

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning for blære- og urotelialkræft

Terapiområde	Blære- og urotelialkræft
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14819
Versionsnummer	1.0
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 12	

## Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Urotelialt karcinom.....	4
2.2	Behandling af urotelialt karcinom .....	4
3	Kliniske spørgsmål .....	5
3.1	Er der klinisk betydende forskelle mellem atezolizumab og pembrolizumab til behandling af UC i 1. linje? .....	5
3.2	Er der klinisk betydende forskelle mellem atezolizumab, nivolumab og pembrolizumab til behandling af UC i 2.linje? .....	6
3.3	Er der klinisk betydende effekt ved at skifte til CaG eller vinflunin hos patienter, der progredierer under eller efter immunterapi?.....	6
3.4	Valg af effektmål.....	6
4	Øvrige forhold.....	9
5	Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....	10
5.1	Søgning efter kliniske retningslinjer .....	10
5.2	Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	11
6	Kvalitetsvurdering.....	11
7	Databehandling og analyse .....	12
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	13
9	Referencer .....	14

## Forkortelser

ARR:	Absolut risiko reduktion
95 % CI:	95 % konfidensinterval
CaG:	Kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin
DOR:	<i>Duration of response</i> (Responsvarighed)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske lægemiddelagentur)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (Redskab til vurdering af livskvalitet)
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> (Den amerikanske føderale fødevarer- og lægemiddelmyndighed)
GFR:	Glomerulær filtrationsrate
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (System til vurdering af evidens)
HR:	Hazard ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	<i>Overall survival</i> (Samlet overlevelse)
OS-rate:	<i>Overall survival rate</i> (Overlevelseseffekt)
PD-1:	<i>Programmed death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death ligand 1</i>
PS:	<i>Performance status</i> (metode til at vurdere og angive en patients generelle helbredsstatus)
PFS:	<i>Progression free survival</i> (Progressionsfri overlevelse)
PICO:	Population, Intervention, Comparator (komparator) og Outcome (effekt mål)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomiseret kontrolleret studie)
RR:	Relativ risiko
UC:	<i>Urothelial carcinoma</i> (Urotelialt karcinom. Forkortelsen bruges i denne rapport som synonym for lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom)

# 1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Formålet med denne fælles regionale behandlingsvejledning er at opnå konsensus på tværs af sygehuse og regioner om anvendelsen af lægemidler til behandling af lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende uroteliale karcinomer (UC). Herunder har behandlingsvejledningen til formål at:

- undersøge, om der er klinisk betydende forskelle ift. effekt og sikkerhed mellem de lægemidler (PD-1/PD-L1-hæmmere), der anvendes til behandling af UC, Ingen af de omfattede lægemidler er undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min), og behandlingsvejledningen vil derfor ikke omfatte denne patientgruppe.

Nedenstående kliniske spørgsmål angiver de primære problemstillinger, som ønskes afdækket i denne behandlingsvejledning. Til hvert klinisk spørgsmål knytter sig en definition af PICO dvs. patientgruppen, interventionerne, alternativet til interventionerne (komparator) samt de effektmål (outcomes), som lægemidlernes virkning skal vurderes på.

## 2 Baggrund

### 2.1 Uroteliale karcinomer

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 uroteliale karcinomer (UC) [1–3]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd versus kvinder [1,2,4]. 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 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. Metastatisk UC er som udgangspunkt inoperabelt [4,2].

### 2.2 Behandling af uroteliale karcinomer

Behandling af UC har hidtil omfattet kirurgi, strålebehandling og kemoterapi alene eller i kombination.

I 1. linjebehandling har patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk UC i performancestatus (PS) 0-2 hidtil fået tilbudt platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin) i kombination med gemcitabin [3]. Ved svigt af platinbaseret kemoterapi (1. linjebehandling) får patienter med god PS (0-1) tilbudt 2. linjebehandling med vinflunin [2,4].

Medicinerådet har den 13. december 2017 anbefalet to nye PD-1-hæmmere (pembrolizumab og nivolumab) som mulig standardbehandling til UC, idet man har vurderet, at begge lægemidler har en klinisk merværdi ift. hhv. 1. linjebehandling med carboplatin + gemcitabin (CaG) og 2. linjebehandling med vinflunin, som man hidtil har anvendt [5,6]. Et tredje stof (atezolizumab) er aktuelt under vurdering i Medicinerådet. Der er derfor behov for at udarbejde en behandlingsvejledning, hvor de nye lægemidler indplaceres ift. hinanden.

Medicinerådet har allerede vurderet, at de nye PD-1-hæmmere har en større klinisk merværdi end de eksisterende behandlingsalternativer (CaG og vinflunin), hvorfor man må forvente, at de nye lægemidler fremadrettet vil erstatte de ældre alternativer. Derfor vil en sammenligning med CaG og vinflunin ikke indgå i denne systematiske vurdering af lægemidlernes effekt og bivirkninger.

Med indførelsen af immunterapi som mulig standardbehandling i både 1. og 2. linje opstår spørgsmålet om, hvad man gør, såfremt patienten progredierer efter immunterapi. Fagudvalget finder det nærliggende at forsøge skift til behandling med CaG eller vinflunin, men det er endnu uvist, hvilken effekt man kan forvente hos patienter, som tidligere har været i immunterapi. Til gengæld finder fagudvalget ikke, at der er rationale for at skifte imellem PD-1/PD-L1-hæmmerne.

De nye lægemidler, PD-1/PD-L1-hæmmere, forhindrer, at tumorcellerne binder sig til *programmed cell death ligand 1*, PD-L1-receptoren, som findes på immunforsvarets celler [7]. Ud fra virkningsmekanismen vil man derfor umiddelbart forvente at se en sammenhæng imellem PD-L1-ekspression og lægemidlernes effekt, hvilket også til en vis grad er set i kliniske studier af patienter med lungekræft og malignt melanom [8,9]. De kliniske studier inden for blærekræft viser derimod ikke nogen entydig sammenhæng mellem PD-L1-ekspressionen og lægemidlernes effekt [10–14].

De immunhistokemiske assays, som anvendes til at måle PD-L1-ekspression for de enkelte lægemidler, er forskellige, og i studierne anvendes forskellige cut-off for PD-L1-ekspression. Lægemidlerne kan derfor ikke umiddelbart sammenlignes for subpopulationerne med hhv. positiv og negativ PD-L1-ekspression.

Medicinrådet har også anbefalet nivolumab og pembrolizumab [5,6] som mulige standardbehandlinger til patienter med UC med negativ PD-L1-ekspression, og spørgsmålet om lægemidlernes effekt ift. PD-L1-ekspression indgår derfor ikke i denne behandlingsvejledning. Fagudvalget vil dog i behandlingsvejledningen forholde sig til, hvorvidt der fremadrettet bør laves ensartet registrering af data for PD-L1-status for patienter med UC med henblik på at sikre en effektiv patientsektion på længere sigt. Der er ikke tidligere udarbejdet en behandlingsvejledning i RADS' eller Medicinrådets regi.

### 3 Kliniske spørgsmål

#### 3.1 Er der klinisk betydningsfulde forskelle mellem atezolizumab og pembrolizumab til behandling af UC i 1. linje?

##### *Population*

Patienter, der er uegnede til behandling med cisplatin, dvs. patienter med moderat nedsat nyrefunktion GFR 30-50 ml/min (målt med CrEDTA-clearance), myelosuppression, allergi overfor platinholdige lægemidler, svær neuropati, dårlig almen helbredstilstand (performancestatus 2) eller biologisk alder > 75år [2].

##### *Interventioner*

Atezolizumab  
Pembrolizumab

##### *Komparator*

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

##### *Effektmål*

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

### 3.2 Er der klinisk betydende forskelle mellem atezolizumab, nivolumab og pembrolizumab til behandling af UC i 2.linje?

#### *Population*

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 afslutning af neoadjuverende kombinationskemoterapi.

#### *Interventioner*

Atezolizumab  
Nivolumab  
Pembrolizumab

#### *Komparator*

Indbyrdes sammenligning af interventionerne.

#### *Effektmål*

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

### 3.3 Er der klinisk betydende effekt ved at skifte til CaG eller vinflunin hos patienter, der progredierer under eller efter immunterapi?

#### *Population*

Patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der progredierer under eller efter immunterapi i 1. eller 2.linjebehandling.

#### *Interventioner*

CaG  
  
Vinflunin

#### *Komparator*

"Best supportive care"

### 3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål vurderes både absolutte og relative værdier.

Tabel 1

Effekt mål*	Vigtighed	Type	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
<b>Effekt</b>				
Overlevelse (OS)	Kritisk	1. linje	2 måneder eller 5 % ARR*	Fagudvalgets vurdering
		2. linje	2 måneder eller 5 % ARR*	
		Progression efter immunterapi	2 måneder eller 5 % ARR*	
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	1. linje	10 % absolut forskel i responsrate	Fagudvalgets vurdering
		2. linje	10 % absolut forskel i responsrate	
<b>Bivirkninger</b>				
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Kritisk	1. linje	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
		2. linje	5 % ARR	
		Progression efter immunterapi	5 % ARR	
Immunrelaterede bivirkninger (uanset grad)	Vigtig	1. linje	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
		2. linje	5 % ARR	
<b>Livskvalitet</b>				
f.eks. EORTC-QLQC-30*	Vigtig	1. linje	5 point	Fagudvalgets vurdering, [10]
		2. linje	5 point	
		Progression efter immunterapi	5 point	

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

### *Tidshorisont*

For alle effektmål ønskes sammenligning af data med længst mulig opfølgningstid.

## 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. 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.

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

Forekomst af grad 3-4 bivirkninger er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet. Bivirkninger er et vigtigt mål for, hvordan lægemidlet tolereres, og hvilken uønsket virkning af både mild og alvorlig karakter patienter kan risikere at opleve i forbindelse med behandling. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %. Der vil desuden være en narrativ beskrivelse med udspecificering af de hyppigst rapporterede grad 3-4 bivirkninger for de enkelte lægemidler. Frekvensen af grad 5 bivirkninger angives separat.

## Vigtige effektmål

### *Immunrelaterede bivirkninger*

PD-1/L1-hæmmerne har generelt færre bivirkninger end hidtil anvendte alternativer. Bekymringer ift. sikkerhed går, qua lægemidlerne virkningsmekanisme, primært på risikoen for immunrelaterede bivirkninger. Fagudvalget anser derfor immunrelaterede bivirkninger som et vigtigt effektmål og vil forholde sig til de hyppigste immunrelaterede bivirkninger uanset grad. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % i 1. og 2. linjebehandling.

### *Objektiv responsrate (ORR)*

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons [15]. 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 klinisk relevant for 1. og 2. linjebehandling. For patienter, som er progredieret efter immunterapi, er effektmålet mindre 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) [16] eller EQ-5D (EuroQol- 5 Dimension) [17].

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 [18].

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [12]. 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".

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.

## Mindre vigtige effektmål

### *Responsvarighed (Duration of response, DOR)*

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons til progression [15]. DOR er relateret til ORR og reflekterer derfor kun effekten hos den mindre gruppe af patienter, som responderer på behandling. Fagudvalget vurderer derfor DOR som et mindre vigtigt effektmål.

### *Progressionsfri overlevelse (PFS)*

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression [15]. 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. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et mindre vigtigt effektmål.

### *Andre bivirkninger af mulig betydning for patienten*

Hypigste bivirkninger (alle grader) af pembrolizumab var i Keynote 045 [14]: kløe (20 %), træthed (14 %), kvalme (11 %) og diarre (9 %). Tilsvarende bivirkningsprofil ses for nivolumab [13] (kløe (9 %), træthed (17 %), kvalme (7 %) og diarre (9 %)). Bivirkninger af mildere karakter anses som administrerbare (grad 1-2) og anses derfor ikke som kritiske eller vigtige, hvorfor de ikke vil indgå i vurderingen.

## 4 Øvrige forhold

Fagudvalget udarbejder, som udgangspunkt, anbefalinger for start af behandling, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget tager stilling til dosis, herunder hvorvidt fast dosis af de biologiske lægemidler er klinisk hensigtsmæssig (se oversigtstabel nedenfor). Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets behandlingserfaring.

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. En betydningsfuld forskel i behandlingsfrekvensen mellem forskellige behandlinger må også antages at slå igennem på målinger af patientens livskvalitet.

Lægemiddel	Administration og dosis	Vægt for gennemsnitspatient patient*
Atezolizumab	1200 mg iv hver tredje uge	75,6 kg
Nivolumab	3 mg/kg iv hver anden uge	75,6 kg
Pembrolizumab	2 mg/kg iv hver tredje uge	75,6 kg

\*Vægttestimatet er baseret på estimat brugt i beregning af vægtjusterede doser fra Amgros [19].

## 5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

### 5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Der søges efter guidelines på engelsk og nordiske sprog. Der søges i:

- National Guidelines Clearinghouse (USA)
- Guidelines International Network
- NICE (Storbritannien)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Skotland)
- IQWiG (Tyskland)
- EUNetHTA
- Statens Bedredning för Medicinsk och Social Utvärdering (Sverige)
- Helsedirektoratet (Norge)
- Kunnskapscenteret/FHI - Folkehelseinstituttet (Norge)
- Cochrane library HTA.

Hvis der findes kliniske retningslinjer, som ud fra Medicinrådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt (se afsnit 5), indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benyttes denne/disse. Søgningen efter relevante guidelines afgrænses til inklusion af litteratur fra januar 2016 og frem. Atezolizumab fik markedsføringsgodkendelse af FDA som det første af de 3 nye lægemidler i maj 2016, og det kan derfor ikke forventes, at der foreligger en syntetisering af data i form af retningslinjer før dette tidspunkt.

## 5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	(x)	
Primærartikler		x		x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Søgestrengen kan ses i bilag 1. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings (MeSH)), inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

### Udvælgelse af litteratur

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden de fundne kliniske retningslinjer og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Hvis der forefindes kliniske retningslinjer, der kan inkluderes, opdateres litteratursøgningen efter primærartikler fra den dato, hvor søgningen er udført i retningslinjen. Der vil i så fald ikke blive søgt yderligere efter systematiske oversigtsartikler. Hvis ikke der findes retningslinjer, der er metodemæssigt forsvarlige, søges der efter oversigts- og primærartikler som angivet i tabellen under punkt 4.2. Der søges i så fald med en tidsbegrænsning på 5 år for at sikre inklusion af relevante studier.

To personer fra sekretariatet screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. Alle studier, som vurderes at være relevante af mindst én person, vil blive læst i deres helhed. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes. Ved uoverensstemmelse afgør en tredjepart, om studiet skal inkluderes.

## 6 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

## 7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer.

Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevante data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT) og per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (som for eksempel OS), hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen, som er defineret af fagudvalget. 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 risikoreduktion (ARR) =  $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$  %-point). For OS skal der laves en sensitivitetanalyse, hvor den absolutte forskel er basis for den statistiske analyse.

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 syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af Buchers metode) [20].

For kontinuerlige effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, skal eventuelle metaanalyser baseres på Standardized Mean Difference (SMD). Den estimerede SMD skal omregnes til den fortrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelse i de inkluderede studier.

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede eksperimentelle studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### *Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft*

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Jørgen Bjerggaard Jensen Professor	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Urologisk Selskab
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Andreas Carus Overlæge, ph.d.	Region Nordjylland og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)
Peter Bue Overlæge	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Lisa Sengeløv Ledende overlæge	Region Hovedstaden
Nessn Htum Majeed Azawi Overlæge	Region Sjælland
Kirstine Moll Harboe Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
2 patienter	Danske Patienter

### *Medicinrådets sekretariat*

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Dorte Glintborg, Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlige), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard Jensen (statistisk specialkonsulent) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## 9 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
2. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. 2016. [http://skejby.net/Webudgaven/Pdf/DaBlaCa\\_april\\_2016.pdf](http://skejby.net/Webudgaven/Pdf/DaBlaCa_april_2016.pdf)
3. Lægehåndbogen, Blærekræft. Tilgængelig fra: [www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/](http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/)
4. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.skejby.net/uut/uut\\_nov\\_2017.pdf](http://www.skejby.net/uut/uut_nov_2017.pdf)
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab som standardbehandling til uroteliale karcinomer. 2017. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/6469/anbefaling-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab som standardbehandling til uroteliale karcinomer. 2017. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/6467/anbefaling-10-nivolumab-blaerekraeft.pdf>
7. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. Pharma [internet]. 2015;30–2. Tilgængelig fra: [https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09\\_15\\_samlet.pdf](https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09_15_samlet.pdf)
8. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2007;6(2):196–211. Tilgængelig fra: <http://tlcr.amegroups.com/article/view/13072/10996>
9. Daud AI, Wolchok JD, Robert C, Hwu W-J, Weber JS, Ribas A, et al. Programmed Death-Ligand 1 Expression and Response to the Anti-Programmed Death 1 Antibody Pembrolizumab in Melanoma. J Clin Oncol. 2016;34(34):4102–9. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.2477>
10. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2017;6736(17):1–11. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361733297X>
11. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017;389(10064):67–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
12. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. 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. Lancet. 2016;387(10031):1909–20.

13. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):312–22. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517300657>
14. 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*. 2017;376(11):1015–26. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
15. 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(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
17. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQoL BIOMED Research Programme. 2003.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
19. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af pembrolizumab som standardbehandling til urotelialt karcinom. <http://www.medicinraadet.dk/media/6470/baggrund-for-anbefaling-10-pembrolizumab-blaerekraeft-bilag.pdf>
20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.