

Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft

*Til patienter, som er progressionsfri efter
platinbaseret kemoterapi*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	6. januar 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	102871
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Urotelialkræft.....	4
2.2	Avelumab	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Effektmål	9
3.3.1	Kritiske effektmål	9
3.3.2	Vigtige effektmål	10
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	16
8.	Behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Fagudvalg og kontakt.....	19
11.	Versionslog	20
12.	Bilag.....	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 6. januar 2021



1. Begreber og forkortelser

BSC:	<i>Best supportive care</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
PD-L1:	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
UC:	Urotelialkræft



2. Introduktion

2.1 Urotelialkræft

Urotelialkræft (UC), som dækker over kræft i blæren eller de øvre urinveje, rammer ca. 2.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf 3 ud af 4 er mænd [1]. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 73 år, og i alt lever ca. 14.000 patienter med UC i Danmark (opgjort ved udgangen af 2016) [2].

Ca. 500 årlige tilfælde er muskelinvasiv kræft i selve blæren. Heraf har ca. 20 % af patienterne metastaser på diagnosetidspunktet. Det svarer til ca. 100 nydiagnosticerede patienter om året [3]. Antallet af patienter med kræft i øvre urinveje udgør ca. 10 % af alle tilfælde af UC. Derved vil der, udover de 100 tilfælde af blærekræft, være ca. 10 tilfælde af metastatisk kræft i de øvre urinveje [4].

Dertil kommer patienter, som udvikler metastatisk sygdom efter tidligere kurativ intenderet behandling eller fra lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet.

Fagudvalget skønner derfor, at den samlede patientgruppe med fremskreden eller metastatisk UC er ca. 150 patienter om året. Heraf vil ca. 110 patienter (75 %) opnå sygdomskontrol (komplet respons + partiel respons + stabil sygdom) med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin) og kan således være mulige kandidater til en vedligeholdelsesbehandling.

Ubehandlet er den mediane overlevelse for metastatisk UC ca. 3-6 måneder [3]. Den mediane overlevelse for patienter egnede til kombinationskemoterapi er i internationale studier ca. 12-20 måneder (muligvis højt sat vurderet ud fra et igangværende dansk studie). Størstedelen af patienterne vil på et tidspunkt progrediere [5][6]. Derfor er der rationale for at indføre en vedligeholdelsesbehandling for denne patientgruppe.

2.2 Avelumab

Avelumab er et monoklonalt antistof, der binder til programmed death-ligand 1 (PD-L1), og derved hæmmer dets binding til programmed death-1 (PD-1)-receptoren. PD-1-receptoren er til stede på overfladen af immunceller, og aktivering af receptoren via PD-L1-binding medfører et negativt feedback respons, der hæmmer T-celle-medieret celledød [7]. PD-L1 er overudtrykt på mange tumorceller, hvilket beskytter dem fra immunsystemet. Ved at bryde PD-L1/PD-1-interaktionen i tumorceller kan avelumab modvirke denne beskyttelse [8].

Indikationen er 1. linje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft (UC), som er progressionsfri efter platinbaseret kemoterapi (i 1. linje).



Den anbefalede dosering ved UC fremgår endnu ikke af produktresuméet. Fagudvalget bemærker, at der i fase 3-studiet er givet en vægtjusteret dosis på 10 mg/kg [8]. Denne dosering gav sammenlignelig eksponering med en fast dosis på 800 mg i et farmakokinetisk studie [9] (se afsnit 7 vedr. andre overvejelser).

Avelumab er i forvejen godkendt til patienter med fremskreden nyrecellekarcinom og patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom. Ved de to indikationer anbefaler produktresuméet, at avelumab administreres som en intravenøs infusion af 800 mg over en time hver anden uge indtil sygdomsprogression [8].

2.3 Nuværende behandling

Lokalt fremskreden og metastatisk UC er oftest inoperabel, og behandlingen består i stedet af systemisk kemoterapi [3]. Højeste responsrater ses ved behandling med cisplatin [6].

En del af patienterne er dog uegnede til cisplatinbehandling pga. nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min), dårlig almen tilstand (performancestatus > 1), signifikant hjertesygdom, betydende høretab eller neuropati.

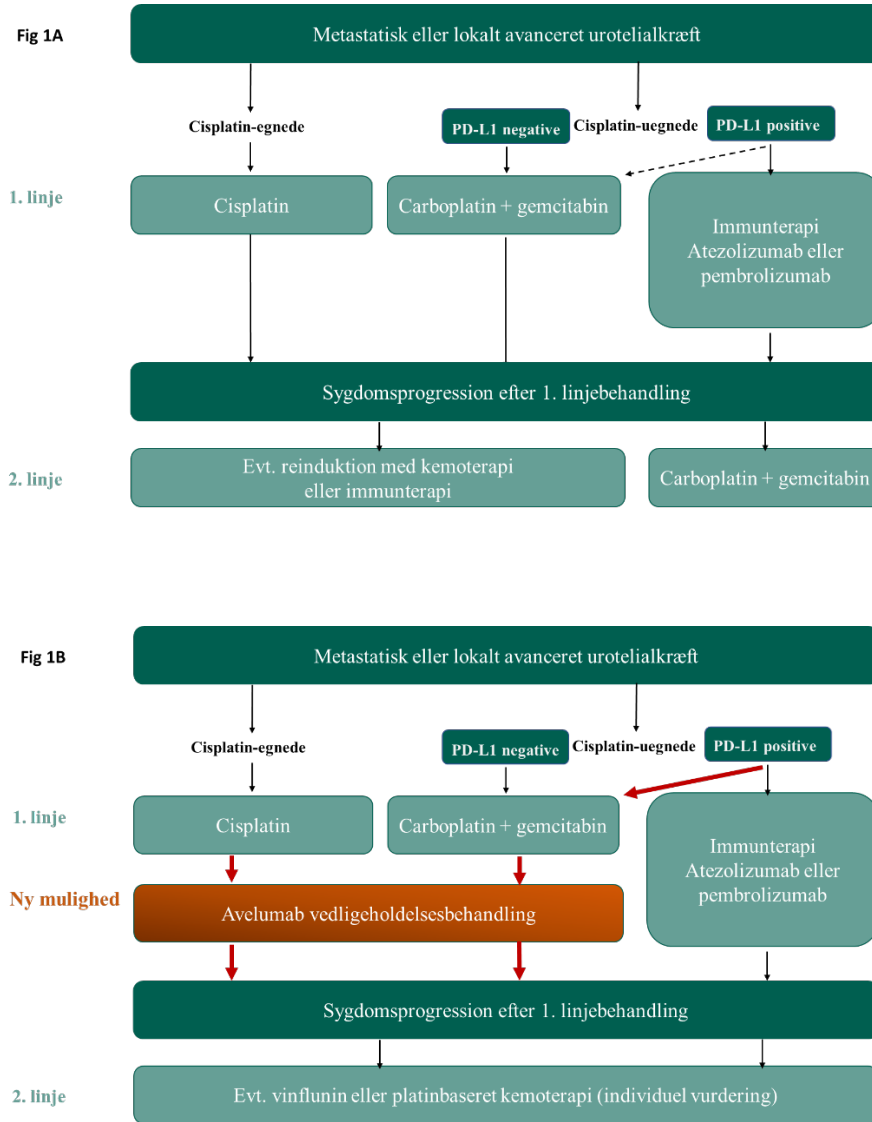
Cisplatin-uegnede patienter med negativ PD-L1-ekspression behandles med en kombination af carboplatin og gemcitabin [3]. Cisplatin-uegnede patienter med en positiv PD-L1-ekspression i tumoren kan som standardbehandling i stedet blive tilbudt behandling i 1. linje med atezolizumab (PD-L1 ≥ 5 %) [10] eller pembrolizumab (PD-L1 combined positive score ≥ 10 %) [11]. Valget mellem kemoterapi og immunterapi kan bl.a. afhænge af, hvordan patient og kliniker vægter forholdene mellem responsrate og bivirkninger, eller om patienten har kontraindikationer for immunterapi.

I øjeblikket tilbydes ikke vedligeholdelsesbehandling til patienter, der har responderet på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Patienter i god almen tilstand (performancestatus 0-1), som oplever tilbagefald efter 1. linjebehandling, bliver i dag tilbudt re-induktion med platinbaseret kemoterapi eller 2. linjebehandling med atezolizumab eller pembrolizumab.

Indførsel af vedligeholdelsesbehandling som ny behandlingsmodalitet påvirker mulighederne i de efterfølgende behandlingslinjer. F.eks. vil patienter, som progredierer trods vedligeholdelsesbehandling med avelumab, ikke have mulighed for at modtage immunterapi i 2. linje ved progression.



Det nuværende behandlingsforløb, samt hvorledes avelumab kan indtræde ved en eventuel anbefaling, er illustreret i figur 1.



Figur 1: A. Nuværende behandling. **B.** Mulig indplacering af avelumab.



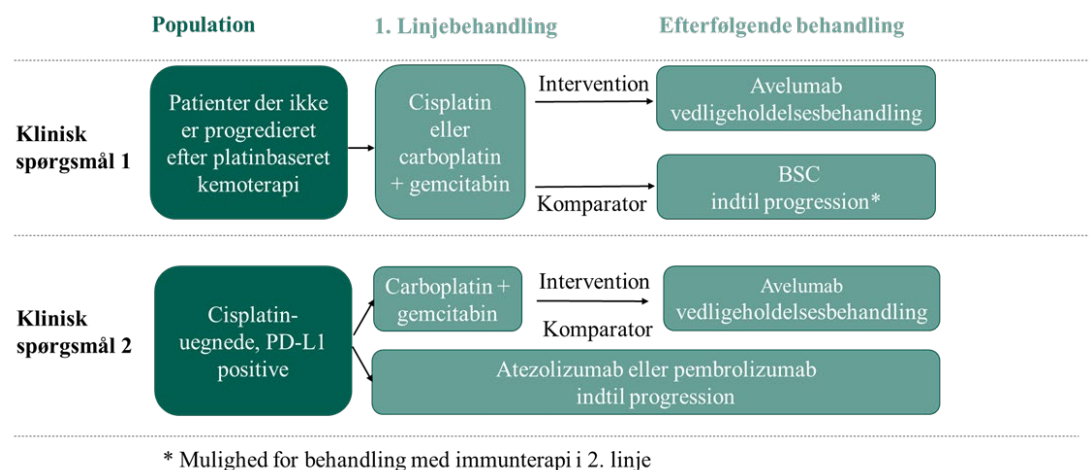
3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vores vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling, vi sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

I dansk praksis vil størstedelen af patienterne blive behandlet med 6 serier platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje efterfulgt af aktiv overvågning/best supportive care (BSC) indtil sygdomsprogression.

Cisplatin-uegnede patienter med positiv PD-L1-ekspression vil dog ofte få tilbudt immunterapi (atezolizumab, pembrolizumab) som standardbehandling i 1. linje indtil sygdomsprogression (se figur 1), forudsat at de tåler behandlingen.

Derfor opdeler fagudvalget vurderingen i to kliniske spørgsmål. Behandlingsforløbet for den population, der indgår i interventions- og komparatorarmene, er illustreret i figur 2.



Figur 2: Illustration af behandlingsforløbene for de to kliniske spørgsmål

Fagudvalget er opmærksomme på, at yderligere behandlingslinjer iværksat under studiet hos patienter, som oplever tilbagefald, vil kunne bidrage til både effekt og bivirkninger.



3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har avelumab som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med BSC (placebo) efter 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi?

Population

Fagudvalget vil vurdere effekt og bivirkninger for den samlede population af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje, og som ikke har oplevet sygdomsprogression herefter. Herudover vil fagudvalget specifikt vurdere effekten for overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) for subpopulationerne med henholdsvis positiv og negativ PD-L1-ekspression.

Intervention

Avelumab som vedligeholdelsesbehandling 800 mg, eller 10 mg/kg (maks. 800 mg), som intravenøs infusion hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Komparator

BSC (placebo).

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin sammenlignet med atezolizumab eller pembrolizumab som 1. linjebehandling?

Population

Cisplatin-uegnede, PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC.

Intervention

Avelumab som vedligeholdelsesbehandling, 800 mg, eller 10 mg/kg, som intravenøs infusion hver 2. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Komparator

Atezolizumab, 1200 mg hver 3. uge eller pembrolizumab, (2 mg/kg, maks. 200 mg hver 3. uge eller 4 mg/kg, maks. 400 mg hver 6. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Fagudvalget accepterer, at ansøger vælger at sammenligne med én af de to komparatorer, da begge er mulig standardbehandling. Ved valg af komparator skal



ansøger lægge vægt på, hvorvidt der er publicerede data for den specificerede subpopulation.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.3 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed	Median Andel døde patienter	3 måneder 5 %-point ved 12 mdr.
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtigt	Alvorligt symptom	Median Andel patienter, der dør	3 måneder 10 %-point ved 12 mdr.
Grad 3-4 uønskede hændelser	Vigtigt	Alvorlige bivirkninger	Andel patienter med mindst en uønsket hændelse	10 %-point ved 12 mdr.
Livskvalitet	Vigtigt	Livskvalitet	Gennemsnitlig forskel fra baseline	10 point (EORTC-QLQC-30) eller 0,1 point (EQ-5D) ved 12 mdr.

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. OS defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til død uanset årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate ved 12 måneder. De to mål supplerer hinanden. OS kan påvirkes af efterfølgende behandlingslinjer, hvorved eventuel re-induktion med platinbaseret kemoterapi eller immunterapi kan have betydning for effektmålet, særligt da der her er tale om en



vedligeholdelsesbehandling. OS repræsenterer dog stadig det klareste mål for langtidseffekten af en kræftbehandling, og det betragtes derfor som kritisk.

For patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk blærekræft er median OS normalt omkring 12 – 20 måneder efter start på cisplatin og 12-14 måneder med carboplatin [12][13][6]. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel for median OS på 3 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat for medianen, anser fagudvalget en absolut forskel på 5 %-point efter 12 måneder som klinisk relevant.

3.3.2 Vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) defineres som tiden fra randomisering eller behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria i Solid Tumors (RECIST)-kriterierne [16] eller til død.

PFS kan ikke anvendes som erstatning for OS, da korrelationen mellem PFS og OS er meget usikker. PFS kan til gengæld bidrage med et indtryk af den umiddelbare effekt af vedligeholdelsesbehandlingen, da PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS. PFS ved vedligeholdelsesbehandling afspejler desuden tiden til næste behandlingslinje. Fagudvalget vurderer, at godt halvdelen af de patienter, som er progredieret efter kemoterapi i 1. linje, ikke kan modtage en ny systemisk behandling i 2. linje, da deres generelle performancestatus kan være forværret.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at PFS er et vigtigt effektmål. For patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk blærekræft er median PFS normalt omkring 6-8 måneder efter start på cisplatin og lidt kortere med carboplatin [12][13][6].

Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut forskel for median PFS på 3 måneder mellem intervention og komparator er klinisk relevant. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat for medianen, anser fagudvalget en absolut forskel på 10 %-point efter 12 måneder som klinisk relevant.

Uønskede hændelser

Uønskede hændelser belyser de negative konsekvenser, patienterne kan opleve under behandling med lægemidlet, men er ikke nødvendigvis relateret til behandlingen. Forbedret OS med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling.

Fagudvalget bemærker, at de uønskede hændelser, der vil opstå under en vedligeholdelsesbehandling med immunterapi, i princippet er den samme type, som ellers senere ville opstå under 2. linjebehandling med immunterapi, når patienten er progredieret efter 1. linje. I praksis handler det således om, patienten vil få uønskede immunrelaterede hændelser nu eller senere.



Derfor vurderer fagudvalget, at uønskede hændelser er et vigtigt (og ikke kritisk) effektmål. Effektmålet vurderes samlet ud fra alle hændelser af grad 3-4 (CTC etc.) samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningerne.

Uønskede grad 3-4 hændelser

Grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [14]. Fagudvalget ønsker en opgørelse over andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger af grad 3 og/eller 4 efter 12 måneders opfølgningstid. Fagudvalget vurderer, at MKRF er 10 %-point. Herudover ønsker fagudvalget også at se grad 3-4 bivirkninger på tidspunktet for afslutning af studiet med avelumab.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

Fagudvalget ønsker en kvalitativ gennemgang af de konkrete bivirkninger forbundet med avelumab samt komparatorer med henblik på at vurdere bivirkningernes alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed. Ansøger bedes bidrage med bivirkningsdata fra både kliniske studier samt lægemidlernes produktresumé og CHMP evalueringsrapport (EPAR).

Livskvalitet

Livskvalitet for patienter med blærekræft kan måles med flere forskellige instrumenter. Fagudvalget ønsker at basere vurderingen på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [17] eller EQ-5D (EuroQol- 5 Dimension) [18]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på begge instrumenter, vil EORTC-QLQ C-30 blive prioriteret.

EORTC-QLQ C-30 er et kræftspecifikt redskab, som 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 et studie af 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 [19].

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [18]. 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" [20].

Hvis der ikke findes data for livskvalitet opgjort ved et af de to ovennævnte metoder, kan fagudvalget acceptere data fra et tredje livskvalitetsinstrument, såfremt ansøger kan begrunde relevansen heraf.



Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, så den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er en ændring på 10 point ud fra EORTC-QLQ C30 eller en ændring på 0,1 point ud fra EQ-5D.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Klinisk spørgsmål 1

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel, som indeholder en direkte sammenligning mellem avelumab vedligeholdelsesbehandling og placebo:

- AVELUMAB BLADDER 100 [21]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for avelumab.

Klinisk spørgsmål 2

Medicinrådet har ikke fundet fuldtekstartikler, der indeholder en direkte sammenligning mellem avelumab vedligeholdelsesbehandling og 1. linjebehandling med atezolizumab eller pembrolizumab hos patienter med positiv PD-L1-ekspression. Derfor skal ansøger søge efter artikler for de to mulige komparator til brug for en indirekte sammenligning. Søgestrengen fremgår af bilag 1.

Derudover skal ansøger konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, fx i form af et

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.



- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention to treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.



- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Særlige forhold i denne protokol

- Angiv også baselinekarakteristika for subgrupperne med hhv. positiv og negativ PD-L1-ekspression. Begrund hvis det ikke er muligt.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingens længde eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.



- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Vedligeholdelsesbehandling er en ny behandlingsmodalitet, som vil påvirke de efterfølgende behandlingslinjer, hvilket kan have betydning for de samlede behandlingsomkostninger. Patienter, der progredierer under avelumab vedligeholdelsesbehandling, vil f.eks. ikke kunne modtage immunterapi i 2. linje. Medicinrådet beder derfor ansøger om at belyse, hvordan indførelsen af vedligeholdelsesbehandling med avelumab i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlinger i efterfølgende behandlingslinjer, hvad angår type, varighed og forventet effekt.

Medicinrådet beder også ansøger belyse fordele og ulemper af vedligeholdelsesbehandlingen for patient og sygehus. Herunder betydningen af, at patienten skal møde ind på sygehuset hver 14. dag i op til flere år, i stedet for at vente med behandling til sygdommen progredierer. Den sundhedsøkonomiske analyse medregner tidsforbruget og andre omkostninger for både patient og sygehus, men medtager ikke de mere uhåndgribelige omkostninger såsom ubehag for patienten ved hyppigt at blive påmindet om sin sygdom mv. Generne for patienten vil muligvis slå igennem i målingen af livskvalitet, men spørgsmålet kan være præferencefølsomt. F.eks. kan nogle patienter foretrække vedligeholdelsesbehandling, mens andre vil foretrække *watchfull waiting* med mulighed for at få tilbudt immunterapi i 2. linje.

Herudover vil Medicinrådet bede ansøger om at belyse praktiske og økonomiske fordele og ulemper ved anvendelse af hhv. vægtjusteret og fast dosis. Herunder medicinspild.

8. Behandlingsvejledning

Fagudvalget forventer i 2021 at genoptage det tidligere arbejde med at udarbejde en behandlingsvejledning for urotelialkræft og vil i den forbindelse tage stilling til placeringen af avelumab i behandlingsvejledningen.



9. Referencer

1. Blærecancer-Database D. DaBlaCa-Data Årsrapport 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablaca_anonymiseret_2018.pdf
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
3. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
4. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje [internet]. 2017. Tilgængelig fra: http://www.skejby.net/uut/uut_nov_2017.pdf
5. Lattanzi M, Balar A V. Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Urothelial Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3).
6. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol* [internet]. 2020;10(February):167. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32154169>
7. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* [internet]. 2017;8(AUG):561. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878676>
8. European Medicines Agency. Bavencio - Summary og Product Characteristics [internet]. 2020. s. oktober. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf
9. Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, et al. Changing Body Weight–Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):588–96.
10. European Medicines Agency. Tecentriq - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
11. European Medicines Agency. Keytruda - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
12. Galsky MD, Krege S, Lin C-C, Hahn N, Ecke T, Moshier E, et al. Relationship between 6- and 9-month progression-free survival and overall survival in patients with metastatic urothelial cancer treated with first-line cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* [internet]. 2013;119(16):3020–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720197>
13. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547–57.
14. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common



- Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
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* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
 16. 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* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
 18. Brooks R, Rabin R, Charro F de, red. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective [internet]. 2003. Tilgængelig fra: <https://www.springer.com/gp/book/9781402012143#aboutBook>
 19. 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://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
 20. 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* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];37(5):459–66. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494809105287>
 21. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–30.



10. Fagudvalg og kontakt

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Andreas Carus <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Knud Fabrin <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Nordjylland
Erik Hansen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepidakas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden
Helle Hagen Sveigaard <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Stig Ejdrup Andersen <i>Overlæge, lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Juan Luis Vásques <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Børge Tamsmark <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
John Redlef <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	6. januar 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 2

Søgstreng til PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Transitional Cell[mh] OR Urologic Neoplasms[mh:noexp] OR Urinary Bladder Neoplasms[mh] OR Ureteral Neoplasms[mh] OR Urethral Neoplasms[mh]	Termer for indikation
2	bladder[tiab] OR urethra[tiab] OR urethral[tiab] OR ureter[tiab] OR ureteral[tiab] OR urinary[tiab] OR urothelial[tiab] OR transitional cell[tiab]	
3	cancer[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab]	
4	#1 OR (#2 AND #3)	
5	advanced[tiab] OR metasta*[tw] OR inoperable[tiab] OR "not operable"[tiab] OR unresectable[tiab] OR "not resectable"[tiab] OR non-resectable[tiab]	
6	avelumab[nm] OR avelumab[tiab] OR bavencio*[tiab] OR pembrolizumab[nm] OR pembrolizumab[tiab] OR keytruda*[tiab] OR atezolizumab[nm] OR atezolizumab[tiab] OR tecentriq*[tiab]	Termer for intervention og komparator(er)
7	#4 AND #5 AND #6	Kombination af indikation og lægemidler
8	(Animals[mh] NOT Humans[mh]) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Frasortering af irrelevante publikationstyper/dyrestudier
9	#7 NOT #8	
10	eng[la] AND hasabstract	Afgrænsning til engelsksproget litteratur og resultater med abstracts.
11	#9 AND #10	Endelig søgning



Søgestreng til CENTRAL via Cochrane Library

<https://www.cochranelibrary.com/advanced-search/search-manager>

#	Søgetermer	Kommentar
1	((urologic or bladder or urethra* or ureter* or urinary or urothelial or transitional next cell) near/3 (cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or tum*r*)):ti,ab,kw	Termer for indikation
2	(advanced or metasta* or inoperable or "not operable" or unresectable or "not resectable" or non-resectable):ti,ab,kw	Termer for intervention og komparator(er)
3	(avelumab or bavencio* or pembrolizumab or keytruda* or atezolizumab or tecentriq*):ti,ab,kw	Kombination af indikation og lægemidler
4	#1 and #2 and #3	Frasortering af irrelevante publikationstyper. Endelig søgning.
5	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	
6	("conference abstract" or review):pt or (meeting or congress):ti	
7	nct*:au	
8	#5 or #6 or #7	
9	#4 not #8	