

Medicinrådets protokol
for vurdering af
avelumab til behandling
af metastatisk
Merkelcellekarcinom
(mMCC)

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. juni 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. juni 2019
Dokumentnummer	51385
Versionsnummer	1.0

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 ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. juni 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Avelumab	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	15
11	Versionslog	16
12	Bilag	17

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Bavencio
Generisk navn	Avelumab
Firma	Merck & Pfizer
ATC-kode	L01XC31
Virkningsmekanisme	PD-L1-antagonist
Administration/dosis	Behandlingen administreres som 10 mg/kg legemsvægt intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge
EMA-indikation	Monoterapibehandling af voksne patienter med metastatisk Merkelcelle karcinom

2 Forkortelser

AJCC:	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CI:	Konfidensinterval
CTCAE:	<i>Common terminology criteria for adverse events</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment reports</i>
ESMO:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
MKRF:	mindste klinisk relevante forskel
MMC:	Merkelcellekarcinom
mMMC:	metastatisk Merkelcellekarcinom
OR:	<i>Odds ratio</i>
RECIST:	<i>Response evaluation criteria in solid tumors</i>
RR:	Relativ risiko

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af avelumab som mulig standardbehandling af patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom (mMCC). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 avelumab modtaget den 1. april 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af avelumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem avelumab og komparator af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

Merkelcellekarcinom (MCC) er en sjælden, aggressiv neuroendokrin hudtumor, hvor der ses en høj forekomst af lokalt tilbagefald, regional spredning og fjernmetastaser [1]. Det er stadig uvist, hvilken celle MCC udgår fra. Tidligere mente man, at den opstod i merkelceller, fordi man havde opdaget cytoplasmatiske granulae, som de der er i merkelceller, men det er aldrig blevet fastslået. Den nyeste forskning diskuterer bl.a. kutane stamceller og pro-/pre-B-celler, som mulige oprindelsesceller. Sygdommen kan således være vanskelig at diagnosticere, og der er mange differentialdiagnoser, herunder basocellulært karcinom, malignt melanom, lymfom og metastase fra småcellet karcinom fra en anden lokalisation end huden. I diagnostikken anvender man et panel af immunhistokemiske farvninger, bl.a. er CK20 vigtig, da den oftest er positiv i MCC i modsætning til non-kutane neuroendokrine tumorer, som oftest er negative. Stadietinddelingen af mMCC følger AJCC 8. udgave [2].

Udvikling af Merkelcellekarcinom er associeret med infektion med Merkelcelle polyomavirus (MCPyV) samt massiv sollyseksposering. Forekomsten af MCC er hyppigst i aldersgruppen over 60 år, patienter med immunsupprimerende behandling (inklusive organtransplanterede), tidligere malign sygdom og HIV-infektion [3] og findes typisk på kroppens sollyseksposerede områder [4]. Karcinomet udvikler sig typisk med hurtig vækst over to-tre måneder, hvor der klinisk ses en rødlig eller violet knude i huden.

MCPyV: ætiologien til MCC menes i dag at kunne være enten akkumulation af UV-inducerede mutationer (ved de såkaldte MCPyVnegative MCCer), eller MCPyV-kodet transformation af gener i de såkaldte MCPyV-positive MCCer. Omkring 80% af MCC tumorer er positive for MCPyV [5]. Betydningen af MCPyV for overlevelsen er uklar, idet resultaterne af forskellige studier ikke er entydige og MCPyV bruges på nuværende tidspunkt ikke som en prædiktiv markør [6,7].

PD-L1-ekspression: Tærskelværdien for PD-L1 positive tumorer er sat til $\geq 1\%$ af tumorcellerne i to studier udført med checkpoint hæmmere til mMCC med hhv. avelumab og pembrolizumab [6,7]. Begge studier viste ingen korrelation mellem PD-L1 ekspression og klinisk respons og på nuværende tidspunkt er PD-L1-ekspression ikke en prædiktiv markør.

Prognose

Merkelcellekarcinom metastaserer hyppigst til regionale lymfeknuder. Ved fjernmetastasing ses primært metastaser i hud, lunge, centralnervesystemet, knogler og lever. Metastatisk Merkelcellekarcinom (mMCC) har en høj dødelighed med en gennemsnitlig femårs overlevelseshastighed på 0-18 % [8,9]. Medianalder blandt patienter med mMCC i en tysk opgørelse var 67 år [10].

Uden medicinsk behandling dør patienterne ofte inden for 3 måneder pga. metastasering.

Incidens

En estimeret incidens for patienter med Merkelcellekarinom ligger i Danmark på 0,5 per 100.000, svarende til ca. 26 nye tilfælde pr. år [3]. Heraf har omkring 37 % regional metastasering på diagnosetidspunktet, mens 6-12 % diagnosticeres med primær fjernmetastasering. En tysk undersøgelse med 971 patienter viste, at 25 % udviklede mMCC, svarende til ca. 6-7 nye patienter i Danmark pr. år [10]. Dette estimat understøttes af en dansk opgørelse fra 1995-2006 [8].

4.1 Nuværende behandling

Kirurgi og strålebehandling er den primære behandling hos patienter med lokoregional Merkelcellekarinom. Ved behov for efterfølgende medicinsk behandling ved metastatisk sygdom har det frem til EMA-godkendelsen af avelumab i september 2017 været platinbaseret kemoterapi til udvalgte patienter.

Der eksisterer ikke nogen godkendt medicinsk antineoplastisk behandling til patienter med metastaserende Merkelcellekarinom. En række forskellige kemoterapiregimer, de fleste platinbaseret, har været anvendt, men der eksisterer kun retrospektive analyser med relativt få patienter. Alle viser pæne responsrater (55-69 %) men af meget kort varighed. En dansk klinisk retningslinje er under udarbejdelse. Nedenstående oversigt (tabel 1) baserer sig på to af de nyeste opgørelser.

Tabel 1. Kemoterapi-data

Reference	Effektparameter	Førstelinje	Andenlinje
Becker [10], førstelinje N: 32, andenlinje N: 34 Kemoterapi type: Paclitaxel: 34,5 % Liposomal doxorubicin/doxorubicin monoterapi): 31 %	Responsrate	46,4 %	8,8 %
	Duration of response, median	3,3 mdr.	1,9 mdr.
	PFS, median	4,5 mdr.	3,0 mdr.
	PFS rate ved 6 mdr.	17,9 %	3,4 %
	PFS rate ved 12 mdr.	0 %	0 %
	OS, median	NA	5,3 mdr.
	OS rate ved 6 mdr,	96,4 %	27,5 %
	OS rate ved 12 mdr.	28,6 %	0
Iyer [11], førstelinje N: 62, andenlinje N: 30 Kemoterapi, type: Etoposide: 69 % i kombination med enten carboplatin eller cisplatin	RR	55 %	23 %
	DOR. Median	2,9 mdr.	3,3 mdr (N: 7)
	PFS, median	3,1 mdr.	2,0 mdr.
	OS, median	9,5 mdr.	NA
	OS, median for både første- og andenlinjebehandlede patienter	13 mdr.	

Ved behandling med 1. linje-kemoterapi ligger responsraten på 46,4-55 %. Dog med en kortvarig effekt med en median PFS på 3,1-4,5 måneder, der ikke har resulteret i en forbedret samlet overlevelse. Den mediane overlevelse ligger på omkring 9,5 måneder [10,11].

Frekvensen af bivirkninger er høj, særligt blandt ældre og skrøbelige patienter, herunder hæmatologisk toksicitet og behandlingsrelaterede dødsfald, og dosisjustering kan foretages baseret på en klinisk vurdering. Effekten på overlevelse og livskvalitet er uklar pga. manglende klinisk randomiserede studier.

4.2 Avelumab

Avelumab er et monoklonalt IgG1-antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1 og PD-1 receptorer, hvorved T-cellernes immunrespons reetableres. Denne 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].

Avelumab fik betegnelsen ”orphan” i december 2015 til behandling af mMCC. Bavencio (avelumab) fik markedsføringstilladelse til førstelinje- samt andenlinjebehandling af voksne med mMCC den 21. september 2017. EMA-godkendelsen blev givet som ”conditional approval”, og der afventes endelige data for behandlingsnaive patienter i januar 2020, frem til da vurderer EMA data på avelumab til mMCC årligt.

Behandlingen administreres som 10 mg/kg legemsvægt intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge. Behandlingen bør fortsætte i henhold til anbefalet dosering indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisoptræning eller -reduktion anbefales ikke. Det kan være nødvendigt at udsætte eller afbryde behandlingen, baseret på individuel sikkerhed og tolerabilitet.

Patienterne skal præmedicineres med et antihistamin, og med paracetamol før de første 4 infusioner. Hvis den 4. infusion gennemføres uden en infusionsrelateret reaktion, skal præmedicin for efterfølgende doser administreres efter lægens skøn.

5 Kliniske spørgsmål

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

Jf. afsnit 4.2 har avelumab siden 2017 som det eneste lægemiddel haft indikation til behandling af mMCC i både første og anden linje. Jf. afsnit 4.1 (nuværende behandling) er effekten af behandling med tilgængelig kemoterapi i Danmark kortvarig uanset linje, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at potentialet for behandling med avelumab hovedsageligt ligger som 1. linjebehandling. Derfor opsættes kun ét klinisk spørgsmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken klinisk merværdi tilbyder avelumab sammenlignet med platinbaseret kombinationsterapi til voksne patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom, som er kandidater til førstelinjebehandling?

Population

Voksne patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom, som er behandlingsnaive.

Intervention

Avelumab 10 mg/kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion over 60 minutter hver anden uge.

Komparator

Platinbaseret kombinationsterapi (primært etoposid), jf. afsnit 4.1.

Effektmål

Tabel 1 i afsnit 5.4 opsummerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori. I forbindelse med justeringen af Medicinrådets metodehåndbog, som trådte i kraft pr. 1. januar 2019, vil absolutte effektforskelle fremover blive kategoriseret ud fra konfidensintervaller (tabel 3, side 29 i metodehåndbogen). Det er derfor nødvendigt at foretage en justering af den mindste klinisk relevante forskel. Den *retningsgivende* mindste klinisk relevante forskel er fremkommet på samme måde som under den gamle metode og afspejler den mindste forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant. Når lægemidlets værdi for det enkelte effektmål skal kategoriseres, vil grænsen for konfidensintervallet blive sammenholdt med den *justerede* mindste klinisk relevante forskel. Den justerede værdi vil være det halve af den retningsgivende værdi i de tilfælde, hvor et konfidensinterval forventes at være tilgængeligt. Rationalet for denne tilgang er at sikre, at alle værdier i konfidensintervallet ligger tættere på den *retningsgivende MKRF* end på 'ingen forskel' (absolut effektforskel på 0). Eller sagt på en anden måde – alle de sandsynlige værdier for effekten er tættere på en klinisk relevant effekt end på 'ingen effekt'.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimater og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål for behandling i førstelinje. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median OS i antal måneder	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			OS rate ved 12 måneder	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			OS rate ved 18 måneder	En forskel på ≥ 10 %-point	≥ 5 %-point
			Median progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder**	En forskel på ≥ 3 måneder	<i>Ikke relevant</i>
			PFS rate ved 6 måneder**	En forskel på ≥ 10 procentpoint	≥ 5 procentpoint
			PFS rate ved 12 måneder**	En forskel på ≥ 10 procentpoint	≥ 5 procentpoint
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter som oplever en eller flere uønskede hændelser grad 3-4	En forskel på ≥ 10 % point	≥ 5 %-point
			Gennemgang af bivirkningsprofil	Narrativ vurdering	<i>Ikke relevant</i>
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring over tid i EQ-5D	Forskel svarende til den validerede mindste klinisk relevante forskel for EQ-5D spørgeskemaet	Ændring svarende til halvdelen af de validerede MKRF
Respons	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har respons	En forskel på ≥ 10 %	≥ 5 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

** Hvis ansøger ikke kan levere data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) betragtes som guldstandard blandt effektmål i onkologiske studier. Overlevelse defineres som tiden fra behandlingsstart til død, uafhængig af årsag. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. De to mål supplerer hinanden. Median OS giver svar på, hvornår halvdelen af patientgruppen er død, men OS-raten ved 12 måneder giver et estimat for hvor mange, som er i live efter 12 måneder.

Fagudvalget vurderer OS som et kritisk effektmål for vurdering af avelumab. Den største af de retrospektive opgørelser, der findes med kemoterapi [11], viser en median OS på 13 måneder (opgørelse over både første- og andenlinjebehandlede). Udgangspunkt for vurdering af OS er en OS-rate ved 5 år hos kemobehandlede patienter med mMCC på 0-18 % [3]. Fagudvalget vurderer, at en forskel i OS-median på 3 måneder eller en forskel på 10 % i OS-rate ved 12 og 18 måneder mellem avelumab og komparator er klinisk relevant i forhold til at kunne vurdere, om der er betydende forskelle mellem behandlingerne. Baseret på erfaringer fra immunterapi ved behandling af malignt melanom understreger fagudvalget, at ved behandling med moderne immunterapi er det i højere grad OS-raterne efter 2-5 år end den mediane OS, der bedst karakteriserer de nye behandlingers effekt, idet det belyser en langtidseffekt hos en mindre del af patienterne.

Fagudvalget vil som udgangspunkt vurdere overlevelseshaster ved 12 og 18 måneder. Såfremt det ikke er muligt at opnå data ved 18 måneder, vil fagudvalget lave en vurdering baseret på overlevelseshaster efter længst mulig opfølgningstid.

Progressionsfri overlevelse (PFS): Hvis ansøger ikke kan levere data på OS, ønsker fagudvalget effektmålet opgjort på PFS. PFS er defineret som tiden fra behandlingsstart til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 [10] eller dødsfald.

Fagudvalget har sat den mindste klinisk relevante forskel for PFS med udgangspunkt i, at fagudvalget anser PFS som et surrogatmål for OS. Da fagudvalget ikke har kendskab til litteratur, der viser, hvorledes OS og PFS er korreleret, sætter fagudvalget de mindste klinisk relevante forskelle for PFS som ved OS, dog ved tidligere måletidspunkter. Usikkerheden om korrelationen vil give sig udtryk i en ændring af effektmålets vigtighed fra kritisk til vigtig.

Udgangspunkt for vurdering af PFS er en median PFS på 3,1 – 4,6 måneder hos patienter behandlet med kemoterapi i førstelinje [10,11] og en PFS-rate på 17,9 % efter 6 måneder og 0 % efter 12 måneder [10]. Baseret på dette finder fagudvalget, at en forskel på mindst 3 måneder i median PFS og en forskel på 10 %-point i PFS-rate ved 6 og 12 måneder mellem avelumab og kemoterapi er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Bivirkninger

Fagudvalget finder det relevant at belyse bivirkninger (adverse reactions (AR)) grad 3-4, da det belyser, hvordan avelumab tolereres sammenlignet med kemoterapi. Bivirkninger suppleres med en kvalitativ gennemgang.

Bivirkninger grad 3-4 (AR)

Det er fagudvalgets betragtning, at andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger grad 3-4 i henhold til National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [13], er relevant for vurderingen. Frekvens og gradering ved behandling med kemoterapi er meget dårligt belyst i litteraturen. Derudover rummer kemoterapien mulighed for at dosisjustere baseret på klinisk vurdering. Mindste klinisk relevante forskel sættes til 10 %-point mellem avelumab og komparator.

Kendte bivirkninger

Fagudvalget ønsker at gøre opmærksom på, at bivirkningstyperne for behandling med komparator og immunterapi er forskellige. Derfor ønsker fagudvalget som supplement til den kvantitative vurdering en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne (grad 3-4) forbundet med behandling med avelumab og kemoterapi med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget lægger særligt vægt på følgende kemoterapirelaterede bivirkninger: kvalme, opkastning, febril neutropeni, sepsis, neuropati, nefropati samt immunterapirelaterede bivirkninger, herunder reversibilitet af bivirkninger.

Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Livskvalitet

EQ-5D-spørgeskemaet er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (EuroQol Group). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste kliniske relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. [14]. Fagudvalget læner sig op ad denne definition og betragter en forskel på $\geq 0,08$ i EQ-5D index score og ≥ 7 point i EQ-5D visuel analog skala mellem avelumab og komparator som en klinisk relevant forskel.

Respons

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. ORR underinddeles i følgende kategorier, jf. RECIST v 1.1 [12]:

- Komplet respons (CR): Klinisk og billeddiagnostisk sygdomsfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsionernes størrelse sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og objektiv responsrate (ORR) defineres som komplet respons + partielt respons delt med det samlede patientantal.

Fagudvalget vurderer, at ORR er et vigtigt effektmål, da det er et udtryk for om tumorbyrden mindskes. En ændring i tumorbyrde kan anvendes i klinikken som et mål for sygdomskontrol, men fagudvalget forventer også, at tumorreduktion (både primær og metastaser) vil gavne de patienter, som oplever symptomer og gener på grund af deres sygdom.

Med udgangspunkt i, at responsraten ved førstelinje kemoterapibehandling af metastatisk Merkelcellecarcinom er på 46-55 % [10,11], vurderer fagudvalget, at en forskel på 10 %-point i andel af patienter, der oplever respons mellem behandling med avelumab og komparator, er klinisk relevant.

Fagudvalget er bekendt med fra fx modernærkekræft, at behandling med immunterapi kan medføre et længerevarende respons end fx behandling med kemoterapi hos en mindre del af patienterne. Derfor ønsker fagudvalget, i tillæg til andel af patienter, der opnår et respons, information om varigheden af respons for både avelumab og komparator i henhold til RECIST v 1.1 [12].

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor avelumab er sammenlignet direkte med komparator, jf. afsnit 5.1.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af avelumab og platinbaseret kombinationsterapi (primært etoposid).

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af avelumab og platinbaseret kombinationsterapi (primært etoposid). Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af avelumabs effekt og efter primærstudier af effekten af platinbaseret kombinationsterapi (primært etoposid). Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier: Studier med andre populationer end de valgte samt studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål, ekskluderes.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til 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 ikkealvorlige 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 risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes 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 pr. 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 syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke angivet andre overvejelser.

9 Referencer

1. Swann MH et al. Merkel cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2007;34:51–6.
2. Keohane SG, Proby CM, Newlands C, Motley RJ, Nasr I, Mohd Mustapa MF, et al. The new 8th edition of TNM staging and its implications for skin cancer: a review by the British Association of Dermatologists and the Royal College of Pathologists, U.K. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):824–8.
3. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril MF, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *Eur J Cancer.* 2017;71:53–69.
4. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The Etiology and Epidemiology of Merkel Cell Carcinoma. *Curr Probl Cancer.* 2010;34(1):14–37.
5. Kuwamoto S. Recent advances in the biology of Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2011;42(8):1063–77.
6. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D’Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–85.
7. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, Ragini R, Miller NJ, Annamalai L, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel cell carcinoma. 2016;374(26):2542–52.
8. Kaae J, Hansen A V., Biggar RJ, Boyd HA, Moore PS, Wohlfahrt J, et al. Merkel cell carcinoma: Incidence, mortality, and risk of other cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(11):793–801.
9. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC, et al. First Consensus Staging System for This Cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2011;63(5):751–61.
10. Becker JC, Lorenz E, Ugurel S, Eigentler TK, Kiecker F, Pföhler C, et al. Evaluation of real-world treatment outcomes in patients with distant metastatic Merkel cell carcinoma following second-line chemotherapy in Europe. *Oncotarget.* 2017;8(45):79731–41.
11. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med.* 2016;5(9):2294–301.
12. 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.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Marco Donia Klinisk lektor, afdelingslæge, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Fungerende formand 1. april-30. juni 2019 Lars Bastholt Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Syddanmark
Medlemmer	Udpeget af
Adam Andrzej Luczak Overlæge	Region Nordjylland
Trine Heide Øllegaard Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
<i>Kan ikke udpege, da regionen ikke har specialet</i>	Region Sjælland
Jakob Henriksen 1. reservelæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
<i>Kan ikke finde egnede kandidater, der ønsker at deltage i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Pernille Lassen Afdelingslæge, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Onkolog (DSKO)
Mathilde Skaarup Larsen Overlæge, ph.d.	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Lisbet Rosenkrantz Hölmich Klinisk forskningslektor, overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Plastik- og Rekonstruktionskirurgi (DSPR) og Dansk Melanom Gruppe (DMG)
Sanne Wiingreen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lene Ottesen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jette Østergaard Rathe (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Charlotte Wulff Johansen (fagudvalgs koordinator) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Tenna Bekker (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Jan Odgaard-Jensen (statistiker)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. juni 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag

Bilag 1

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Merkel Cell[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer, og som fritekst i titel og abstract
2	(merkel cell[tiab] OR merkel cells[tiab] OR merkle[tiab]) AND (cancer[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour[tiab] OR tumours[tiab])	
3	#1 OR #2	
4	Neoplasm Metastasis[mh]	
5	mMCC[tiab] OR metastatic[tiab] OR metastas*[tiab] OR advanced[tiab] OR aMCC[tiab]	
6	#4 OR #5	
7	#3 AND #6	
8	avelumab[nm] OR avelumab[tiab] OR bavencio*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance, og som fritekst i titel og abstract
9	Etoposide[mh] OR etoposide[tiab]	
10	Platinum Compounds[mh] or Cisplatin[mh] OR Organoplatinum Compounds[mh] or Carboplatin[mh]	
11	platin*[tiab] OR cisplatin[tiab] OR cis-platin[tiab] OR carboplatin[tiab]	
12	#9 AND (#10 OR #11)	
13	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[mh]	
14	chemotherapy[tiab] OR chemotherapeutic[tiab]	
15	#8 OR #12 OR #13 OR #14	Indikation og lægemidler kombineres
16	#7 AND #15	
17	case report[ti] OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR Systematic Review[pt]	
18	#16 NOT #17	Linje 18 = Endeligt resultat

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	((("merkel cell" OR "merkel cells" OR merkle) near/2 (cancer OR carcinoma* OR tumo*r*)):ti,ab,kw	Søgeord for indikationen. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase.
#2	(mMCC OR metastatic OR metastas* OR advanced OR aMCC):ti,ab,kw	
#3	#1 AND #2	
#4	(avelumab OR avelumab OR bavencio*):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritekst i titel og abstract, samt på indekserede termer fra Medline og Embase
#5	etoposide:ti,ab,kw	
#6	(platin* OR organoplatinum OR cisplatin OR carboplatin):ti,ab,kw	
#7	#5 AND #6	
#8	chemotherap*:ti,ab,kw	
#9	#4 OR #7 OR #8	
#10	#3 AND #9	Indikation og lægemidler kombineres
#11	("conference abstract" OR review):pt	Afgrænsning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov.
#12	NCT*:au	
#13	("clinicaltrials gov" OR trialsearch):so	
#14	#11 OR #12 OR #13	
#15	#10 NOT #14	Linje 15 = Endeligt resultat

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type