; 30-2.
6. Balar AV, Catellano DE, O'Donnell, Grivas P et al. Pembrolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer: Results from the total KEYNOTE-052 study population. J Clin Oncol 2017 35:6_suppl, 284-284.
7. EORTC. Cancer Therapy Evaluation Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (CTAE). 2006. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>.
8. 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.

9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33 :1889–94.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:365–76.
11. Brooks R, Rabin R, de Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003.
12. Osoba et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998; 1:139-144.
13. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health* 2009 Jul;37(5):459-66.

7 Bilag

Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Professor	Jørgen Bjerggaard Jensen	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, ph.d.	Andreas Carus	Region Nordjylland og Dansk selskab for klinisk onkologi (DSKO)
Overlæge	Peter Bue	Region Midtjylland
	Afventer udpegning	Region Syddanmark
Ledende overlæge	Lisa Sengeløv	Region Hovedstaden
Overlæge	Nessn Htun Majeed Azawi	Region Sjælland
Afdelingslæge, ph.d.	Kirstine Moll Harboe	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Farmaceut	Michael Green Lauridsen	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Patient		Danske Patienter
Patient		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i> Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Tlf: 20 85 73 49 Anne Sofie Gram Mail: asg@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 34 42</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i> Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 24 90</p>	