

# 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 yderligere 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

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Type	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
<b>Effekt</b>					
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	
<b>Bivirkninger</b>					
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- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og 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: <a href="mailto:dgl@medicinraadet.dk">dgl@medicinraadet.dk</a> Tlf: 20 85 73 49 Anne Sofie Gram Mail: <a href="mailto:asg@medicinraadet.dk">asg@medicinraadet.dk</a> 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: <a href="mailto:ili@medicinraadet.dk">ili@medicinraadet.dk</a> Tlf: 21 34 24 90</p>	