

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende pemigatinib til behandling af lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom



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	10. marts 2021
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	110057
-----------------------	--------

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



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Introduktion	4
2.1	Cholangiokarcinom	4
2.2	Pemigatinib	5
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4.	Litteratursøgning	10
5.	Den endelige ansøgning	11
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
8.	Relation til behandlingsvejledning	15
9.	Referencer	16
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
11.	Versionslog	20
12.	Bilag	21
	Bilag 1: Søgestrengene	21

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 10. marts 2021



1. Begreber og forkortelser

BSC:	<i>Best supportive care</i>
CCA:	Cholangiokarcinom (<i>cholangiocarcinoma</i>)
CrCl:	Kreatinin-clearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
eCCA:	Ekstrahepatisk cholangiokarcinom
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>
FGFR2:	<i>Fibroblast growth factor receptor 2</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>
iCCA:	Intrahepatisk cholangiokarcinom
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
PP:	<i>Per protocol</i>
PSC:	Primær skleroserende cholangitis
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TNM:	<i>Tumor, node, metastases</i>
ULN:	<i>Upper limit of normal</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Incyte, som ønsker, at Medicinrådet vurderer pemigatinib til patienter med lokalavanceret eller metastatisk cholangiokarcinom (CCA), som enten har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 20. november 2020.

2.1 Cholangiokarcinom

Cholangiokarcinom er den næsthyppest form for primær leverkræft efter hepatocellulært carcinom, med cirka 200 nye tilfælde i Danmark om året, og udgør omkring 3 % af alle gastrointestinale tumorer. Diagnosen er vanskelig at stille, og CCA er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at sygdommen ofte er dødelig, da diagnosen stilles sent. 1-års overlevelsen er ca. 50 %, og 5-års overlevelsen omkring 15 % [1]. Medianoverlevelsen for patienter, der modtager systemisk behandling, er under 1 år [2,3]. Det er svært at finde studier af medianoverlevelsen for patienter med CCA, der er kandidater til 2. linje behandling, men i et studie (publiceret i form af et abstract) af CCA og galdeblærekræft samlet var median OS i 2. linje 6,2 måneder [4].

Ved udgangen af 2016 havde 478 danske patienter CCA, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Patienter med CCA er oftest ældre (medianalderen er 71 år), og sygdommen er lidt hyppigere hos mænd end hos kvinder.

CCA opstår i slimhinden i galdevejene. Hyppigst uden for leveren (ekstrahepatisk CCA, eCCA), men kan også findes inde i leveren (intrahepatisk CCA, iCCA). For iCCA er incidens og mortalitet dog steget inden for de seneste år, mens det modsatte er tilfældet for eCCA [2,5]. En del af stigningen i iCCA skyldes sandsynligvis, at mange af de patienter, som tidligere blev diagnosticeret med ukendt primær tumor, nu bliver diagnosticeret med iCCA[6]. Ekstrahepatisk CCA opdeles yderligere i perihilar CCA (pCCA) og distal CCA (dCCA). På trods af at der findes en række veletablerede risikofaktorer for at udvikle CCA, hvoraf den mest betydende er primær skleroserende cholangitis (PSC) med eller uden samtidig inflammatorisk tarmsygdom, kan risikofaktorer forklare under 30 % af alle tilfælde, hvilket indikerer, at CCA oftest opstår sporadisk [3]. Andre mindre veletablerede risikofaktorer omfatter cirrose samt kronisk viral hepatitis B- eller C-infektion. Symptomer på CCA vil typisk være icterus (gulsot), kolestatisk hudkløe, træthed, væggtab og mavesmerter og kan bl.a. medføre risiko for cholangitis med behov for stentning af galdeveje, galdedræning [7].

TNM (tumor, node, metastases)-klassifikationen bruges til stadieinddeling og er specifik for hver undertype af CCA (iCCA, eCCA) [8]. Stadieinddelingen baseres på antallet af tumorer, vaskulær indvækst og lymfeknudemetastaser, mens tumorstørrelse ikke lader til at være afgørende for prognosen [3,5]. Dog er det eksisterende stadiesystem for iCCA utilstrækkeligt til at prædikere langsigtet prognose samt til at planlægge behandling [3].



2.2 Pemigatinib

Pemigatinib (handelsnavn: Pemazyre) er indikeret til 2. linje behandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk CCA med en *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2)-fusion eller andet rearrangement, som enten har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling. Pemigatinib er formuleret som en tablet og gives i en dosis af 13,5 mg én gang dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause. Denne cyklus gentages, indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Pemigatinib virker ved at blokere enzymer (proteinkinaser), som er del af de receptorer, der kaldes *fibroblast growth factor receptorer* (FGFR). Disse receptorer findes på ydersiden af kræftcellerne og er involveret i vækst og spredning af kræftcellerne. Pemigatinib virker ved at hæmme denne proces.

For at være kandidat til behandling med pemigatinib skal patienterne have en *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2)-fusion, hvilket næsten udelukkende ses hos patienter med intrahepatisk CCA [9]. Derudover indebærer inklusionskriterierne i registreringsstudiet, at patienterne skal have tilstrækkelig lever- og nyrefunktion samt en performance status (PS) fra 0-2 på Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-skalaen [9]. ECOG PS-skalaen har 6 niveauer fra 0-5, hvoraf 0 er det bedste, og 5 det værste [10].

Tilstrækkelig leverfunktion defineres som total bilirubin $< 1,5 \times$ øvre grænse for normalen (upper limit of normal) eller $< 2,5 \times$ øvre grænse for normalen hos patienter med metastatisk sygdom involverende leveren; aminotransferase $\leq 2,5 \times$ øvre grænse for normalen. Tilstrækkelig nyrefunktion defineres som kreatinin-clearance (CrCl) > 30 mL/min. Pemigatinib anslås at kunne tilbydes til 3-8 patienter om året i Danmark.

I registreringsstudiet anvendes en test for FGFR2-fusion kaldet FoundationOne. Denne test skelner mellem FGFR fusion, rearrangement og andre forandringer. Testen er ikke standard i Danmark, men udføres på alle de patienter der indgår i eksperimentel behandling med tocolizumab, hvilket tilbydes alle patienter med god PS samt god nyre- og leverfunktion. Den eksperimentelle behandling kører på Herlev hospital, og Aarhus er tilbudt at deltage.

Pemigatinib er et *orphan drug*. Pemigatinib vurderes ikke i en accelereret proces hos EMA. Incyte modtog en positive opinion fra det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency, Committee for Medical Products for Human use (EMA CMPH)) den 28. januar 2021 og forventer at få en betinget (conditional) markedsføringstilladelse, hvor betingelsen er at indsamle mere data på pemigatinib. Pemigatinib er et nyt lægemiddel og har dermed ikke andre godkendte indikationer.

2.3 Nuværende behandling

Patienter med sygdom på et meget tidligt stadie tilbydes kirurgisk fjernelse af tumor med helbredende sigte. Dette er dog kun muligt hos omkring 30 % af patienter diagnosticeret med CCA (ca. 60 patienter årligt i Danmark), og risikoen for tilbagefald er høj [9].



For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom (ca. 140 patienter årligt i Danmark) er standardbehandlingen i 1. linje livsforlængende behandling i form af systemisk kemoterapi med gemcitabin og cisplatin, med det sigte at opnå sygdomskontrol og bevare livskvalitet. Der er p.t. ingen veletableret standardbehandling for 2. linje behandling, og patienter vil dermed tilbydes best supportive care (BSC) [3] eller, ved god almen status, eksperimentel behandling. BSC indebærer månedlige kliniske undersøgelser, symptomkontrol inklusive galdedråning og stentning af galdeveje efter behov, antibiotika, smerte- og kvalmestillende lægemidler, steroider, palliativ stråleterapi og blodtransfusioner samt anden palliativ behandling for symptomer som gulsot og hudkløe.

3. Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har pemigatinib sammenlignet med best supportive care for patienter med lokalavanceret eller metastatisk CCA med en *fibroblast growth factor receptor 2* (FGFR2)-fusion eller andet rearrangement, som har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling?

Population

Patienter med lokalavanceret eller metastatisk CCA med en FGFR2-fusion eller andet rearrangement, som enten har haft tilbagefald af sygdom eller udviser refraktær sygdom efter mindst én linje systemisk behandling, og som har en ECOG-performance status ≤ 2 og tilstrækkelig lever- og nyrefunktion (se afsnit 2.3).

Intervention

Pemigatinib administreres i cyklusser af 13,5 mg per oral tablet én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af 7 dages pause.

Komparator

Best supportive care.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). Den mindste klinisk relevante forskel er den forskel mellem intervention og komparator, der som minimum skal opnås for at effektforskellen vurderes at være klinisk relevant. I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.



Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre effektmålsgrupper (1) dødelighed/overlevelse, 2) livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger, 3) ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse	Kritisk	Dødelighed/overlevelse	Median overlevelse i antal måneder	3 måneder
			Overlevelseshastighed efter 6 måneder	10 %-point
			Median Progressionsfri overlevelse (PFS) i antal måneder ***	3 måneder
Objektiv responsrate (ORR)	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som opnår objektiv respons	30 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	EORTC QLQ-C30	≥ 10 point
Uønskede hændelser	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af uønskede hændelser	Narrativ vurdering

*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.

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



3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Overlevelse er højeste standard for at demonstrere klinisk effekt i onkologiske studier, herunder CCA. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering i det kliniske studie til død uanset årsag. Fagudvalget ønsker overlevelse opgjort som median overlevelse samt overlevelseshastighed efter 6 måneders behandling. Fagudvalget vurderer overlevelse som et kritisk effektmål for vurderingen af pemigatinib.

Medianoverlevelse

Baseret på populationens forventede korte levetid vurderer fagudvalget, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. Medianoverlevelsen er under et år for 1. linje behandling og derved endnu kortere for 2. linje behandling. I et studie af CCA og galdeblærekræft samlet var median OS i 2. linje 6,2 mdr.[4]

Overlevelseshastighed

Fagudvalget vurderer, at overlevelseshastigheden ved 6 måneder er klinisk relevant og kan bruges trods eventuel kort opfølgningstid i de kliniske studier. På baggrund af at medianoverlevelsen i 2. linje er 6,2 måneder, antager fagudvalget, at overlevelseshastigheden efter 6 måneder er ca. 50 %. På den baggrund vurderer fagudvalget, at 10 %-point forskel i overlevelseshastighed er den mindste klinisk relevante forskel.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

Hvis ansøger ikke kan levere modne data på OS, ønsker fagudvalget i stedet for data for PFS. Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk progression (vurderet i henhold til RECIST v1.1 [11]), klinisk progression eller død.

Fagudvalget har kendskab til et studie af et lægemiddel til CCA, hvor Kaplan-Meier-kurverne for OS og recurrence-free survival havde nogenlunde tilsvarende forløb [12]. Usikkerheden om korrelationen vil give sig til udtryk i en ændring af effektmålets vigtighed fra kritisk til vigtig, såfremt vurderingen kommer til at bero på PFS- og ikke OS-data.

Pemigatinib er indiceret til lokalavanceret eller metastatisk CCA, når øvrige acceptable behandlingsmuligheder er udtømte. Derfor vurderer fagudvalget, at patientgruppen generelt vil have relativt kort tid til sygdomsprogression. På den baggrund vurderer fagudvalget, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel.

Objektiv respons rate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens effekt på tumorstørrelse. Ved vurdering af ORR kategoriserer man ændringer af tumors størrelse efter påbegyndt behandling, jævnfør standardiserede guidelines (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1) [11]. Fagudvalget vurderer, at et væsentligt tumorsvind ofte vil bevirke en reduktion i patientens sygdomsbyrde. Selv en mindre reduktion af tumorbyrden i galdeveje vil lindre icterus (gulsot), kolestatisk hudkløbe, reducere behov for stenting af galdeveje og mindske risiko for cholangitis.



Fagudvalget forventer, at patienter, som ikke modtager aktiv behandling, vil have en objektiv responsrate tæt på 0 %. ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons (OR) opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som havende CR eller PR, og objektiv responsrate defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal. Fagudvalget vil vurdere den samlede andel af patienter, som opnår OR. Fagudvalget vurderer, at 30 %-point forskel i andelen af patienter, som opnår ORR, er den mindste klinisk relevante forskel.

Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, der her vurderes at være af kritisk betydning, fordi behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne påvirker patienternes livskvalitet. Fagudvalget ønsker at belyse helbredsrelateret livskvalitet med spørgeskemaet European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQC30) [13].

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål opdelt på følgende domæner: fem funktionskalaer, tre symptomskalaer, seks enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsskala [13]. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100, hvor høj score indikerer højere niveau af livskvalitet.

En lille ændring er defineret som en ændring på 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [14]. Medicinrådet betragter mindste klinisk relevante forskel som ≥ 10 point.

3.2.2 Vigtige effektmål

Uønskede hændelser

Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Da patienterne, som er kandidater til 2. linje behandling, har en dårlig prognose og mange symptomer, betragtes effektmålet som vigtigt og ikke kritisk, da fagudvalget forventer, at patienterne vil tolerere et vist niveau af bivirkninger.

Fagudvalget ønsker uønskede hændelser ved pemigatinib belyst ved antallet af uønskede hændelser grad 3-4 defineret ved CTCAE [15]. Baggrunden for, at fagudvalget ønsker en opgørelse over uønskede hændelser og ikke bivirkninger, er, at lægemidlet og dermed bivirkningsprofilen endnu kun er undersøgt i få studier. Dernæst ønsker fagudvalget også at foretage en kvalitativ vurdering af profilerne for uønskede hændelser. Beskrivelser af de enkelte effektmål følger nedenfor.



Andel patienter med grad 3-4 uønskede hændelser

Forekomst af uønskede hændelser grad 3-4 kan være et udtryk for alvorlig toksicitet af lægemidlet, og disse kan have væsentlig indvirkning på patienternes velbefindende. Da pemigatinib skal anvendes til behandling af uheldeligt syge patienter med kort forventet overlevelse, vurderes det, at uønskede hændelser er et vigtigt effektmål. Medicinrådet ønsker dette opgjort som andelen af patienter, der oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser. Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 5 %-point.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser

Medicinrådet vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af typerne af uønskede hændelser for at vurdere, om der er betydende forskel i profilerne for uønskede hændelser mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed. Ansøger bedes derfor bidrage med produktresuméet for lægemidlet samt indsende en opgørelse af frekvensen af alle uønskede hændelser fra kliniske studier af pemigatinib til patienter med cholangiocarcinom. Opgørelsen af uønskede hændelser ønskes suppleret med en opgørelse over bivirkninger, da de kan være årsag til dosisreduktioner.

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 Lægemiddelagentur (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. 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 principppapir¹.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor pemigatinib er sammenlignet direkte med best supportive care. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af effekten af pemigatinib og efter primærstudier af effekten af BSC for patientpopulationen. Ansøger skal først søge efter randomiserede, kontrollerede kliniske studier. Hvis der ikke findes sådanne studier, som kan inkluderes i ansøgningen, skal ansøger søge efter observationelle studier. Ansøger forventes at begrunde udvælgelse af studier detaljeret samt redegøre for, hvor direkte de inkluderede studier, interventioner (for komparator) og populationer svarer til, hvad der forventes i dansk klinisk praksis.

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets nye principper for anvendelse af upublicerede data godkendt \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)



Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

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, f.eks. i form af et 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 ansøgningsskema 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 ansøgningsskemaet 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 estimerterne.

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 (f.eks. intention-to-treat (ITT), per protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse 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.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne 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, f.eks. behandlingstid 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

Medicinerådet 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, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

Medicinerådet ønsker, at ansøger gør rede for, hvilken metode man anvender ved test for FGFR2-fusion, og om den stemmer overens med metoden i det kliniske studie. Endvidere ønsker Medicinerådet, at ansøger gør rede for omkostningerne ved en test og kommer med et estimat for antallet af patienter, der skal testes, for at finde én patient med FGFR2-fusionen. Medicinerådet ønsker, at ansøger redegør for disse forhold, idet omkostninger til implementering af lægemidlet skal indgå som del af den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet ønsker, at ansøger gør rede for eventuelle dosisreduktioner ved behandling med pemigatinib.

Medicinerådet ønsker, at ansøger beskriver, hvorvidt CCA-patienter med FGFR2-fusion har en bedre prognose end CCA-patienter uden FGFR2-fusion og redegør for den eventuelle betydning af dette for de forskellige effektmål [16]. Herunder skal ansøger redegøre for fordelingen af patienter med og uden FGFR2-fusion i litteraturen, som beskriver effekten af komparator.

Medicinerådet ønsker, at ansøger redegør for behandling af patienter med PS2.

Medicinerådet skønner, at datagrundlaget for vurderingen kan være begrænset grundet den diagnostiske indikation med FGFR2 fusion og designet af det studie, der ligger til grund for EMAs vurdering af pemigatinib. Medicinerådet ønsker en opgørelse, som sammenligner PFS og ORR-data for den behandling, patienterne modtog i første linje umiddelbart inden pemigatinib, med behandlingen med pemigatinib. Medicinerådet ønsker også en opgørelse over varigheden af responset (duration of response).



8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. cancer.dk. Statistik om kræft i galdeblære og galdegange [internet]. [citeret 2. december 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/galdeblaere-og-galdegangskraeft-galdevejscancer/statistik-kraeft-galdeblaere-galdegange/>
2. Kelley RK, Bridgewater J, Gores GJ, Zhu AX. Systemic therapies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* [internet]. 2020;72(2):353–63. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.009>
3. Hcc K, Positron FDG. Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling af Cholangiocarcinom. :1–44.
4. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-tr. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(15_suppl):4003–4003. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003
5. Faglig G, Retningslinjer K, Planlagt R, Dmccg I. Kliniske retningslinjer: Udredning og behandling af cholangiokarcinom [internet]. Bd. 2020. 2020. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlgcg/dlgcg_cc_admgodk271020.pdf
6. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594–9.
7. cancer.dk. Cancer.dk Kræft i galdegange [internet]. 2021 [citeret 18. februar 2021]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/galdeblaere-og-galdegangskraeft-galdevejscancer/symptomer-kraeft-galdeblaere-og-galdegange/>
8. Eckel F, Brunner T, Jelic S. Biliary cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [internet]. 2010;21(SUPPL. 5):v65–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq167>
9. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671–84.
10. Oken MM; Creech RH; Tormey DC; Horton J; Davis TE; McFadden ET; Carbone PP. ECOG Performance Status Oken 1982 Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group_99532.pdf.
11. Eisenhauer E a, 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.
12. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):663–73.
13. 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.
14. 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*. 1998;16(1):139–44.
15. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health,



- National Cancer Institute. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [internet]. 2017. Tilgængelig fra: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
16. De Luca A, Abate RE, Rachiglio AM, Maiello MR, Esposito C, Schettino C, et al. FGFR fusions in cancer: From diagnostic approaches to therapeutic intervention. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1–18.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Amy Daugaard Asmussen <i>Kvalitetskoordinator, sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af formanden
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Finn Ole Larsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Rozeta Abazi <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <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	10. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Klinisk spørgsmål 1

Søgstreng til PubMed:

#	Søgstreng	Kommentar
#1	Biliary Tract Neoplasms[majr]	Søgning population
#2	Bile Duct Neoplasms[majr]	
#3	Cholangiocarcinoma[majr:noexp]	
#4	cholangiocarcinoma*[ti] OR biliary cancer[ti]	
#5	(bile duct*[ti] OR biliary tract[ti] OR gall bladder[ti]) AND (carcinoma*[ti] OR cancer[ti] OR cancers[ti] OR tumor*[ti] OR tumour*[ti])	
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	
#7	advanced[tiab] OR metasta*[tw] OR unresectable[tiab] OR un-resectable[tiab] OR non-resectable[tiab] OR inoperable[tiab]	
#8	#6 AND #7	
#9	untreated[ti] OR non-treated[ti] OR nontreated[ti] OR treatment-naive[ti] OR resectable[ti] OR resected[ti] OR neoadjuvant[ti] OR adjuvant[ti]	
#10	#8 not #9	
#11	pemigatinib[nm] OR pemigatinib[tiab] OR Pemazyre*[tiab] OR INCB054828[tiab]	Søgning intervention
#12	best supportive care[tiab] OR active supportive care[tiab] OR BSC[tiab]	Søgning komparator
#13	(relief[tiab] OR reliev*[tiab] OR alleviat*[tiab]) AND (pain[tiab] OR symptom*[tiab])	
#14	symptom control[tiab] OR symptoms control[tiab] OR symptomatic control[tiab]	
#15	Palliative Care[mh] OR palliation[tiab] OR palliative[tiab]	
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	
#17	#10 AND #16	Population + intervention/komparator



#18	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#19	#17 NOT #18	
#20	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Filter til identifikation af randomiserede studier.
#21	#19 AND #20	Endelig søgning RCT
#22	Multicenter Study[pt] OR Comparative Study[pt] OR Cohort Studies[mh] OR Observational Study[pt]	Filter til identifikation af observationelle studier.
#23	(observational[tiab] OR cohort[tiab] OR retrospective*[tiab]) AND (study[tiab] OR studies[tiab] OR analy*[tiab])	
#24	Registries[mh] OR registry[tiab] OR nation-wide[tiab] OR nationwide[tiab] OR population-based[tiab] OR real-worl[tiab]	
#25	#22 OR #23 OR #24	
#26	(#19 AND #25) NOT #21	Endelig søgning på observationelle studier med eksklusion af tidl. screenede RCT'er.



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	((("bile duct" or "biliary tract" or "gall bladder") near/2 (carcinoma* or cancer or cancers or tumor* or tumour*)):ti,kw	Søgning population
#2	cholangiocarcinoma*:ti	
#3	(biliary next cancer):ti	
#4	#1 or #2 or #3	
#5	(advanced or metasta* or unresectable or un-resectable or non-resectable or inoperable):ti,ab,kw	
#6	(untreated or non-treated or nontreated or treatment-naive or resectable or resected or neoadjuvant or adjuvant):ti	
#7	(#4 and #5) not #6	
#8	(pemigatinib or Pemazyre* or INCB054828 or INCB-054828 or incb54828 or incb-54828):ti,ab,kw	Søgning intervention
#9	((relief or reliev* or alleviat*) near/5 (pain or symptom*)):ti,ab	Søgning komparator
#10	(symptom* next control*):ti,ab	
#11	("best supportive care" or "active supportive care" or BSC):ti,ab	
#12	(palliation or palliative):ti,ab,kw	
#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	
#14	#7 and #13	Population + intervention/komparator
#15	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af irrelevante publikationstyper
#16	("conference abstract" or review):pt	
#17	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#18	NCT*:au	
#19	#15 or #16 or #17 or #18	
#20	#14 not #19	
#21	#20 not pubmed:an in Trials	Endelig søgning, fratrukket referencer fra Pubmed