

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende atezolizumab som mulig standardbehandling til urotelialt karcinom

Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab
Firma	Roche A/S
ATC-kode	L01XC
Virkningsmekanisme	Anti PD-L1. Dvs. et antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1 og PD-1 receptorer.
Administration/dosis	1200 mg IV hver tredje uge.
EMA-indikation	Tecentriq som enkeltstofbehandling til voksne med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi uanset PD-L1 status eller voksne der er uegnede til behandling med cisplatin og med tumor PD-L1-ekspression $\geq 5\%$.
Godkendelsesdato	15. august 2018
Offentliggørelsesdato	15. august 2018
Dokumentnummer	24896
Versionsnummer	1.1
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se s. 6	

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 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.

Indhold

1	Medicinrådets anbefaling.....	4
2	Introduktion.....	4
2.1	Om indikationen (urotelialt karcinom).....	4
2.2	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
3	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi.....	4
4	Høring.....	5
5	Resume af det økonomiske beslutningsgrundlag.....	5
6	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
7	Sammensætning af fagudvalg.....	6
8	Bilag.....	7

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler atezolizumab som mulig standardbehandling til kræft i blære og urinveje til:

- patienter i performancestatus 0-2, med PD-L1-ekspression $\geq 5\%$, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje)
- patienter i performancestatus 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi (2. linje).

Anbefalingen er baseret på et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med atezolizumab sammenlignet med hhv. CaG (1. linje) og vinflunin (2. linje).

Effekten og sikkerheden af atezolizumab er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

EMA har i juni 2018 indskrænket indikationen for patienter i performancestatus 0-2, således at atezolizumab kun har indikation til patienter med PD-L1-ekspression $\geq 5\%$, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linje). Medicinrådets anbefaling for 1. linjebehandling er derfor justeret som følge heraf. Fagudvalget har ikke forholdt sig til det datagrundlag, der ligger til grund for EMAs beslutning, da det ikke er fuldt tilgængeligt. Der er derfor ikke ændret i fagudvalgets rapport vedrørende vurdering af klinisk merværdi. Den justerede anbefaling er godkendt af Medicinrådet den 15. august 2018.

2 Introduktion

2.1 Om indikationen (urotelialt karcinom)

Kræft i blære og urinveje forekommer hos ca. 1.000 danskere om året og er hyppigst hos ældre mænd. Hos ca. halvdelen ses metastaser til andre organer. Ubehandlet medfører metastatisk sygdom en restlevetid på 3-6 måneder.

Yderligere baggrundsinformation findes i "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til urotelialt karcinom" (bilag 3).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning om atezolizumab fra Roche den 24. juli 2017 og den endelige ansøgning (bilag 4) den 21. december 2017.

Ansøger valgte at udskyde forhandlingerne vedrørende en prisaftale med Amgro i seks uger, hvilket medførte clock-stop og ændring af den oprindelige tidsplan for sagsbehandlingen.

Medicinrådet har, fraregnet clock-stoppet, gennemført vurderingen af atezolizumab på 12 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med lokalfremskreden eller metastaserende kræft i blære og urinveje giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2*, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi sammenlignet med CaG. Evidensens kvalitet er **meget lav**.

- Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1*, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi sammenlignet med vinflunin. Evidensens kvalitet er **lav**.

*Performancestatus 0: Ingen begrænsning i fysisk aktivitet. 1: Nogen begrænsning i fysisk aktivitet. 2: Ude af stand til at udføre fysisk arbejde.

4 Høring

Ansøger har den 1. februar 2018 indsendt et høringssvar, som ikke opponerede imod kategoriseringen af atezolizumab og dermed ikke gav anledning til en ændring af Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 5.

5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at omkostningerne ved at behandle med atezolizumab for både 1. og 2. linjebehandling, er rimelige i forhold til den merværdi, lægemidlet tilbyder (bilag 1). Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse indsendt af ansøger, den indhentede pris for atezolizumab samt gældende aftalepriser for CaG og vinflunin (bilag 2).

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af atezolizumab til en aftalepris, som er lavere end AIP. Baseret på denne aftalepris vil behandlingsomkostningerne ved at ibrugtage atezolizumab være højere end ved behandling med CaG og vinflunin over en tidshorisont på 12 måneder.

Budgetkonsekvenserne ved at ibrugtage atezolizumab som standardbehandling ved de faktiske aftalepriser er ikke angivet i Amgros' beslutningsgrundlag, men den forhandlede aftalepris på atezolizumab påvirker ovenstående resultater i mindre grad.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

8 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom
- 4) Ansøgers endelige ansøgning
- 5) Høringssvar fra ansøger
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Tecentriq (atezolizumab) til mulig standardbehandling af 1. og 2. linjebehandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	24-04-2018
Firma	Roche
Lægemiddel	Tecentriq (atezolizumab)
Indikation	Tecentriq er indiceret til 1. og 2. linjebehandling behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom.

Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Tecentriq anbefales som mulig standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Tecentriq til patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom har lille merværdi sammenlignet med GaC og vinflunin for hhv. 1. og 2. linje.

Behandling med Tecentriq i 1. linje er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient over 12 måneder på ca. 128.000 kr. sammenlignet med behandling med CaG.

Behandling med Tecentriq i 2. linje er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient over 12 måneder på ca. 76.228 kr. sammenlignet med behandling med vinflunin

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq til 1. og 2. linje som mulig standardbehandling vil være hhv. ca. 27,6 og 6,9 millioner DKK i år 1.

Med den nuværende aftalepris på Tecentriq vurderer Amgros, at meromkostningerne for Tecentriq er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Sammenlignes Tecentriq med andre lignende behandlinger (PD-1 hæmmere) der nuværende er på markedet, er Tecentriq på nuværende tidspunkt den dyreste behandling.

Amgros har indgået en aftale med Roche om indkøb af Tecentriq til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for Tecentriq.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
1.linje	CaG	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja
2. linje	Vinflunin	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Acceptabelt	Ja

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på Tecentriq påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne lidt mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med hhv. CaG og vinflunin.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient over en 1-årig periode, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Tecentriq 1. linje	CaG	128.000 DKK
Tecentriq 2. linje	Vinflunin	76.228 DKK

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Tecentriq.

Budgetkonsekvenser

Modellen antager at for 1. og 2. linje starter hhv. 200 og 90 patienter dag 1 og gennemfører behandling tilsvarende median behandlingstid. Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Tecentriq, hvis Tecentriq anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Tecentriq, hvis Tecentriq ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq i 1. og 2. linje som mulig standardbehandling vil være hhv. ca. 27,6 og 6,9 millioner DKK i år 1. Amgros vurderer, at budgetkonsekvensestimaterne og estimerede patientantal er rimelige.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Tecentriq. Aftalen indeholder en trinvis rabat, der afhænger af forbruget. Aftalen gælder indtil 31.12.2018.

TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

1. OG 2. LINJEBEHANDLING AF LOKALT FREMSKRE-
DENT ELLER METASTATISK UROTELIALT CARCINOM

Opsummering

Baggrund

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatinbehandling ikke er egnet. Ca. 200 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i 1. linje og ca. 80-100 i 2. linje i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Tecentriq til fire populationer:

- P1: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.
- P2: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min
- P3: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.
- P4: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Tecentriq sammenlignet med kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin (CaG) i 1. linje og vinflunin i 2. linje over en tidshorisont på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Tecentriq forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 128.037 kr. sammenlignet med behandling med CaG.
- For P2 kan meromkostningerne ikke estimeres da ansøger ikke har indsendt en analyse for denne population.
- For P3 er Tecentriq forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 76.228 kr. sammenlignet med behandling med vinflunin.
- For P4 kan meromkostningerne ikke estimeres da ansøger ikke har indsendt en analyse for denne population.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling i 1. linje vil være ca. 27,6 millioner kr. i år 1 og for 2. linje ca. 6,9 millioner kr. i år 1.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med CaG og vinflunin. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Tecentriq.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
I.V.	Intravenøs
S.C.	Subkutan
CaG	Kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
IgG1	Immunglobulin G1
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

1 Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af urotelialt karcinom	7
1.3.1 Behandling med Tecentriq	7
1.3.2 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.5 Tidshorisont	9

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	10
2.1 Model, metode og forudsætninger	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.1.3 Omkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	18

3 Resultater	19
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	19

4 Budgetkonsekvenser	22
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	22
4.1.2 Følsomhedsanalyser	23
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2 Amgros' estimater	23
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	23

5 Diskussion **26**

Referencer **27**

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab
Indikation:	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk uroteliale carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin behandling ikke er egnet
ATC-kode:	L01XC

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	14-02-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	35 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Tecentriq og har den 21.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Tecentriq som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Tecentriq med kombinationsbehandlingen carboplatin og gemcitabin for 1. linje, og vinflunin for 2. linje.

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC). Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder.

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever og 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % (1).

Nuværende 1. linje behandling af UC patienter i performance status (PS) 0-2 er platinbaseret kombinationskemoterapi, bestående af carboplatin og gemcitabin. Til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min) findes ingen nuværende tålelig behandling. Til 2.linje behandling tilbydes patienter med PS 0-1 behandling med vinflunin(1).

1.3 Behandling af urotelialt karcinom

1.3.1 Behandling med Tecentriq

Indikation

Tecentriq er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet(2).

Virkningsmekanisme

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunresponsen. Binding af PD-L1 til PD-1 receptorer på T-celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer PD-1 receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunresponsen(2).

Dosering

Tecentriq gives som fast dosis, 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge.

Varigheden af behandlingen, anbefales af EMA i produktresuméet, at fortsætte indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandling eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles(2).

Komparator 1.linje:

Carboplatin og gemcitabin (CaG) er valgt som komparator hos patienter med GFR 30-60 ml/min.

Behandling med gemcitabin administreres som 1000 mg/m² i.v. infusion over 30 min dag 1 og 8 samt 338 mg carboplatin dag 1 hver tredje uge.

Komparator 2.linje:

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1). Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m² legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge.

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har for 1. linje behandling defineret kombinationsbehandlingen carboplatin og gemcitabin (CaG) som komparator for patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min., og ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) for patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min.).

Komparatorer for 2. linje er defineret som vinflunin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC). Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) er valgt som komparator, da ikke alle patienter tåler vinflunin(1).

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
P1: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.	Carboplatin i kombination med gemcitabin (CaG)
P2: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min	Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC)
P3: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.	Vinflunin
P4: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin	Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC)

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Tecentriq til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi sammenlignet med carboplatin og gemcitabin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC), samt den kliniske merværdi af Tecentriq til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi sammenlignet med vinflunin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) for følgende populationer:

- Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.
- Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min.
- Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.

- Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på minimum 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med hhv. CaG og vinflunin for P1 og P3. Ansøger har ikke inkluderet sammenligninger med BSC (P2 og P4) i analysen.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de to nævnte populationer (P1 og P3).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes at overgå til et palliativt forløb uanset valg af aktiv behandling, hvorfor det palliative forløb betragtes som en forskydning og derfor ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger, at behandlingens længde for hvert lægemiddel, er baseret på inputs fra behandlende onkolog og behandlingsskemaer fra Aarhus. Efter ophørt behandling træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. I modellen antages det, at alle patienter ophører behandling, og derved træder ud af modellen indenfor 12 måneder.

For 1. linjebehandling antager ansøger, at behandling med komparatoren CaG kan foregå i fire forskellige forløb afhængigt af respons på behandlingen og fornyet sygdomsaktivitet. Forløbene er illustreret i tabel 2. I den indsendte model antages, at 30%, 20%, 30% og 20% af patienter behandles efter hhv. forløb 1-4. Forløbene og patientandel er estimeret på baggrund af estimater fra behandlende onkolog.

Tabel 2: Behandlingsforløb for 1. linje behandling med Carboplatin + gemcitabin

	CaG forløb 1	CaG forløb 2	CaG forløb 3	CaG forløb 4
CaG i 3 serier á 3 uger	x	x	x	x
Hvis respons 3 serier CaG á 3 uger	x		x	
Fornyset aktivitet inden 12 mdr. Vinflunin	x	x		
Andel af patienter	30%	20%	30%	20%

For 2. linje behandling antager modellen at vinflunin kun har et behandlingsforløb.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er forholdsvis forenklet i forhold til sygdomsforløbet, og modeltilgangen gør det vanskeligt at justere centrale inputdata, herunder behandlingens længde.

I modellen estimeres det gennemsnitlige ressourcetræk med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, baseret på input fra en behandlende onkolog og behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital for de individuelle behandlinger. Amgros vurderer, at der er en betydelig usikkerhed forbundet med de anvendte estimater, da behandlingsskemaerne ikke nødvendigvis repræsenterer den gennemsnitlige behandlingens længde af patienterne. F.eks. estimerer ansøger, at behandling med Tecentriq varer 2,77 måneder, hvorimod EMA EPAR for Tecentriq estimerer den gennemsnitlige behandlingsvarighed til 6,37 måneder. De anvendte estimater kan derfor underestimere omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandlingen.

Ansøger har antaget, at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Tecentriq og komparatorer, og derfor må betragtes som en forskydning af omkostninger, hvorfor omkostningerne ikke inkluderes i analysen. Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig, men at der er usikkerhed forbundet med eksklusion af palliativ behandling efter progression, da Tecentriq er forbundet med længere overlevelse efter

progression end komparator, og derved øgede omkostninger til palliativ behandling. Dog har de øgede omkostninger formentlig begrænset betydning for resultaterne af analyserne.

For 1. linjebehandling med CaG indeholder analysen fire forskellige behandlingsforløb. I behandlingsforløb 1 og 2 (tabel 2) inkluderes behandling med vinflunin ved fornyet aktivitet. Amgros vurderer, at inklusion af vinflunin er sekventiel 2. linjebehandling. Dette kan give en dobbelttælling af omkostninger ift. analysen af 2. linjebehandling. Derfor ekskluderes behandlingsforløb 1 og 2 fra analysen efter aftale med ansøger, og derved flyttes andelen af patienter over til forløb 3 og 4, resulterende i at 60% af patienterne behandles på forløb 3 og 40% af patienterne på forløb 4.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for omkostningerne kan opnås ved at ændre væsentlige antagelser omkring behandlingens længde. Amgros udarbejder en model som justerer på de centrale inputs, herunder behandlingens længde.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 12 måneder for alle populationerne.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (3).

Amgros godtager derfor analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene forud for valg af behandling – kemoterapi eller immunterapi - er ens for både 1. og 2. linje. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, CT-skanninger, kontroller, frekvens af bivirkninger og patienttid. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme, hvorfor omkostninger forbundet med palliation ikke er inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingens længde samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger antager, at forskellen i behandlingstiden mellem behandlingsregimerne i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 3: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Tecentriq	1200 mg	1 stk.	35.344,11	Medicinpriser.dk*
Carboplatin "Fresenius Kabi"	10 mg/ml	45 ml	226,39	Medicinpriser.dk*
Gemcitabin "Sandoz"	40 mg/ml	50 ml	1.200,00	Medicinpriser.dk*
Vinflunin	25 mg/ml	10 ml	8.746,00	Medicinpriser.dk*

* Tilgæet 12-02-2018.

Amgros' kommentar

Ansøger har indsendt en analyse med billigste AIP fundet på medicinpriser.dk for carboplatin og gemcitabin. Disse priser korrelerer ikke med de produkter som anvendes på sygehusene, da valget her er baseret på SAIP. Derfor er valg af produkter og priserne korrigeret til at reflektere det reelle produkt som anvendes på sygehusene, med AIP.

Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis og estimerer for behandlingens længde fra behandlende onkolog fra Region Midtjylland.

Behandling med Tecentriq består af 1200 mg hver 3. uge i 4 serier, totalt i 12 uger svarende til 2,77 måneder, og er ens for både 1. og 2. linje.

For 1. linjebehandling er komparator CaG estimeret til at kunne gives hver 3. uge og, afhængigt af respons, enten i 3 eller 6 serier. Ansøger har lavet et vægtet gennemsnit for CaG behandlingen ved at antage at 60% af patienterne behandles i forløb 3, svarende til 3 serier af 3 uger, og 40% af patienterne behandles i forløb 4, svarende til 6 serier af 3 uger. Af tabel 4 fremgår totaldosis og frekvens for Tecentriq og CaG for 1. linje behandling.

Dosisberegningen for gemcitabin inkluderede ikke korrektion ift. legemsoverfladen. Amgros har korrigeret dette.

Tabel 4: Dosering for 1. linje behandling

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens	Antal infusioner	Total dosis	Behandlingslængde
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Dag 1 hver 3. uge	4	4.800 mg	2,77 måneder
CaG vægtet gennemsnit						
Carboplatin "Fresenius Kabi"	338 mg	338 mg	Dag 1 hver 3. uge	5,4	1.825 mg	2,90 måneder
Gemcitabin "Sandoz"	1000 mg/m ²	1894 mg*	Dag 1 og 8 hver 3. uge	7,2	13.637 mg	2,90 måneder

*1000 mg/m², under antagelse at gennemsnitsvægt er 75,6 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,89 m².

For 2. linje behandling er komparator vinflunin estimeret til at kunne gives hver 3. uge i 6-9 serier. Ansøger har valgt et konservativt estimat og kalkuleret med 6 serier. Af tabel 5 fremgår totaldosis og frekvens for hvert behandlingsforløb for 1. linje behandling. Dosisberegningen for vinflunin inkluderede ikke korrektion ift. legemsoverfladen. Amgros har korrigeret dette.

Tabel 5: Dosering for 2. linje behandling

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens	Total infusioner	Total dosis	Behandlings-længde
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Dag 1 hver 3. uge	4	4.800 mg	2,77 måneder
Vinflunin	320 mg/m ²	606 mg*	Dag 1 hver 3. uge	6	3.636 mg	4,15 måneder

*1000 mg/m², under antagelse at gennemsnitsvægt er 75,6 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,89 m².

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid med estimater fra behandlende onkolog medfører en stor risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingstiden og den totale mængde lægemiddel underestimeres sammenlignet med den gennemsnitlige behandlingstid estimeret i EMA EPAR(4). Ansøger har ikke fremlagt data der kan retfærdiggøre at estimaterne fra den behandlende onkolog er retvisende for den gennemsnitlige behandlingstid eller behandler usikkerheden forbundet med estimaterne.

Amgros vurderer, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende data for medianbehandlingstiden fra IMvigor210 og IMvigor211 studierne, som var på hhv. 3,5 (95% CI: 0-23,5) måneder og 2,8 (95% CI: 0-24) måneder, som estimat for den gennemsnitlige behandlingstid. Dog bør usikkerheden belyses med en følsomhedsanalyse.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang ikke giver et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid per patient, og derved heller ikke et retvisende estimat for de gennemsnitlige omkostninger per patient. Da modellen ikke er fleksibel nok til at ændre behandlingstiden, udarbejder Amgros derfor en model som kan inkorporere data for medianbehandlingstid fra de respektive studier. For at belyse usikkerheden omkring hvorvidt medianbehandlingstid er et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid, udfører Amgros følsomhedsanalyser der belyser betydningen af variation af behandlingstiden.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at de to behandlinger adskilles i form af antallet af behandlinger, varighed af infusioner, forekomsten af bivirkninger og frekvens af kontrolbesøg og CT-skanning.

Tecentriq indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter for den første infusion og 30 minutter for de efterfølgende infusioner.

CaG indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge, men gemcitabin indgives dag 1 og 8, hvorfor en ekstra infusion tilføjes per serie ift. Tecentriq. Ansøger har antaget, at tidsforbruget er 2,5 timer per infusion.

Vinflunin indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er 60 minutter per infusion.

Alle behandlingerne kræver, at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en dosis af en given behandling. Ansøger har takseret dette besøg med den ambulante DAGS-takst for et besøg, hvor patienten er mindst 7 år (BG50A) inklusiv et cancertilæg (DG30L). Ved infusionsbehandling antager ansøger desuden, at DAGS-taksten inklusiv cancertilægget ikke afspejler de reelle omkostninger til en infusion, hvis infusionen strækker sig over 1,5 time. Ansøger antager derfor, at infusioner der varer over 1,5 time bliver tillagt værdien af 50 % af enhedsomkostningen for en sygeplejerske per tidsenhed. Ansøger har anvendt timeprisen for en sygeplejerske fra *AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger*(5). Enhedsomkostningerne forbundet med infusion af behandlingerne fremgår af tabel 6. Ansøger har fået bekræftet estimaterne af førnævnte behandlende onkolog. Ressourceforbruget til infusion af behandlingerne illustreres i tabel 7.

Tabel 6: Enhedsomkostninger for infusion af lægemidlerne, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	672,00	DAGS, BG50A	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Cancertillæg	1219,00	DAGS, DG30L	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Tillæg per time*	0,5 * 523,00	Timeomkostning for en sygeplejerske	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger

*Ved behandling ud over 1,5 time per infusion.

Tabel 7: Ressourceforbrug for hospitaler pr. patient knyttet til infusionen af lægemidlerne

Behandlingsregime	Tidsforbrug ved 1. serie	Tidsforbrug ved efterfølgende serier	Tidsforbrug i alt
Tecentriq	1 time	0,5 time	2,5 timer
CaG	2,5 timer*	2,5 timer*	12,5 timer**
Vinflunin	1 time	1 time	6 timer

Kilde: Klinisk ekspert

*Inkluderer 2 timers CaG infusion dag 1 og 0,5 times gemcitabin infusion dag 8.

**Vægtet gennemsnit af behandlingsforløb 3 og 4.

Behandlinger kan også føre til yderligere hospitalsomkostninger, hvis der opstår behandlingskrævende bivirkninger. På baggrund af input fra førnævnte behandlende onkolog estimerer ansøger, at de behandlingskrævende bivirkninger, der optræder ved behandling med CaG er neutropeni (50% af patienter), svigtende nyrefunktion (20% af patienter) og påvirket almen tilstand (25% af patienter). For 2. linjebehandling med vinflunin estimerer ansøger, at de behandlingskrævende bivirkninger, der forekommer er febril neutropeni (33% af patienter).

Efter input fra behandlende onkolog har ansøger estimeret den gennemsnitlige indlæggelsestid for de pågældende bivirkninger, som er illustreret i tabel 8

Ansøger har udelukkende inkluderet bivirkninger som er vurderet forskellige mellem behandlingsregimerne.

Tabel 8: Estimeret Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage for 1. og 2. linje

1. linje behandling			2. linje behandling		
Bivirkning	Gennemsnitlig indlæggelsestid	Forekomst	Bivirkning	Gennemsnitlig indlæggelsestid	Forekomst
Febril neutropeni	4,5 døgn	50%	Febril neutropeni	4,5 døgn	33%
Svigtende nyrefunktion	2 døgn	20%			
Påvirket almentilstand	4,5 døgn	25%			
Total antal indlægningsdage		3,78 døgn	Total antal indlægningsdage		1,49 døgn

Ansøger antager, at bivirkningerne kræver indlæggelse i 24 timer.

Fra de kliniske studier, De Santi *et al.* 2012(6) fase II/III studiet for CaG og IMvigor210 fase II studiet(7) for Tecentriq, fremgår det at 53% af patienter behandlet med CaG oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet

med 16% af patienter behandlet med Tecentriq. For 2. linje behandling fremgår det af de kliniske studier IMvigor211(8), at 51% af patienter behandlet med vinflunin oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 20% af patienter behandlet med Tecentriq. Ansøger har inkluderet bivirkninger for både IMvigor 210(7) og IMvigor211(8) i analysen, men har i Medicinrådets vurderingsrapport kun inddraget frekvensen fra IMvigor211(8). Amgros har derfor korrigeret frekvensen, således at den matcher Medicinrådets vurderingsrapport.

Ansøger antager, at bivirkningerne ved Tecentriq er de samme som for komparatorerne, men med lavere sandsynlighed for forekomst jf. resultater fra studierne. Sammenlignet med CaG estimerer ansøger derfor, at Tecentriq har 30% mindre sandsynlighed for grad 3-4 bivirkninger. Sammenlignet med vinflunin estimerer ansøger derfor, at Tecentriq har 36% mindre sandsynlighed for grad 3-4 bivirkninger.

Ansøger har takseret et indlæggelsesdøgn til 3.176 kr. pr. døgn efter Rigshospitalets takstkatalog 2017 for en indlæggelse.

Tabel 9: Enhedsomkostninger forbundet med indlæggelse, kr.

Enhedsomkostning/døgn	Takst	Kilde
3.176	Indlæggelse på Urologi – Heldøgn D	Rigshospitalets takstkatalog 2017

De totale omkostninger til indlæggelser forbundet med de forskellige behandlingsregimer har ansøger estimeret ved at multiplicere estimererne for standardbehandlingerne hhv. CaG og vinflunin med den relative forekomst af grad 3-4 bivirkninger for Tecentriq. De totale omkostninger forbundet med indlæggelser findes ved at det endelige antal indlæggelsesdage grundet bivirkninger per behandlingsregimer multipliceres med omkostningen for et indlæggelsesdøgn.

Tabel 10: Omkostninger forbundet med indlæggelse, kr.

	Indlæggelsesdage	Relativ forekomst	Antal indlæggelsesdage	Omkostning
1. linje				
CaG	3,78	-	3,78	11.989
Tecentriq	-	30 %	1,13	3.597
2. linje				
Vinflunin	1,49	-	1,49	4.716
Tecentriq	-	36 %	0,53	1.698

Ansøger har inkluderet forskelle i antal af ambulante kontrolbesøg og CT-skanninger forbundet med de forskellige behandlingsregimer baseret på behandlingsskema fra Aarhus Universitetshospital. I ansøgningen inkluderer et kontrolbesøg blodprøvetagning og et ambulant besøg, som takseres af ansøger som et ambulant besøg (kr. 672) og et cancertilæg (kr. 1.219).

For 1. linjebehandling estimerer ansøger, at behandling med Tecentriq er forbundet med 7 kontrolbesøg. For behandling har ansøger anvendt et vægtet gennemsnit mellem behandlingsforløb 3 og 4, resulterende i 12 kontrolbesøg.

For 2. linjebehandling estimerer ansøger at behandling med Tecentriq er forbundet med 7 kontrolbesøg, hvorimod behandling med vinflunin er forbundet med 23 kontrolbesøg.

Tabel 11: Omkostninger forbundet med kontrolbesøg, 1. linje behandling, kr.

Antal	Pris pr besøg	Total
-------	---------------	-------

Tecentriq	7	1.891	13.237
CaG	12	1.891	22.692

Tabel 12: Omkostninger forbundet med kontrolbesøg, 2. linje behandling, kr.

	Antal	Pris pr besøg	Total
Tecentriq	7	1.891	13.237
Vinflunin	23	1.891	43.493

Ansøger estimerer, at behandling med Tecentriq er forbundet med 4 CT-skanninger for både 1. og 2. linje. Ansøger estimerer, at behandling med CaG er forbundet med 4 CT-skanninger, og behandling med vinflunin forbundet med 5 CT-skanninger. Alle estimater er baseret på behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital. Ansøger antager, at CT-skanning foretages i forbindelse med et kontrolbesøg og takseres derfor ikke med et ambulansbesøg, men takseres med DAGS-takstkode PF14G, svarende til 1.076 kr.

Tabel 13: Omkostninger forbundet med CT-skanning, kr.

	Antal	Pris pr skanning	Total
Tecentriq	4	1.076	4.304
CaG	6	1.076	6.456
Vinflunin	5	1.076	5.380

Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til infusioner, bivirkninger, kontrolbesøg og CT-skanninger virker rimelige. Enhedsomkostningerne knyttet til infusionen af lægemidlerne er dog forbundet med en vis usikkerhed, da estimatet er en antagelse fra ansøger. Identificering af hvilke bivirkninger der er divergerende for behandlingsregimerne, er baseret på udtalelser fra én enkelt behandlende onkolog, hvorfor estimaterne er vedhæftet med usikkerhed omkring hvor repræsentativt dette er for klinisk praksis på tværs af landet.

Den relative frekvens af bivirkninger er taget direkte fra de kliniske studier(6–8), hvilket resulterer i en høj intern validitet af estimatet. Der er dog usikkerhed forbundet med den eksterne validitet af estimatet, og hvorvidt samme frekvens gør sig gældende i dansk klinisk praksis. Imidlertid har usikkerheden omkring de inkluderede estimater for hospitalsomkostninger dog lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Ved gennemgang af behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital er ansøgers estimater for antallet af CT-skanninger ikke til at genfinde, og estimaterne virker overestimerede. Følges behandlingsskemaerne ændres estimater til hhv. 2, 3 og 3 for Tecentriq, CaG og vinflunin. Usikkerheden omkring de inkluderede estimater for CT-skanninger dog en meget lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Tabel 13: Omkostninger forbundet med CT-skanning, korrigeret, kr.

	Antal	Pris pr skanning	Total
Tecentriq	2	1.076	2.152
CaG	3	1.076	3.228
Vinflunin	3	1.076	3.228

Amgros vurderer, at den valgte tilgang og estimater er acceptable, dog korrigeres estimaterne for antallet af CT-skanninger i de fremadrettede resultater.

Patientomkostninger

Ansøger antager som nævnt, at en infusion tager mellem 30 minutter og 2,5 timer afhængig af, hvilket behandlingsregime patienten følger, og afhængig af, om det er første behandling eller en efterfølgende behandling. Ligeledes antager ansøger, at patienterne indlægges mellem 0,53 og 3,78 dage afhængigt af behandlingsregime, som kræver indlæggelse på urologisk afdeling i 24 timer.

Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulans besøg. Kontrolbesøg og skanning antages at blive foretaget i forbindelse med infusion, derfor har taksers kontrolbesøg ikke med et separat besøg, men med et tillæg på 30 minutter. Ansøger har antaget, at pårørende omkostninger er ens på tværs af behandlingerne, hvorfor disse ikke er inkluderet i analysen.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 11, tabel 12, tabel 13 og tabel 14.

Tabel 11: Enhedsomkostninger for patienttid og transport knyttet til behandlingen, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning
Patienttid, pr. time	182,72
Transporttid, tur/retur	100,00

Tabel 12: Patienttid forbundet med infusion af lægemidlerne, kontrol og skanning, pr. patient

Behandlingsregime	Antal besøg/patient	Tidsforbrug pr. besøg*	Samlet tidsforbrug pr. patient
Tecentriq	11,0	Første besøg: 3,0 time Efterfølgende besøg: 2,5 time	28,0 timer
CaG	19,0	Første besøg: 4,5 timer Efterfølgende besøg: 4,0 timer	67,5 timer
Vinflunin	23,0	Første besøg: 3,0 time Efterfølgende besøg: 3,0 time	69,0 timer

*Inklusiv 1,5 times transporttid pr. besøg og 0,5 timer til kontrolbesøg.

Tabel 13: Patienttid pga. bivirkninger ved behandlingerne 1. linje, pr. patient

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg*	Samlet tidsforbrug pr. patient
Tecentriq	1,133	25,5 timer	28,9 time
CaG	3,775	25,5 timer	96,3 time

*Inkluderer 1,5 timer til transport.

Tabel 14: Patienttid pga. bivirkninger ved behandlingerne 2. linje, pr. patient

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient
-------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------------

Tecentriq	0,535	25,5 timer	13,6 time
Vinflunin	1,485	25,5 timer	37,9 time

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Patientomkostningerne har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelpriserne og behandlingens længde. Usikkerheden omkring lægemiddelprisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingens længde er betydelig.

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingens længde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Som beskrevet i ovenfor anvendes i ansøgers model centrale input som resulterer i en underestimering af omkostningerne forbundet med behandling af både Tecentriq og komparatorer. På grund af den begrænsede fleksibilitet i modelstrukturen har det ikke været muligt for Amgro's at korrigere den på en meningsfuld måde. Derfor har Amgro's udarbejdet en med ændringer i centrale input, så som fx behandlingens længde. De fremadrettede resultater er baseret på Amgro's justerede model.

Amgro's vurderer, at ansøgers analyse ikke giver et repræsentativt resultat for meromkostningerne ved behandling med Tecentriq sammenlignet med komparatorer, hvorfor disse ikke præsenteres

3.2 Amgro's hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgro's hovedanalyse

Antagelser bibeholdt fra ansøgers analyse:

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen
- Det antages, at ved ophør af behandling træder patienten ud af modellen.
- Der antages, at frekvensen af besøg på ambulatoriet er større for patienter i behandlingsregimet med CaG og vinflunin end i behandlingsregimet med Tecentriq.
- Det antages, at behandling med CaG og vinflunin er forbundet med et forøget antal indlæggelser per patient pga. bivirkninger.

Amgro's ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres til median behandlingslængde fra de respektive studier.

Amgro's analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 128.037 kr. forbundet med behandling med Tecentriq sammenlignet med behandling med CaG (P1). De gennemsnitlige meromkostninger per patient er på ca. 76.228 kr. for behandling med Tecentriq sammenlignet med behandling med vinflunin (P2).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Tecentriq og behandlingens længde.

Resultaterne fra Amgro's hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analysen er AIP.

Tabel 17: Resultat af Amgro's analyse for 1. linje behandling (P1), gns. omkostninger per patient, kr., AIP

	Tecentriq	CaG	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	176.721	15.556	161.164
Hospitalsomkostninger	33.796	56.804	-23.008
Tværsæktorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	13.817	23.937	-10.119
Totale omkostninger	224.334	96.297	128.037

Tabel 18: Resultat af Amgros analyse for 2. linje behandling (P3), gns. omkostninger per patient, kr., AIP

	Tecentriq	Vinflunin	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	142.947	64.307	78.640
Hospitalsomkostninger	30.431	32.741	-2.310
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	10.009	10.110	-102
Totale omkostninger	183.386	107.158	76.228

For analysen hvor Tecentriq sammenlignes med CaG i 1. linje anvendes median behandlingstid fra De Santi *et al.* 2012(6) og IMvigor210(7), som illustreret i tabel 19

Tabel 19: Behandlingslængde Amgros analyse 1. linje (P1), måneder

Analyse	Behandlingslængde, måneder	
	Tecentriq	CaG
Median behandlingstid*	3,46	3,21

*De Santi *et al.* 2012(6) og IMvigor210(7).

For analysen hvor Tecentriq sammenlignes med vinflunin i 2. linje anvendes median behandlingstid fra IMvigor211(8), som illustreret i tabel 20

Tabel 20: Behandlingslængde Amgros analyse 2. linje (P3), måneder

Analyse	Behandlingslængde, måneder	
	Tecentriq	Vinflunin
Median behandlingstid*	2,80	2,10

*IMvigor211(8).

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændringer i behandlingstid. Median behandlingstid er anvendt, da det ikke har været muligt af frembringe gennemsnitlig behandlingstid for alle regimer. Da median behandlingstid ikke er et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid, belyses usikkerheden ved følsomhedsanalyser for behandlingstiden ved at variere behandlingstiden med +100 % tilsvarende gennemsnitlig behandlingstid fra EMA EPAR for Tecentriq.

Resultaterne af Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

Tabel 21: +100 % behandlingstid for P1, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	Grundanalyse	+100%
Totale meromkostninger	128.037	255.982

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at meromkostningerne per patient forbundet med Tecentriq behandling potentielt vil blive øget med ca. 128.000 kr. i forhold til grundscenariet, hvis behandlingstid øges med 100% for både Tecentriq og CaG.

Tabel 22: +100 % behandlingstid for P3, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	Grundanalyse	+100%
Totale meromkostninger	76.228	152.365

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at meromkostningerne per patient forbundet med Tecentriq behandling potentielt vil blive øget med ca. 76.000 kr. i forhold til grundscenariet, hvis behandlingstid øges med 100% for både Tecentriq og vinflunin.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af fuldtidspatienter, som kvalificerer til behandling med Tecentriq over 12 måneder med udgangspunkt i Medicinrådets protokol, som estimerer at ca. 200 og 80-100 patienter kandiderer til Tecentriq i hhv. 1. og 2. linje. Ansøger antager, at halvdelen af patienterne går ind i modellen måned 1, hvorefter antallet korrigeres med overlevelsesestimater fra IMvigor 211 studiet(8), således at 65% af patienterne er i live ved måned 6 og 37% ved måned 12. Ved måned 6 går den resterende halvdel af patienter ind i modellen, som ligeledes korrigeres med overlevelsesestimater fra IMvigor 211 studiet(8). Ansøger estimerer at denne tilgang resulterer i "hele patientår", altså antal patienter som behandles over 52 uger.

Overlevelseskorrektionen er ens for både 1. og 2. linjeanalyserne.

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Tecentriq, hvis Tecentriq anbefales som standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Tecentriq, hvis Tecentriq ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator hhv. CaG eller vinflunin.

Det estimerede antal patienter per år i den samlede population illustreres i tabel 23 og 25.

Tabel 23: Ansøgers estimat af antal patienter per år for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	200	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	200
Total	200	Total	200

Ansøger har estimeret hele patientår for år 1 med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 22.

Tabel 24: Ansøgers estimat af hele patientår for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	106	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	106
Total	106	Total	106

Tabel 25: Ansøgers estimat af antal patienter per år for 2. linje (P3), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
----------------------------------	--	---------------------------------------	--

Tecentriq	90	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	90
Total	90	Total	90

Ansøger har estimeret hele patientår for år 1 med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 24.

Tabel 26: Ansøgers estimat af hele patientår for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	48	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	48
Total	48	Total	48

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet analyser med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter for både 1. og 2. linje.

I analysen for et lavt antal patienter i 1. linjebehandling antager ansøger, at der starter 150 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 250 nye patienter per år.

I analysen for et lavt antal patienter i 2. linjebehandling antager ansøger, at der starter 80 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 100 nye patienter per år.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen.

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 100 % af alle nye patienter vil modtage Tecentriq, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Da ansøgers estimat af budgetkonsekvenser beror på den indsendte meromkostningsanalyse, som Amgros vurderer ikke er repræsentativ for de reelle meromkostninger forbundet med behandling med Tecentriq, præsenteres ansøgers resultater ikke. Amgros har udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' korrigeret meromkostningsanalyse og med ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen, som præsenteres i herunder.

4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Antager at 200 patienter behandles med median behandlingstid i 1.linje.
- Antager at 90 patienter behandles med median behandlingstid i 2.linje

4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Tabel 31: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 1. linje (P1) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	42,1	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	14,5
Total	42,1	Total	14,5

Tabel 32: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 1. linje (p1) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	År 1
Anbefales	42,1
Anbefales ikke	14,5
Total	27,6

Sammenlignet med CaG estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i 1. linje til at være ca. 27,6 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 33: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 2. linje (P3) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	15,6	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	8,7
Total	15,6	Total	8,7

Tabel 34: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 2. linje (P3) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	År 1
Anbefales	15,6
Anbefales ikke	8,7
Total	6,9

Sammenlignet med vinflunin estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i 2. linje til at være ca. 6,9 millioner kr. per år i år 1.

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

Tabel 35: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for 1. linje (P1), pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens år 1
Amgros' grundscenarior Tecentriq vs. CaG	27,6
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år
	20,7

Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	34,5
----------------------------------	--------------------------	------

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 6,9 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med CaG.

Tabel 36: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for 2. linje (P3), pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens år 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. vinflunin		6,9
Nedre estimat for antal patienter	80 nye patienter per år	6,1
Øvre estimat for antal patienter	100 nye patienter per år	7,6

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 0,7-0,8 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med vinflunin.

5 DISKUSSION

Behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med både CaG og vinflunin. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingslængden og lægemiddelomkostningerne for Tecentriq. Hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet. Dog har patientomkostningerne for 1. linje behandling med CaG en mindre betydning for meromkostningerne.

Usikkerheden omkring behandlingslængden er betydelige da anvendte estimater, medianbehandlingslængde og estimater fra behandlende onkolog, ikke er repræsentative for den gennemsnitlige behandlingslængde. Den gennemsnitlige behandlingslængde har ikke været mulig at fremskaffe, så medianbehandlingslængde er anvendt på trods af at dette underestimerer behandlingslængden, og derved underestimerer meromkostninger for Tecentriq.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af uroteliale karcinomer [Internet]. 2017. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-atezolizumab-blaerekraeft.pdf>
2. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Atezolizumab [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 3]. p. 1–26. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
4. European Medicines Agency. Public Assessment Report Tecentriq. Assess Rep Tecentriq [Internet]. 2017;44(July). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
5. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jan 10;30(2):191–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.37.3571>
7. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Daniel P, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67–76.
8. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Dec 18;390(10171):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til behandling af uroteliale karcinomer

Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab
Firma	Roche A/S
ATC-kode	Ikke tildelt (pr. 17. januar 2018)
Virkningsmekanisme	Anti PD-L1. Dvs. et antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1 og PD-1 receptorer.
Administration/dosis	1200 mg IV hver tredje uge.
EMA-indikation	Tecentriq som enkeltstofbehandling til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk uroteliale karcinomer efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatinbehandling ikke er egnet.
Godkendelsesdato	30. januar 2018
Offentliggørelsesdato	30. januar 2018
Dokumentnummer	14270
Versionsnummer	1.0
Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1)	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom giver:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med CaG for patienter, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med vinflunin for patienter, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi. Evidensens kvalitet vurderes at være **lav**.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikke-alvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger.

Kategori 6. Ikke dokumenterbar merværdi: Ikke-dokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling / andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

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 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.

Forkortelser

ARR:	Absolut risikoreduktion
BSC:	<i>Best supportive care</i> (Palliativ behandling)
CaG:	Carboplatin og gemcitabin i kombination
CI:	<i>Confidence interval</i> (Konfidensinterval)
DOR:	<i>Duration of response</i> (Responstid)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske lægemiddelagentur)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
QLQ-30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (Redskab til vurdering af livskvalitet)
GFR:	Glomerulær filtrationsrate
GRADE:	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (System til vurdering af evidens)
HR:	Hazard ratio
RR:	Relativ risiko
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	<i>Overall survival</i> (Samlet overlevelse)
OS-rate:	<i>Overall survival rate</i> (Overlevelseshastighed)
PD-1:	<i>Programmed death protein 1</i>
PD-L1:	<i>Programmed death ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression free survival</i> (Progressionsfri overlevelse)
PP:	Per protokol
PS:	<i>Performance status</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
RCT:	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomiseret kontrolleret studie)
RoB 2.0:	<i>Cochrane Risk of Bias 2.0</i> (Redskab til vurdering af risiko for bias)
Robins-I:	<i>Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions</i> (Redskab til vurdering af risiko for bias i ikke randomiserede studier)
UC:	<i>Urothelial carcinoma</i> (Uroteliale karcinomer. Forkortelsen bruges i denne rapport som synonym for lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk uroteliale karcinomer).

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
	<i>Urotelialt karcinom</i>	5
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	7
5	Klinisk merværdi	8
5.1	Klinisk merværdi af atezolizumab til patienter som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi	8
5.1.1	Gennemgang af studier	8
5.1.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi af atezolizumab (1. linje)	10
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Konklusion for atezolizumab til patienter med UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin	15
5.2	Klinisk merværdi af atezolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi	15
5.2.1	Gennemgang af studier	15
5.2.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi.....	16
5.2.3	Evidensens kvalitet	20
5.2.4	Konklusion for atezolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.....	21
6	Andre overvejelser	21
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
10	Referencer	22
	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaklinformation til Medicinrådet	25
	Bilag 2: GRADE evidensprofiler	26

1 Formål

Vurderingsrapporten har til formål systematisk at vurdere den kliniske merværdi af atezolizumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på, om Medicinrådet skal anbefale atezolizumab som en mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende uroteliale karcinom (UC). Vurderingsrapporten bygger på den endelige ansøgning fra Roche og vil sammen med omkostningsanalysen udarbejdet af Amgros danne grundlag for Rådets anbefalingsrapport.

2 Baggrund

Uroteliale karcinom

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af UC [1–3]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder [1–4].

Ca. halvdelen af patienterne med UC (500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv, inkurabel kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 %. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever [1,3,5].

Nuværende behandling

Behandling af UC omfatter generelt kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [1,3].

Som 1. linjebehandling af lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende uroteliale karcinom vil patienter i Danmark i performancestatus (PS) 0-2 og normal nyrefunktion hovedsageligt blive tilbudt kemoterapi med carboplatin i kombination med gemcitabin (CaG) [1]. Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min) tåler ikke behandling med cisplatin, og der findes ikke nogen sikker evidensbaseret standardkemoterapi til disse patienter. I Danmark har man valgt at anvende behandling med CaG, da det har vist effekt, har en acceptabel bivirkningsprofil, og kan anvendes til patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min. Ældre patienter ("biologisk alder" > 75 år) kan også blive tilbudt behandling med CaG eller alternativt monoterapi med gemcitabin. Patienter med GFR < 30 ml/min vil i dag ikke få tilbudt nogen farmakologisk progressionshæmmende behandling [1].

1. linjebehandling for patienter med performancestatus 0-2

GFR, ml/min	GFR 30-60 ml/min, samt ældre	GFR < 30 ml/min
Behandling	carboplatin og gemcitabin (CaG)	"Best supportive care" (BSC)

Som 2. linjebehandling kan patienter med god PS (0-1) tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende (eller adjuverende) kombinationsbehandling samt ved progression af metastatisk sygdom mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi [1].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også *check-point inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller, gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1), kan nedregulere immunforsvarets angreb [6]. Atezolizumab er et humant monoklonalt IgG antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1 og PD-1-receptorer, hvorved T-cellernes immunrespons reetableres [7]. Behandlingen administreres som 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge. Første infusion gives over 60 min., og hvis veltolereret nedsættes infusionstid til 30 min. ved efterfølgende infusioner. Medicinrådet har den 12. december godkendt to lignende immunterapibehandlinger, nivolumab og pembrolizumab, som mulig standardbehandling til UC^{1,2}.

Inden for blære- og urotelialkræft har atezolizumab indikation til behandling af:

1. patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi
2. patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi.

Atezolizumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) [8,9].

3 Metode

Medicinrådet har den 21. december 2017 modtaget en endelig ansøgning for atezolizumab til behandling af UC.

Medicinrådets sekretariat har vurderet, at ansøger, for de fleste effektmål, har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom", som blev godkendt af Medicinrådet den 4. september 2017³.

Ansøgningen afveg på følgende punkter:

- Data for livskvalitet ift. 2. linjebehandling er rapporteret på anden måde end angivet i protokollen. Fagudvalget fandt, at det, på det fremsendte datagrundlag, ikke var muligt at foretage en kategorisering af den kliniske merværdi eller vurdering af evidensens kvalitet for dette effektmål.
- Ansøger havde rapporteret grad 3-5 bivirkninger samlet og ikke grad 3-4 bivirkninger, som specificeret i protokollen. Det var desuden uklart hvilket datagrundlag, der lå til grund for opgørelsen. Fagudvalget anmodede derfor ansøger om at fremsende de absolutte tal for grad 3-4 bivirkninger, hvilket blev fremsendt den 19. januar 2018. Ansøger har indvilliget i, at tallene offentliggøres sammen med ansøgningen.

¹ <http://medicinraadet.dk/media/6467/anbefaling-10-nivolumab-blaerekraeft.pdf>

² <http://medicinraadet.dk/media/6469/anbefaling-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>

³ <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-atezolizumab-blaerekraeft.pdf>

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektmål og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

4 Litteratursøgning

Patienter som ikke er kandidater til behandling med cisplatin (1. linjebehandling)

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol⁴, for atezolizumab og carboplatin/gemcitabin (CaG), hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

- Et ukontrolleret fase 2-studie (IMvigor 210) af atezolizumab [8].
- Et randomiseret kontrolleret fase 2/3-studie (RCT) af CaG [10].

Der er i IMvigor 210 [8] ikke data for patienter med GFR < 30 ml/min. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi af atezolizumab for denne patientgruppe.

Patienter som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (2. linjebehandling)

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, for atezolizumab og vinflunin, hvilket har resulteret i inklusion af:

- Et RCT, hvor atezolizumab er sammenlignet med kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) (IMvigor 211) [9].

Ansøger har, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, leveret data fra dette studie i form af en subgruppeanalyse af patienter fra de behandlingscentre, som anvendte vinflunin som komparator. Data for overlevelse i subgruppeanalysen er publicerede [7,9]. Data for de øvrige effektmål er upublicerede, men fremgår af ansøgningsskemaet. Ansøger har tilkendegivet, at data må offentliggøres sammen med ansøgningen.

⁴ <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-atezolizumab-blaekreft.pdf>

Ansøger refererer i øvrigt til andre studier af hhv. atezolizumab og vinflunin, hvor effekten er undersøgt i enten ukontrolleret design eller indgår i et RCT med anden komparator [11–14]. Da der foreligger data fra IMvigor 211-studiet [9] med direkte sammenligning af atezolizumab og vinflunin for alle præspecificerede effektmål, vil vurderingen af den kliniske merværdi alene blive baseret på en subgruppeanalyse heraf.

5 Klinisk merværdi

5.1 Klinisk merværdi af atezolizumab til patienter som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab til patienter i PS 0-2 med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-60 ml/min), som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi, giver en **lille klinisk merværdi sammenlignet med CaG** (meget lav evidenskvalitet).

Den kliniske merværdi hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).

5.1.1 Gennemgang af studier

Atezolizumab

IMvigor 210 er et ukontrolleret fase 2-studie af atezolizumab, som inkluderede to patientkohorter [8]. Kohorte 1 er 1. linjebehandling (dvs. patienter i PS 0-2, som ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi). Af de 167 patienter, som blev screenet, blev 123 inkluderet. Heraf blev 4 patienter ekskluderet, fordi de ikke opfyldte de præspecificerede inklusionskriterier. Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR). Sekundære effektmål var responsvarighed (DOR), samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Bivirkninger blev undersøgt i intention-to-treat populationen (ITT) (n=119).

Prospektivt var patienterne i IMvigor 210 underinddelt efter ekspresion af PD-L1 på tumorinfiltrerede immunceller i kategorierne IC 0 (< 1 %), IC 1 (1-5 %), IC 2 (5<10 %) og IC 3 (< 10 %), som anført i tabellen nedenfor. Kohorte 1 var oprindeligt tænkt som en eksplorativ kohorte á 30 patienter, men for at styrke studiet blev dette øget til 100 patienter i en senere protokolændring.

Den primære analyse er udført efter alle patienter har minimum 24 ugers follow-up, og den mediane opfølgningstid for overlevelse var 8,5 mdr. i hele populationen. En opdateret analyse er udført i ITT-populationen ved 17,2 mdrs. opfølgningstid.

PD-L1 ekspresionsniveau i ITT populationen er angivet med følgende cut-off værdier:

PD-L1-status i Intention-to-treat populationen*	n (%)
IC 0 (< 1 %)	39 (32,8 %)
IC 1 (1-5 %)	48 (40,3 %)
IC 2-3 (\geq 5 %)	32 (26,9 %)

*Supplementary material. IMvigor 210 [8].

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med *Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions assessment tool* (Robins-I) [15]. Fagudvalget vurderede, at der er en lav risiko for bias (se bilag 2).

Gemcitabin og carboplatin (CaG)

I et RCT af De Santis et al. [10] blev 238 patienter med UC, der ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi og i PS 0-2, randomiseret i en 1:1-ratio til carboplatin/gemcitabin (CaG) eller methotrexat/carboplatin/vinblastin. Patienterne blev inkluderet fra 29 centre i 12 lande. Data blev indsamlet mellem 2000 og 2008. Den mediane opfølgningstid var 4,5 år. Studiets primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål var bivirkninger, responsrater og PFS. Alle data blev rapporteret for ITT-populationen. Livskvalitet blev målt med spørgeskemaet EORTC QLQ C-30. Kun data fra patienterne, der blev behandlet med CaG (n=119), vil indgå i Medicinrådets vurdering.

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med *Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)* [16]. Fagudvalget vurderede, at der for ikkepatientrapporterede outcomes (PFS, responsrater og toxicitet) er uklar risiko for bias ("some concerns"). For livskvalitet er der høj risiko for bias, mens der for det primære effektmål, OS, er lav risiko for bias (se bilag 2).

Studiekarakteristika og baselinedata for atezolizumab og carboplatin/gemcitabin

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor.

Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier

	Atezolizumab (n=119) ^{1,2}	Carboplatin/Gemcitabin (n=119) ³
Inklusion af patienter, årstal	2014-2015	2000-2008
Studiedesign	Prospektivt, ukontrolleret	RCT
Antal patienter - ITT	119	119
Median opfølgning OS, mdr.	17,2 mdr.	9,3 mdr.
Alder, median (range)	73 (51-92)	70 (36-87)
Performance status, n (%)		
0	45 (38 %)	20 (17 %)
1	50 (42 %)	46 (39 %)
2	24 (20 %)	53 (45 %)
Antal patienter med organmetastaser, n (%)		
- Lever	25 (21 %)	20 (17 %)
- Visceral involvering	78 (66 %)	55 (46 %)
Antal patienter med lymfeknude metastaser	31 (26 %)	Ikke angivet
GFR < 60 ml/min	84 (71 %)	66 (55,5 %)

¹IMvigor210 [8] ²EPAR, Tecentriq [7], ³De Santis et al. 2012 [9].

Opfølgningstiden i IMvigor 210 er længere (17,2 mdr.) end opfølgningstiden for CaG studiet (9,3 mdr.) [8,10]. En større andel af patienterne behandlet med atezolizumab havde god performancestatus sammenlignet med patienterne, som blev behandlet med CaG [10], hvorimod flere patienter havde metastaser med visceral involvering herunder levermetastaser. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt der er ligelig fordeling af patienter med lymfeknuder eller knoglemetastaser, da dette ikke er opgivet i

studierne. Der var flere patienter med nedsat nyrefunktion i IMvigor 210 af atezolizumab end i studiet af CaG [8,10]. Fagudvalget vurderer, at det ikke kan udelukkes, at forskellen i PS kan have betydning for sammenligningen. De øvrige forskelle vurderes ikke af væsentlig betydning for sammenligningen.

5.1.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi af atezolizumab (1. linje)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem atezolizumab og CaG beskrives narrativt i henhold til protokollen, da der ikke findes direkte komparative studier af atezolizumab og CaG. De relative forskelle vil ikke blive angivet, da de observationelle data for atezolizumab ikke tillader en statistisk sammenligning (CaG). Sammenligningen af data for de to lægemidler er således forbundet med stor usikkerhed. For uddybning af evidensens kvalitet, se afsnit 5.1.3 og bilag 2.

Samlet overlevelse (kritisk)

For OS er der anvendt to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate ved 12 mdr. Disse to mål vil supplere hinanden. Median OS giver svar på, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde. OS-raten giver et estimat af, hvor mange som er i live ved 12 mdr.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle		
Median OS (mdr.)	2 mdr. eller	15,9 mdr [10,4; NE] vs. 9,3 mdr.*
OS-rate ved 12 mdr.	5 %	57 % [48;66] vs. ca. 40 %
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget Lav	

NE: Not estimated. *Konfidensintervaller for effektestimaterne OS og OS-rate for CaG i ITT-analysen er ikke angivet i studiet. OS-raten for CaG er estimeret ved aflæsning af fig. 2 i artiklen [10].

Forskellen i median OS mellem atezolizumab og CaG er 6,6 mdr. Forskellen i OS-rate ved 12 mdr. er estimeret til 17 % for atezolizumab sammenlignet med CaG. For både OS og OS rate overstiges den mindste klinisk relevante forskel til fordel for atezolizumab. Der er dog tale om en indirekte narrativ sammenligning, og den statistiske usikkerhed på effektestimaterne kan ikke kvantificeres. Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af atezolizumab på samlet overlevelse indikerer **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** ift. CaG.

OS ift. PD-L1 status

Ansøger har angivet effekten af atezolizumab på samlet overlevelse for patienter med PD-L1-status underinddelt efter ekspression af PD-L1 på tumorinfiltrerede immunceller (IC):

PD-L1 status (IC)	Median OS (mdr.) [95 % CI]	OS-rate ved 12 mdr. (%) [95 % CI]*
IC 0/1 (Ekspression < 5 %)	19,1 [9,8;NE]	59 % [48;70]
IC 2/3 (Ekspression ≥ 5 %)	12,3 [6,0;NE]	52 % [35;70]
Hele populationen (n=119)	15,9 [10,4;NE]	57 % [48;66]

*NE, not estimated.

Generelt ses en effekt uanset ekspression, og fagudvalget vurderer derfor, at dette sammen med studiets størrelse og design gør, at man på det aktuelle datagrundlag ikke kan konkludere på selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1-status (Fig. 1) [8].

Bivirkninger (grad 3 eller 4) (kritisk)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad 3-4 bivirkninger er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [17].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle	5 %	16 % vs. min. 53 %
Klinisk merværdi	Vigtig	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

For CaG er det samlede antal grad 3 og 4 bivirkninger ikke opgjort [10]. Den hyppigste specifikke bivirkning var neutropeni, som forekom hos 53 % (n=63) af patienterne. Den samlede frekvens af grad 3 og 4 bivirkninger er formentlig højere jf. tabellen nedenfor [6]. De 53 % anvendes således som et konservativt estimat for forekomsten af mindst én grad 3 eller 4 bivirkninger ved behandling med CaG. De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger for atezolizumab og CaG er angivet i tabellen nedenfor. Fagudvalget bemærker, at bivirkningen træthed ikke er rapporteret i CaG-studiet [10], hvilket ellers er en hyppig bivirkning ved kemoterapi.

Det bemærkes desuden, at der for CaG blev rapporteret 9,3 % af "severe acute toxicity", som omfattede grad 4 trombocytopeni med blødning, grad 3 eller 4 nyretoksicitet, neutropen feber eller mundbetændelse [10]. Disse bivirkninger blev ikke set ved behandling med atezolizumab [8]. Fagudvalget bemærker, at der for CaG også er 2 grad 5 bivirkninger (2 dødsfald).

Grad 3 eller 4 bivirkninger	Atezolizumab	CaG
I alt	16 %	53 %
Leukopeni	0 %	45 %
Neutropeni	0 %	53 %
Heraf febril	0 %	4 %
Trombocytopeni	0 %	48 %
Infektion	0 %	12 %
Træthed	3 %	NA
Diarré	2 %	-
Forhøjet ALAT	3 %	-
Forhøjet ASAT	3 %	-
Forhøjet basisk fosfatase	1 %	-
Forhøjet Bilirubin	2 %	-
Hypofosfatæmi	2 %	-
Nyresvigt	2 %	-
Kløe	1 %	-
Nedsat appetit	1 %	-
Anæmi	1 %	-
Udslæt	1 %	-
Hypotension	1 %	-
Autoimmun colit	1 %	-
Leversygdom	1 %	-
Hypersensitivitet	1 %	-

Multipel organ dysfunktion	1 %	-
Portal venetrombose	1 %	-
Grad 5 bivirkninger		
Relateret til behandling	0,8 %	ca. 2 %
Andre årsager	NE	NE

NA, Not estimated.

Bivirkningsprofilen ved atezolizumab synes overordnet set sammenlignelig med nivolumab og pembrolizumab, som er godkendt som mulig standardbehandling [18,19].

Der er tale om en narrativ indirekte sammenligning mellem atezolizumab og CaG, og den statistiske usikkerhed kan ikke kvantificeres. På trods af dette finder fagudvalget, at forskellen i estimerne for grad 3 og 4 bivirkninger er af en størrelse (37 %), som overstiger den mindste klinisk relevante forskel og indikerer en **vigtig klinisk merværdi** for atezolizumab ift. CaG. Fagudvalget vægter i betragtningen også hvilke bivirkninger, som de vurderer er af størst betydning for patienten herunder febril neutropeni og infektioner.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Objektiv respons er defineret som andel patienter, som opnår enten komplet respons eller partiel respons.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
Absolut forskel i objektiv responsrate (ORR)	10 %	24 % vs. 36 %
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Fagudvalget bemærker, at antallet af patienter, der opnåede komplet respons med atezolizumab, var 9 %, mens ca. 3 % af patienterne opnåede komplet respons med CaG. ORR ved behandling med atezolizumab var 24 %. Til sammenligning var ORR for CaG 36 % [10]. Forskellen i ORR mellem atezolizumab og CaG (12 %) overstiger dermed umiddelbart den mindste klinisk relevante forskel. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data fra to forskellige studier, kan den statistiske usikkerhed på effektestimaterne ikke kvantificeres, hvorfor fagudvalget vurderer, at den **kliniske merværdi er ikkedokumenterbar**.

Objektiv responsrate ift. PD-L1 status

Fagudvalget har ikke forholdt sig til PD-L1-status for responsrate. Studiets størrelse og design gør, at man ikke på det aktuelle datagrundlag kan konkludere noget om evt. selektion af behandling på baggrund af PD-L1-status [8].

Responsvarighed (vigtig)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [20].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
Absolut forskel i responsvarighed, mdr. (DOR)	Median forskel på 2 mdr.	NR vs. NE
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

NR, not reached, NE, not estimated.

For CaG [10] er den mediane responsvarighed ikke rapporteret, og for atezolizumab blev den mediane responsvarighed ikke nået for hverken hele populationen eller PD-L1-subgrupperne [8].

Fagudvalget kan derfor **ikke vurdere den kliniske merværdi** iht. responsvarighed.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression [21]. Studier af andre immunonkologiske behandlinger indikerer, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse for denne behandlingsmodalitet [22].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
<u>Absolutte forskelle</u> Median PFS (mdr.)	2 mdr.	2,7 [2,1;4,2] vs. 5,8 mdr.
PFS-rate ved 12 mdr.	eller 5 %	NE vs. NE
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den mediane PFS ved behandling med atezolizumab var 2,7 mdr. [2,1;4,2]. Til sammenligning var median PFS 5,8 mdr. for CaG og dermed en absolut forskel på 3,1 mdr. til fordel for CaG.

PFS rate ved 12 måneder er ikke opgivet for atezolizumab eller CaG, hvorfor fagudvalget ikke kan lægge vægt på dette effektmål.

Fagudvalget vurderer, på baggrund af manglende kendskab til størrelsen af den statistiske usikkerhed, at resultaterne for den mediane PFS indikerer en **ikke dokumenterbar klinisk merværdi** for atezolizumab sammenlignet med CaG.

Progressionsfri overlevelse ift. PD-L1 status

Generelt ses en effekt uanset ekspression, og fagudvalget vurderer derfor, at dette sammen med studiets størrelse og design gør, at man på det aktuelle datagrundlag ikke kan konkludere på selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1 status [8].

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for UC patienter måles med flere forskellige instrumenter f.eks. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [23].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. CaG
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	Kan ikke vurderes
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Ingen evidens	

Der blev indsamlet data på livskvalitet for atezolizumab i IMvigor 210 [6]. For CaG rapporteres ikke absolutte ændringer i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 bl.a. grundet lav svarrate ved follow-up tidspunktet [9].

Fagudvalget kan derfor **ikke vurdere den kliniske merværdi** for livskvalitet, hvorfor dette effektmål ikke vil vægte i den samlede vurdering.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af atezolizumab til patienter, der ikke er kandidater til cisplatinbaseret behandling, er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der er tale om data fra et observationelt, sponsoreret studie af atezolizumab [8], som indirekte sammenlignes med data for komparator, CaG, fra et investigatorinitieret RCT [10]. Fagudvalget bemærker, at dette kan have betydning iht. rapportering af bivirkninger, idet bivirkningsfrekvens rapporteres langt mere omfattende for det nye lægemiddel. Kravene til inklusion af patienter kan tillige medføre, at der er tale om en særligt selekteret patientgruppe.

Iht. GRADE-retningslinjerne er evidenskvaliteten nedgraderet 1-2 niveauer for hver af GRADE-kriterierne: "indirekthed, upræcist estimat og inkonsistens". Da der ikke foreligger data på livskvalitet eller PFS-rate efter 12 mdr. for atezolizumab eller CaG, kan evidensens kvalitet ikke vurderes for disse effektmål [24]. For responsvarighed foreligger der ikke data for atezolizumab eller CaG, hvorfor dette effektmål heller ikke kan vurderes i henhold til GRADE.

Fagudvalget har for hvert effektmål vurderet, om der var basis for at opgradere evidenskvalitet iht. GRADE-kriterierne for opgradering af evidens fra observationelle studier: "stor effekt, dosisresponsammenhæng eller mulig confounding kan have reduceret effekten". Fagudvalget finder, at forskellen i bivirkningsestimatet mellem atezolizumab og CaG er stor. I henhold til GRADE-retningslinjer for opgradering af evidens af observationelle studier er det ikke muligt at opgradere evidenskvaliteten, når der på forhånd er nedgraderet for et eller flere af de fem øvrige domæner [24]. Da evidenskvaliteten allerede er nedgraderet for flere af ovennævnte forhold, er den samlede evidenskvalitet **meget lav**.

Se bilag 2 for yderligere information.

5.1.4 Konklusion for atezolizumab til patienter med UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin

Fagudvalget har i vurderingen af den kliniske merværdi af atezolizumab særligt vægtet effekter på de kritiske effektmål, overlevelse og bivirkninger af grad 3 eller 4. Fagudvalget finder, at resultater for samlet overlevelse indikerer **ikke dokumenterbar** klinisk merværdi af atezolizumab. Resultaterne for bivirkninger indikerer en **vigtig klinisk merværdi**. De øvrige effektmål bidrager ikke, da effekten enten er ikkedokumenterbar eller ikke vurderes pga. manglende data.

Fagudvalget bemærker, at der er tale om en narrativ sammenligning af data fra to forskellige studier, og den statistiske usikkerhed på effektestimaterne kan derfor ikke kvantificeres. Effekten af atezolizumab sammenlignet med CaG ift. bivirkninger (grad 3 eller 4) overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Forskellene på effektestimaterne danner baggrund for, at fagudvalget vurderer, at atezolizumab har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med CaG.

Fagudvalget kan ikke vurdere effekten af atezolizumab for patienter med GFR < 30 ml/min.

Vurdering ift. PD-L1 status

Der er ikke dokumentation for, at effekten af atezolizumab er afhængig af PD-L1 status. Fagudvalget finder derfor ikke, at PD-L1 status kan anvendes til selektion af patienter.

5.2 Klinisk merværdi af atezolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab har en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet er lav).

5.2.1 Gennemgang af studier

I IMvigor 211-studiet blev 931 patienter med inoperabelt, lokalavanceret eller metastaserende UC progredieret efter behandling med platinbaseret kemoterapi, randomiseret 1:1 til ublindet behandling med atezolizumab eller kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel). Allokeringen blev stratificeret efter PD-L1 IHC-status (IC0/1 vs. IC2/3) samt prognostiske risikofaktorer [9].

Det primære effektmål var OS. Sekundære effektmål var ORR, PFS og DOR. Herudover blev der rapporteret livskvalitet (EORTC QLQ-C30) [9].

Vurderingen af den kliniske merværdi af atezolizumab ift. vinflunin er baseret på en subgruppeanalyse af IMvigor 211-studiet [9], som inkluderer data for 502 patienter fra de centre, hvor kemoterapibehandlingen bestod af vinflunin. Data for effekt er baseret på ITT-populationen. Data for bivirkninger er baseret på alle patienter, som modtog mindst én dosis af lægemidlet.

Baselinekarakteristika var sammenlignelige mellem grupperne, som fik atezolizumab og kemoterapi samt mellem subgrupperne, som fik atezolizumab og vinflunin.

Baseline data IMvigor 211 [9]

Studie (design)	IMvigor 211 (RCT)		IMvigor 211 (subgruppe-analyse)	
	Atezolizumab	Kemoterapi*	Atezolizumab	Vinflunin
Intervention				
Patienter (ITT)	467	464	252	250
Safety population#	459	443	247	242
Median opfølgning (mdr.)	17,3	17,4	-	-
95 % CI	(16,7-18,6)	(15,7-18,5)	-	-
range	0-24,4	(0-24,4)	-	-
Alder (år)				
Median (range)	67 (33-88)	67 (31-84)	67	67
< 65 år	40 %	40 %	41 %	37 %
≥ 65 år	60 %	60%	59 %	63 %
Performancestatus				
0	47 %	45 %	44 %	43 %
1	53 %	55 %	56 %	57 %
Patienter med metastaser i:				
- Lever	30 %	28 %	34 %	34 %
- Visceral involvering	77 %	77 %	-	-
- Kun lymfeknuder	12 %	14 %	-	-
Risikofaktorer †				
0	31 %	30 %	28 %	28 %
≥ 1	69 %	70 %	72 %	72 %
PD-L1 (IC-score)				
0/1 (ekspression < 5 %)	75 %	75 %	-	-
2/3 (ekspression ≥ 5 %)	25 %	25 %	-	-

* Paclitaxel, docetaxel eller vinflunin.

Patienter, som havde modtaget mindst én dosis, indgik i safety-populationen.

† Belmont risikofaktorer: PS > 0, hæmoglobin < 10 g/dl, levermetastaser og tidligere kemoterapi < 3 mdr.

- Ikke oplyst.

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [16]. Fagudvalget vurderede, at der for OS og bivirkninger er uklar risiko for bias ("*some concerns*"), mens der for de øvrige effektmål (ORR, DOR, PFS og livskvalitet) er høj risiko for bias pga. manglende blinding af assessor (se bilag 2).

5.2.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

Samlet overlevelse (kritisk)

For OS kan der anvendes to mål: median OS og OS-rate ved 12 mdr. Median OS giver svar på, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde. OS-raten giver et estimat af, hvor mange som er i live ved 12 mdr.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median OS (mdr.) OS-rate ved 12mdr	2 mdr. eller 5 %	9,2 (7,9-10,4) vs. 8,3 (6,9-9,6) NR
Relativ forskel Median OS	Stor: HR øvre grænse < 0.85 Vigtig: HR øvre grænse < 0,95 Lille: HR øvre grænse < 1,00 Ingen: HR øvre grænse ≥ 1	0,97 (0,79-1,19)
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Lav	

Den mediane OS i subgruppeanalysen var 9,2 (7,9-10,4) mdr. for atezolizumab vs. 8,3 (6,9-9,6) mdr. for vinflunin [7,8]. Forskellen er hverken statistisk signifikant eller klinisk relevant, da øvre konfidensinterval overstiger 1, og den absolutte forskel (0,9 mdr.) ikke overstiger den mindste relevante forskel.

OS-rate ved 12 mdr. er ikke angivet for subgruppeanalysen ift. vinflunin. Fagudvalget bemærker, at man i det oprindelige studie, hvor atezolizumab blev sammenlignet med kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel,) fandt en OS-rate ved 12 mdr. på 39 (35-44) % for atezolizumab og 32 (28-37) % for kemoterapi [9], hvortil man kan beregne en HR = 0,82 (0,69-0,98) og en ARR = 7 (1-13) %. Fagudvalget vil forvente, at ARR for atezolizumab ift. vinflunin ligger i nogenlunde samme niveau, men den statistiske usikkerhed er ukendt.

Analyser ift. patienternes PD-L1-status (IC score) fandt stort set samme HR og ARR for atezolizumab ift. kemoterapi i de forskellige IC-kategorier [9], og dermed ikke nogen umiddelbar sammenhæng imellem PD-L1-ekspression og effekt.

Fagudvalget vurderer, at data for overlevelse, samlet set og uafhængigt af PD-L1-status, indikerer **ingen klinisk merværdi** af atezolizumab ift. vinflunin.

Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad 3-4 bivirkninger er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [17].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle	5 %	20 % vs. 51 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0.75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,39 (0,29-0,51)
Klinisk merværdi	Stor	
Evidensens kvalitet	Lav	

Ansøger har angivet, at frekvensen af grad 3-4 bivirkninger i subgruppeanalysen var 20 % (49/247) for atezolizumab og 51 % (124/242) for vinflunin. Medicinrådet har på denne baggrund beregnet en ARR på 31 % og en relativ forskel på 0,39 (0,29-0,51).

Fagudvalget bemærker, at den oplyste frekvens for atezolizumab-subgruppen (n=247) stemmer overens med de publicerede data fra IMvigot 211-studiet (n=459) [9]. Den oplyste frekvens for vinflunin (51 %) stemmer desuden overens med den frekvens, som Medicinrådet tidligere har estimeret (49-50 %), [18,19].

De hyppigste grad 3-4 bivirkninger ved atezolizumab var anæmi (2 %) og træthed (2 %). Grad 3-4 neutropeni og febril neutropeni forekom hos < 1 % af patienterne [9]. Der blev ikke fundet oplysninger om grad 3 og 4 immunrelaterede bivirkninger i data specifikt for 2. linje med atezolizumab, men frekvensen ved 1. linjebehandling var lav (se afsnit 5.2.1).

Grad 5 bivirkninger forekom hos 0,9 % behandlet med atezolizumab [9], og er af ansøger oplyst til 2,9 % i vinfluningruppen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for bivirkninger indikerer en **stor klinisk merværdi** af atezolizumab ift. vinflunin.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Objektiv respons er defineret som andel patienter, som opnår enten komplet respons eller partiel respons.

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. Vinflunin
Absolutte forskelle	10 %	13 % vs. 16 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	Ikke angivet
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

ORR var 13 % for atezolizumab mod 16 % for vinflunin (konfidensintervaller og relativ forskel er ikke angivet af ansøger), hvormed forskellen (ARR = 3 %) hverken er statistisk signifikant eller klinisk relevant [upublicerede data]. Patienter med positiv PD-L1-ekspression responderede generelt lidt bedre på både atezolizumab og kemoterapi [9]. Effekten i de forskellige PD-L1-grupper ift. vinflunin var derimod af samme størrelsesorden i alle PD-L1-grupper.

Patienter med komplet respons er ikke specifikt opgjort for vinflunin, men var 3 % for både atezolizumab og kemoterapigruppen [9].

Fagudvalget vurderer, at resultater for ORR indikerer **ingen klinisk merværdi** af atezolizumab ift. vinflunin.

Responsvarighed (vigtig)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [20].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. vinflunin
Absolut forskel i responsvarighed, mdr. (DOR)	Median forskel på 2 mdr.	15,9 (9,9-NE) vs. 8,3 (6,2-13,2)
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,43 (0,21-0,87)
Klinisk merværdi	Vigtig	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

NE, not estimated

Ansøger har ved anvendelse af en ustratificeret Cox-regressionsanalyse beregnet en HR på 0,43 (0,21-0,87) ift. vinflunin [upublicerede data fra ansøgningen], som indikerer en vigtig klinisk merværdi for de relativt få patienter, som har responderet på behandling. Den absolutte forskel i responsvarighed ift. vinflunin (7,6 mdr.) er også klinisk relevant.

Fagudvalget finder, at resultaterne for responsvarighed umiddelbart indikerer en **vigtig klinisk merværdi** for atezolizumab, men dette skal ses i lyset af, at ORR er meget lav, og man ikke kan udtale sig om karakteristika for de patienter, som responderer, vs. de som ikke responderer.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression [21]. Studier af andre immunonkologiske behandlinger indikerer, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse for denne behandlingsmodalitet [22].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median PFS PFS-rate ved 12 mdr.	2 mdr. eller 5 %	2,1 (2,1-2,2) vs. 4,0 (3,4-4,2) Ikke angivet
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	Ikke angivet
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Den mediane PFS var 1,9 mdr. kortere for atezolizumab ift. vinflunin [upublicerede data], men i alle tilfælde under den mindste kliniske forskel, hvorfor fagudvalget finder, at dette effektmål ikke får negativ indflydelse på den samlede kliniske merværdi. Data for de relative værdier blev ikke angivet af ansøger og bidrager dermed ikke til vurderingen af klinisk merværdi. Med baggrund i de absolutte værdier for PFS, finder fagudvalget, at resultaterne indikerer "ingen klinisk merværdi".

Livskvalitet (vigtig)

Livskvalitet kan for UC patienter måles med flere forskellige instrumenter f.eks. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [23].

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Atezolizumab vs. vinflunin
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	ikke angivet
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	Ikke angivet
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Ikke vurderet	

*Respondere opnår min. 10 points forværring. Den absolutte ændring i point er ikke angivet.

Der er ikke angivet data i form af antal point opnået på en skala for livskvalitet, hvorfor det ikke vurderes, om den prædefinerede mindste kliniske relevante forskel på 5 point er nået.

Ansøger har angivet upublicerede data for andelen af respondere, der opnår en forværring på mindst 10 point på EORTC QLQ C30. For den samlede livskvalitet var andel respondere 63 % for atezolizumab vs. 57 % for vinflunin med en HR på 0,92 [0,71; 1,18] [upublicerede data]. Fagudvalget bemærker, at forskellen ikke er statistisk signifikant, men finder det vanskeligt at gennemskue, hvordan ansøger er kommet frem til de angivne procenttal (ingen oplysninger om det faktiske antal patienter, som responderer).

Fagudvalget derfor finder, at den kliniske merværdi for livskvalitet ikke kan vurderes på de fremlagte data.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for de kritiske effektmål (overlevelse og bivirkninger) for atezolizumab vs. vinflunin hos patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi er samlet set vurderet som værende lav.

Fagudvalget har nedgraderet de kritiske effektmål ét niveau pga. risiko for bias, fordi data er baseret på en subgruppeanalyse, hvortil patienterne ikke blev centralt randomiseret. Fagudvalget bemærker dog, at der i alle tilfælde ikke er betydningsfulde forskelle i baselinekarakteristika mellem grupperne. Herudover er der nedgraderet for upræcist estimat pga. det relativt lille patientantal.

Fagudvalget har diskuteret, om der skal nedgraderes for inkonsistens, på baggrund af at konklusionen om den kliniske merværdi er baseret på kun ét sammenlignende studie. Fagudvalget vurderer, at resultater fra evt. yderligere studier sandsynligvis vil nå frem til samme konklusion. Fagudvalget har derfor ikke nedgraderet for inkonsistens.

Evidenskvaliteten for de kritiske effektmål vurderes derfor som lav, hvormed den samlede vurdering ender på lav.

For de øvrige effektmål (ORR, DOR, PFS) er der yderligere risiko for bias pga. manglende blinding af assessor, hvorfor der for disse effektmål er nedgraderet to niveauer pga. risiko for bias. Herudover er der her nedgraderet for upræcist estimat pga. brede konfidensintervaller eller manglende information herom. Evidenskvaliteten for ORR, DOR og PFS vurderes derfor at være af meget lav kvalitet.

Evidensens kvalitet for effektmålet "livskvalitet" er ikke vurderet, da de leverede data ikke er i overensstemmelse med protokollen.

Se bilag 2 for yderligere information.

5.2.4 Konklusion for atezolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

For de kritiske effektmål konkluderer fagudvalget, at data for overlevelse indikerer **ingen klinisk merværdi** for atezolizumab, hvorimod data for bivirkninger indikerer **stor klinisk merværdi**.

Resultaterne for de øvrige effektmål adskiller sig generelt ikke fra komparator, hvorfor de ikke bidrager til den kliniske merværdi. Dog indikerer forskellen i responsvarighed en **vigtig klinisk merværdi** for dette effektmål. I betragtning af den meget lave ORR finder fagudvalget dog, at forskellen responsvarighed ikke er tungtvejende i den samlede vurdering af den kliniske merværdi.

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab samlet set har en **lille klinisk merværdi** ift. vinflunin, hvilket overvejende er baseret på en lavere forekomst af alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget vurderer desuden, at der ikke ses en tydelig sammenhæng mellem effekt af atezolizumab PD-L1-status hos patienter med UC, da forskellen ift. vinflunin var af samme størrelse i alle PD-L1-grupper.

6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage øvrige overvejelser i vurderingen af den kliniske merværdi af atezolizumab.

7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at atezolizumab til patienter med lokalavanceret, inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet er **meget lav**) (jf. afsnit 6.1.4).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Lille klinisk merværdi** for patienter, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet er **lav**) (jf. afsnit 6.2.4).

Fagudvalget vurderer, at man ikke ser en tydelig sammenhæng mellem effekt og PD-L1 status, hvorfor PD-L- status ikke kan anvendes som grundlag for valg af behandling.

8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Rådets vurdering skal beskrives detaljeret og transparent og skal inkludere en tydelig begrundelse for den endelige kategorisering. Hvis Rådets vurdering afviger fra fagudvalgets vurdering skal dette fremhæves og afvigelserne skal beskrives.

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab til <indikation> giver en:

- Klinisk merværdi for hvert klinisk spørgsmål listes på punkt form

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra RADS for dette terapiområde. På Medicinrådsmødet den 14. september 2017 blev det vedtaget at igangsætte en udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning for kræft i blære og urinveje, når Medicinrådet har afsluttet de igangværende vurderinger af nye lægemidler. Behandlingsvejledningen skal bl.a. tage stilling til, om atezolizumab kan ligestilles med nivolumab og pembrolizumab, som Medicinrådet tidligere har anbefalet som mulig standardbehandling.

10 Referencer

1. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. 2016.
2. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/. Lægehåndbogen, Blærekraeft [internet].
3. 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
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49(5):725–36.
5. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
6. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma* [internet]. 2015;30–2. Tilgængelig fra: https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09_15_samlet.pdf
7. European Medicines Agency EMA. EPAR, Atezolizumab (tecentriq) [internet]. Bd. 44. 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
8. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial

carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];389(10064):67–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>

9. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2017;6736(17):1–11. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361733297X>
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* [internet]. 2012 [citeret 17. januar 2018];30(2):191–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(11):1015–26. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
12. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20.
13. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* [internet]. 2009;27(27):4454–61. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.5534>
14. Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* [internet]. 2017;28(7):1517–22. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdx186>
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [internet]. 2016 [citeret 17. januar 2018];355:i4919. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>
16. Higgins JPT, Sterne JA, Savović J, al. et. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;
17. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ [internet]. 2010;2009:0–71. Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf
18. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/5985/vurderingsrapport-11-nivolumab-blaerekraeft-final.pdf>
19. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom [internet]. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/5982/vurderingsrapport-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>

20. 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>
21. 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>
22. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* [internet]. 2015 [citeret 17. januar 2018];33(17):1889–94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>
23. 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 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
24. The Grade Handbook Working Group. *GRADE Handbook* [internet]. Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, red. The Cochrane Collaboration; 2015. 1-57 sider. Tilgængelig fra: Schünemann, Holger J. %0ABrozek, Jan %0AGuyatt, Gordon %0AOxman, Andrew

Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

Bilag 2: GRADE evidensprofiler

Cochrane risk of bias for In Non-randomised Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool

Atezolizumab for cisplatin-ineligible patients with UC. Risk of bias is evaluated as **low, moderate, serious, critical or no information** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information 	There is no information on confounder control and methods considered to minimize this risk.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	167 patients were screened, 123 were enrolled, 119 received more than one dose of atezolizumab treatment. The selection ratio does not deviate from Danish clinical practice. Tumor samples were collected prior to baseline testing and centrally validated for eligibility of PD-L1 expression.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described ^{1,3} .
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design and the study protocol.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The study population was initially planned to include 30 patients. This was changed to 100 patients in a protocol amendment to provide a better response rate estimate ^{1,2} . The ITT analysis included all enrolled subjects who received at least 1 dose of atezolizumab and served as the primary population (n=119) for the efficacy and safety analysis ¹
Measured outcomes		
Blinded endpoints (ORR, PFS, OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Data were collected and analysed in collaboration between sponsor and clinical investigators. ORR was evaluated centrally (independent radiology review) ^{1,2} . Additional secondary efficacy endpoints were DOR, PFS, PFS rate and OS and OS rate which were also evaluated by an independent radiology review. Patients, investigators and sponsors were blinded to PD-L1 status.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Adverse events was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered to be low.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,3} .
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Low 	There was no information on potential confounding and the risk of bias for all remaining outcomes is considered low.

1 Balar AV. IMvigor 210: Atezolizumab as first line therapy in cisplatin ineligible patients with locally advanced and metastatic UC: a single-arm, multicentre phase 2 trial. 2 EPAR: Tecentriq: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf 3: Study protocol IMvigor 210: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951767?term=IMvigor210&rank=1>

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in cisplatin in-eligible patients with UC.

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Patients were centrally randomly assigned at the EORTC headquarters to receive either GC or M-CAVI by using the minimization technique with stratification for WHO PS, renal function and institution ^{1,2} .
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended intervention ^{1,3} . Reasons for discontinuation also reported per CONSORT ¹ (figure 1; table 4).
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	OS was evaluated by the study coordinators.
Other non-patient reported outcomes (PFS, response rates)	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	PFS and response rates were evaluated by the study coordinators. There is no information on blinding of the study coordinators.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome. Results of QOL are reported as inconclusive due to low compliance.
Severe acute toxicity (SAT)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	SAT was evaluated by the study coordinators.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2,3} .
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns (PFS, response rates) High (QOL) Low (OS) 	The risk of bias for the other non-patient reported outcomes (PFS, response rates, SAT) is of some concern. The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for the primary outcome, OS, is low.

¹De Santis M et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012; 10;30 (2). ² Trial protocol: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Transitional Cell Cancer of the Urothelium <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00014274?term=EORTC+30986&rank=2>. ³ De Santis et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: Phase II results of EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2009; 27: 5634-9.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Atezolizumab versus chemotherapy (including subgroup analysis for vinflunine)

Risk of bias is evaluated as **low, high or some concerns** within each of the domains listed below.

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Randomization was centrally administered using an interactive voice response system/ integrated web response system and stratified for performance status, PD-L1 expression and prognostic risk factors. Before randomization investigators selected a chemotherapy regime (vinflunine, paclitaxel, docetaxel) that the patient had not previously received. Vinflunine was only an option in countries where the indication was approved. The allocation to vinflunine was not stratified and therefore some concerns are related to the risk of bias.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is reported per CONSORT.
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis were performed for the primary endpoints. All patients that received at least one dose were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Not stated. The risk of bias is considered low.
Investigator-rated endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> High 	PFS and ORR was evaluated by investigator who was aware of treatment allocation.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of the reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined outcomes are aligned with the reported outcome measurements.
Overall bias	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Secondary endpoints <ul style="list-style-type: none"> High Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	In the overall study the risk of bias I considered low for the primary endpoint (OS) but high for PFS, ORR and QOL. For the subgroup analysis, there are some concerns about the risk of bias due to the allocation of patients to the vinflunine group.

¹ [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)33297-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)33297-X/fulltext) ². Protocol

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302807?term=IMvigor&rank=3> ³. EPAR atezolizumab

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf

GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab

Atezolizumab til patienter med lokalavanceret UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (1. linjebehandling)

- **Question:** Atezolizumab compared to gemcitabin/carboplatin for UC

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Overall survival (follow up: median 17.2 months)									
2	observational studies*	not serious	serious ^a	very serious ^b	very serious ^{b,c}	none	The difference in OS between atezolizumab and CaG is 6.6 months, which exceeds the minimal clinically relevant difference of 2 months. The difference in OS rate at 12-months is 17 % in favour of atezolizumab. This exceeds the minimal clinically relevant difference of 5 %, but the estimates are considered very uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - grade 3 or 4									
2	observational studies*	not serious	serious ^a	very serious ^{b,d}	very serious ^{a,c}	none	The difference in AE's (grade 3 or 4) between atezolizumab and CaG is approximately 37 % which exceeds the minimal clinically important difference of 5 %. The estimate for CaG is based on the occurrence of the most common AE (grade 3 or 4) as the total number is not reported. The estimate is considered uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies *	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between atezolizumab and CaG (-12.3 %) favours CaG which exceeds the minimal clinically important difference of 10 %. Confidence limits for atezolizumab and CaG are not reported which emphasizes the uncertainty of the estimate.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Duration of response - not reported									
-	-	-	-	-	-	-	DOR is not reached for atezolizumab and no data are available for comparator.	-	IMPORTANT
Progression free survival									
2	observational studies*	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between atezolizumab and CaG (- 3.1 months exceeds the minimal clinically important difference of 2 months in favour of CaG. PFS rate is not estimated for atezolizumab or CaG and a comparison cannot be made.	⊕○○○ VERY LOW	
Quality of life - not measured									
-	-	-	-	-	-	-	No comparative data available.	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval, * The two included studies are evaluated as observational studies. One study is a single-arm study and the other an RCT where data from only one study-arm is included, which repeats the randomization of the initial study.

Explanations

- a. Only one single-arm study of atezolizumab and one study of CaG (where only one data arm is included in the evaluation)
- b. Only indirect data available
- c. The uncertainty is not estimable
- d. Only data available for specific AE's for CaG.

Atezolizumab til patienter med lokalavanceret med UC, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (2.linjebehandling)

Question: Atezolizumab compared to Vinflunine for UC

Setting:

Bibliography:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Atezolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Median OS												
1	randomised trial	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	9,2 months (CI 7,9-10,4)	8,3 months (CI 6,9-9,6)	HR 0.97 (0.79 to 1.19)	0,9 months longer	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
AE (Grade 3 to 4)												
1	randomised trial	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	19,8 %	51,2 %	HR 0.39 (0.29 to 0.51)	314 fewer per 1.000	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ORR												
1	randomised trial	Very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^d	none	13 %	16 %	not estimable	30 more per 1.000	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
DOR												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Atezolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	Very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^d	none	15,9 months (9,9 to NE)	8,3 months (6,2-13,2)	HR 0,43 (0,21 to 0,87)	7,6 months longer	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Median PFS												
1	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^d	none	2,1 (2,1 to 2,2)	4,0 (3,4-4,2)	not estimated	1,9 months shorter	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Some concerns about the allocation to the subgroup of patients treated with vinflunine
- b. The outcome was evaluated by investigator who was not blinded to the treatment allocation
- c. Optimal information size not reached
- d. Optimal information size not reached. Wide confidence interval or information lacking

The expert-group did not find it necessary to downgrade for inconsistency, as they were confident that further studies on atezolizumab will yield the same conclusion.

Ansøgning om vurdering af klinisk merværdi af Tecentriq® (atezolizumab) til behandling af voksne med lokalt avanceret eller metastatisk urothelcarcinom.

Indhold

1	Basis information.....	3
2	Forkortelser	4
3	Resumé	5
4	Litteratursøgning	6
4.1	Relevante studier.....	7
4.2	Hoved karakteristika af udvalgte studier	10
5	Kliniske spørgsmål	11
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi	11
5.1.1	Præsentation af relevante studier	11
5.1.2	Resultater per studie	11
5.1.3	Komparative analyser	11
5.2	Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi	11
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	11
5.2.2	Resultater per studie	11
5.2.3	Komparative analyser	11
5.3	NARRATIV ANALYSE AF FØRSTELINJEBEHANDLING AF BLÆRECANCER	13
5.4	NARRATIV ANALYSE AF ANDENLINJEBEHANDLING AF BLÆRECANCER.....	18
6	Referencer	26
7	Appendix.....	28
	<i>Litteratursøgning, A2, B2 karakteristika af studier, Resultater af studier, liste ekskluderede studier</i>	<i>45</i>

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basis information

Table 1 Kontakt information

Name	Mads Holmegaard Sørensen
Title	Country Medical Manager
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 42142997
E-mail	Mads.sorensen@roche.com
Name	Marianne Wigant Andersen
Title	Strategic Access Manager
Area of responsibility	Market Access and negotiation
Phone	0045 40905214
E-mail	Marianne.wigant@roche.com
Name	Mads Ekstrand-Olsen
Title	Country Medical Leader
Area of responsibility	Medical
Phone	0045 24886084
E-mail	Mads.ekstrand-olsen@roche.com

Table 2 Oversigt over lægemiddel

Proprietary name	Tecentriq
Generic name	Atezolizumab
Marketing authorization holder in Denmark	Roche A/S
ATC code	Ikke tildelt endnu
Pharmacotherapeutic group	Anti-neoplastisk antistof
Active substance(s)	Atezolizumab
Pharmaceutical form(s)	Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Mechanism of action	Atezolizumab er et monoklonalt antistof der binder til proteinet Programmed Death Ligand-1 (PD-L1) og hæmmer den immunhæmmende effekt af interaktionen mellem PD-L1 og receptorene B7.1 og PD-1, hvorved immunforsvaret stimuleres
Dosage regimen	1200 mg opløst i 500 ml NaCl givet ved intravenøs infusion hver 3. uge Det anbefales, at patienterne behandles med TECENTRIQ indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandlingen eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Tecentriq som enkeltstofbehandling til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet

Other approved therapeutic indications	I proces parallelt med blæreindikationen: Tecentriq som enkeltstofbehandling til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq
Will dispensing be restricted to hospitals?	Ja
Combination therapy and/or co-medication	Ikke relevant
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Tecentriq koncentrat til infusionsvæske, opløsning, 1 hætteglas. Pakning med ét hætteglas. Type-1-hætteglas med butylgummiprop indeholdende 1200 mg/20 ml (60mg/ml) opløsning.
Orphan drug designation	Nej

2 Forkortelser

ARR: absolut risikoreduktion

BSC: “Best Supportive Care”

B7-1: Type af Perifer membranprotein

CaG: Carboplatin og gemcitabine i kombination

CI: konfidensinterval

CIT: Cancer Immunotherapy

CR: komplet respons

DaBlaCa: Dansk Blærecancer Udvalg

DoR: Responsvarighed

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

QLQ-C30: Redskab til vurdering af livskvalitet. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30

GFR: Glomerulær filtrationsrate

HR: Hazard Ratio

IC: Immunceller

ITT: Intention- to- treat

Tecentriq (atezolizumab) v. 1.0

ORR: Objektiv responsrate
OS: Samlet overlevelse
PD-1: Programmed death protein 1
PD-L1: Programmed death-ligand 1
RCT: Randomiseret kontrolleret studie
RR: Relativ risiko
SAT: Severe acute toxicity
PFS: Progression Free Survival
PS: Performance status
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
TC: Tumorceller
TTE: Time-to-event
TTP: Tid til progression

3 Resumé

Der ansøges om dels en førstelinje indikation, til patienter med lokalavanceret eller metastatisk blærecancer der ikke er kandidater til behandling med cisplatin, samt en andenlinje indikation til patienter med lokalavanceret eller metastatisk blærecancer der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi.

For førstelinje ansøgningen har Roche, i overensstemmelse med protocol af 4. september 2017, foretaget en narrativ analyse, hvor atezolizumab er sammenlignet med CaG. Der er herunder forholdt sig til patienternes PD-L1 status.

Patienter med GFR<30 ml/min var på forhånd ekskluderet i studiet der ligger til grund for sammenligningen (IMvigor 210 [1]) og denne population er derfor ikke behandlet i denne ansøgning.

For andenlinje ansøgningen har Roche, ligeledes i overensstemmelse med protokol af 4. september 2017, foretaget en narrativ analyse, hvor atezolizumab og subgruppen af patienter, som blev behandlet med vinflunin i IMvigor 211[19,27] studiet bliver sammenlignet. Roche har ligeledes sammenlignet med best supportive care (BSC), da der som udgangspunkt kun tilbydes vinflunin til patienter med god performance status. Der er herunder forholdt sig til patienternes PD-L1 status.

Der er gennemført systematisk litteratursøgning for første og andenlinje samtidig.

4 Litteratursøgning

Databaser og søgestrategi

Der er gennemført systematisk litteratursøgning for 1. linje og 2. linje samtidig. Elektronisk search blev foretaget i MEDLINE/Pubmed (1985/01/01 til 2017/12/31) samt via Cochrane Central. Søgningen indeholder termer, som er beskrivende for området (urothelial carcinoma, bladder cancer, bladder neoplasms). Der er søgt på lægemiddel/komparators generiske og handelsnavn. Dog findes handelsnavnet Gemstada ikke i MEDLINE.

Der er tidsmæssigt gået tilbage til 1985, da carboplatin er tilbage til 1986 og gemcitabine 1996.

To medarbejdere screenede uafhængigt af hinanden alle referencer på titel og abstract niveau efter fastlagte in- og eksklusionskriterier i referencehåndteringsværktøj og fuldtekstreferencer blev udvalgt til gennemgang. Ved usikkerhed om hvorvidt en reference, på titel og abstract niveau lever op til in- og eksklusionskriterierne, blev disse referencer udvalgt til fuldtekstgennemgang. Ved eventuel uenighed blev en 3. part (medical peer) involveret. Herefter blev fuldtekstreferencer gennemlæst af Medical Manager. Ekskluderede fuldtekstreferencer med begrundelse fremgår af separat bilag (se 7 Appendices). Den fulde søgning og selektion fremgår af PRISMA flow diagrammer (se 7 Appendices). Hånd søgt litteratur indgår i PRISMA flow diagram.

Dato for søgning: 17. november 2017 blev søgning foretaget i PubMed/MEDLINE samt Cochrane Central.

Søgestrategi MEDLINE and Cochrane CENTRAL

I protokollen af 4/9 2017 har Medicinrådet ikke angivet ønsket søgestreng. Søgestreng er udformet efter dialog med Ole Nørgaard, Informationspecialist.

Search strategy MEDLINE and Cochrane CENTRAL

MEDLINE RCT-filter anvendt: (("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]))

PubMed/MEDLINE

#1 urinary bladder neoplasms[MeSH Terms]

#2 urinary bladder neoplasms

#3 bladder cancer

#4 urothelial carcinoma

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 – 78475 referencer

#6 atezolizumab

#7 tecentriq

#8 carboplatin "[MeSH Terms]

#9 carboplatin

Tecentriq (atezolizumab) v. 1.0

#10 carboplastin

#11 gemcitabin OR gemcitabine

#12 gemzar

#13 vinflunin OR vinflunine

#14 javlor

#15 best supportive care OR bsc

#16 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 – 32796 referencer

#17 #5 AND #16 – 1551 referencer

#18 (("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])) - 1068438 referencer

#17 AND #18 - **I alt 341 referencer**

Cochrane CENTRAL

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Urinary Bladder Neoplasms] explode all trees	
#2	urinary bladder neoplasms	
#3	bladder cancer	
#4	urothelial carcinoma	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	3653
#6	atezolizumab	
#7	tecentriq	
#8	carboplatin	
#9	carboplastin	
#10	gemcitabin*	
#11	gemzar	
#12	vinflunin*	
#13	javlor	
#14	best supportive care	
#15	bsc	
#16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	8663
#17	#5 and #16	262

Resultat 262 referencer

4.1 Relevante studier

Table 3 Relevante studier udvalgt til vurderingen

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al. Lancet 2017	IMvigor 210 Cohorte 1	02951767	July 2014 – May 2018 (exp)	Relevant for clinical question 1
Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Carles J, Nogue M, Domenech M et al. Oncology 2000	Carles et al.	Not reported	1997-1998	Relevant for clinical question 1
A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J et al. Eur J Cancer 2001	Bellmunt et al. 2001	Not reported	1997-1998	Relevant for clinical question 1
Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. Shannon C, Crombie C, Brooks A et al. Ann Oncol 2001	Shannon et al	Not reported	1998-1999	Relevant for clinical question 1
Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A et al. Cancer 2003	Nogue-Aliguer et al	Not listed	Feb 1999- Oct 1999	Relevant for clinical question 1
Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E et al. Urology 2004	Linardou et al	Not listed	2000-2002	Relevant for clinical question 1
Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. Hoschke B, May M, Seehafer M et al. Urology 2004	Hoschke et al	Not listed	1999-2002	Relevant for clinical question 1
The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Bamias A, Mouloupoulos LA, Koutras A et al. Cancer 2006	Bamias et al 2006	Not listed	2002-2003	Relevant for clinical question 1
A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Xu N, Zhang XC, Xiong JP et al. BMC	Xu et al	Not listed	2003-2006	Relevant for clinical question 1

Cancer 2007				
Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Dogliotti L, Carteni G, Siena S et al. Eur Urol 2007	Dogliotti et al	Not listed	2000-2002	Relevant for clinical question 1
Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E et al. Oncology 2007	Bamias et al 2007	Not listed	2003-2006	Relevant for clinical question 1
Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. Baitar A, De Vos M, Vandebroek A et al. J Geriatr Oncol 2011	Baitar et al	Not listed	2003-2007	Relevant for clinical question 1
Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. J Clin Oncol 2012	EORTC study 30986	00014274	2001-2008	Relevant for clinical question 1
Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. Hee Park J, Lee SW, Kim HS et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013	Park et al.	Not listed	2005-2012	Relevant for clinical question 1
MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Powles T, Eder JP, Fine GD et al. Nature 2014	PCD4989g	01375842	2011-2018(est)	Relevant for clinical question 2
Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Lancet 2016	IMvigor 210 Cohort 2	02108652	July 2014 – May 2018 (exp)	Relevant for clinical question 2
IMvigor 211 (GO29294) Clinical study report. Primary analysis. Internal Roche document. 2017.	IMvigor 211	02302807	2015-2018(est)	Relevant for clinical question 2
Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Powles T, Duran I, van der Heijden MS. Lancet 2017.	IMvigor 211	02302807	2015-2018(est)	Relevant for clinical question 2
Pembrolizumab as Second-Line Therapy for	KEYNOTE-	02256436	2014-	Relevant for

Advanced Urothelial Carcinoma. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. N Engl J Med 2017	045		2019(est)	clinical question 2
Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab versus investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y et al. ESMO 2017.	KEYNOTE-045	02256436	2014-2019(est)	Relevant for clinical question 2
Atezolizumab in Patients with Metastatic Urothelial carcinoma: a 2-Year Clinical Update From a Phase Ia Study. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J et al. J Clin Oncol ASCO-GU 2017. Abstract 290.	PCD4989g	01375842	2011-2018(est)	Relevant for clinical question 2
Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al. Cancer 2009	Vaughn et al	00101608	Not reported	Relevant for clinical question 2
A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Culine S, Theodore C, De Santis M et al. Br J Cancer 2006	Culine et al	Not listed	2000-2002	Relevant for clinical question 2
Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE et al. Ann Oncol 2013	Vinflunine Ph III	00315237	2003-2006	Relevant for clinical question 2
Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. Bellmunt J, Theodore C, Demkov T et al. J Clin Oncol 2009	Vinflunine Ph III	00315237	2003-2006	Relevant for clinical question 2
A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Bellmunt J, Kerst, JM, Vazquez F et al. Ann oncol	SECAVIN	01830231	2013-2015	Relevant for clinical question 2

4.2 Hoved karakteristika af udvalgte studier

For de udvalgte studier er hovedkarakteristika anført i 7 Appendices Tables A2 og B2 for henholdsvis førstelinje studier og andenlinje studier.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi

5.1.1 Præsentation af relevante studier

Der er medtaget prospektive kliniske studier, der undersøger kombinationen af gemcitabine og carboplatin. Der er ikke taget højde for dosis af enkeltstofferne der varierer en smule studierne imellem. Studierne er af varierende størrelse og kun to er kontrollerede, og patientkarakteristika er ligeledes ikke ens.

Der er kun udført et studie på atezolizumab i denne population, IMvigor 210[1].

Behandlingen af data fra studierne er beskrevet i den narrative analyse.

5.1.2 Resultater per studie

Se venligst Tabel 3Aa til 3An hvor resultater per studie er angivet.

5.1.3 Komparative analyser

Der er i overensstemmelse med protokollen foretaget en narrativ sammenligning af atezolizumab og CaG for førstelinjepopulationen. Se afsnit 5.3

5.2 Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, tidligere behandlet med platinbaseret kemoterapi

5.2.1 Præsentation af relevante studier

Der er medtaget prospective kliniske studier, der undersøger vinflunin og udtaget data på atezolizumab fra fase II studiet IMvigor 210[1] samt fase III studiet IMvigor 211[11].

Behandlingen af data fra studierne er beskrevet i den narrative analyse.

5.2.2 Resultater per studie

Se venligst Tabel 3Am til 3Av hvor resultater per studie er angivet.

5.2.3 Komparative analyser

Der er i overensstemmelse med protokollen foretaget en narrativ sammenligning af atezolizumab og og vinflunin samt BSC for andenlinjepopulationen. Se afsnit 5.3.

5.3 NARRATIV ANALYSE AF FØRSTELINJEBEHANDLING AF BLÆRECANCER

Overordnet beskrivelse af patientgruppen samt opdelinger af subgrupper

I protokol af 4.sept 2017 defineres populationen som patienter, der ikke tåler cisplatin, dvs. patienter hvor cisplatinbaseret kemoterapi er kontraindiceret (svær nedsat nyrefunktion GFR<60 ml/min (målt med CrEDTA-clearance)), patienter i for dårlig almen helbredstilstand (PS 2) til at modtage platinbaseret kemoterapi samt patienter med svær neuropati. Fagudvalget vil også forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status.

Komparator er for patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min carboplatin og gemcitabin (CaG). For patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30ml/min) er komparator ingen farmakologisk behandling.

Der forelægger kun ét studie med atezolizumab i denne patientpopulation, IMvigor 210 kohorte 1 [1] i dette studie ekskluderes patienter med GFR<30ml/min og denne population vil derfor ikke blive behandlet i denne analyse. Studiet var designet med en historisk kontrol for responsrate på 10 %, beregnet ud fra, at man forventede at inkludere patienter for hvem cirka 75% ikke ville få nogen behandling (ORR 0 %) og 25 % få carboplatin med gemcitabin (ORR 40 %), hvilket samlet set gav de 10 % responsrate. De demografiske data på de udvalgte studier viser dog at IMvigor 210 inkluderede en patientgruppe, der ikke adskiller sig særligt fra komparatorstudierne og denne opdeling (25% behandling vs. 75% ingen behandling) vil derfor ikke blive videre analyseret i denne narrative analyse.

Der er i analysen medtaget prospektive studier, mens retrospektive analyser og studier er ekskluderede.

Klinisk Evidens

TABEL 1 OS DATA FOR CAG

Studie	Årstal	n	studietype	Median alder (år)	ECOG PS 2 (%)	Viscerale metastaser (%)	ORR (%)	PFS (m)	OS (m)
Carles[2]	2000	17	Prospektivt, non-randomiseret	69	41	35	56	NR	10
Bellmunt[3]	2001	16	Prospektivt, non-randomiseret	68	19	50	44	NR	NR
Shannon[4]	2001	17	Prospektivt, non-randomiseret	69	29	88	59	4,6	10,5
Nogue-Aliguer[5]	2003	41	Prospektivt, non-randomiseret	66	37	32	56	7,2	10,1
Linardou[6]	2004	56	Prospektivt, non-randomiseret	75	46	59	36	4,8	7,2
Hoschke[7]	2004	23	Prospektivt, non-	68	22	43	61	7,8	15,4

			randomiseret						
Bamias[8]	2006	60	Prospektivt, non-randomiseret	69	13	52	38	7,6	16,3
Xu[9]	2007	41	Prospektivt, non-randomiseret	64,5	12	39	46	7,5	13,6
Dogliotti[10]	2007	55	Prospektivt, randomiseret	67	15	56	NR	7,7	9,8
Bamias[11]	2007	34	Prospektivt, non-randomiseret	75,5	68	44	24	NR	9,8
Baitar[12]	2011	23	Prospektivt, non-randomiseret	67	26	83	35	NR	3,3
De Santis[13]	2012	119	Prospektivt, randomiseret	70	45	46	41	5,8	9,3
Hee Park[14]	2013	31	Prospektivt, non-randomiseret	74	6	29	45	9,8	20

Som det ses af Tabel 1 er der en mangel på større, randomiserede studier. De to eneste randomiserede studier (Dogliotti, De Santis[10,13]) er arme udtaget fra studiet der sammenligner mod en, for nærværende ansøgning, ikke-relevant komparator.

Generelt er der en del udsving i resultaterne af studier der har undersøgt kombinationen af carboplatin og gemcitabin, og desuden findes variation i den brugte dosis. DaBlCa har ikke specificeret en dosis af kombinationen i deres kliniske retningslinjer[15] men da der henvises til studiet af De Santis et al[13], forventes denne dosis anbefalet. Der er ikke umiddelbart belæg for at udtale sig om sammenligneligheden af studierne der bruger anden dosering og da de fleste er ukontrollerede, non-randomiserede og meget små, hvilket kan forklare de store udsving.

Ud fra størrelse og sammenlignelighed af data mener Roche det giver mening at sammenligne IMvigor 210 [1] data med studiet af De Santis et al[13]. Det randomiserede studie mellem cisplatin med gemcitabin overfor carboplatin med gemcitabin af Dogliotti et al[10] medtager ikke den rigtige patientgruppe da der inkluderes patienter der også er kandidater til cisplatin og er derfor ikke sammenligneligt.

TABEL 2

	Atezolizumab [1]	Carboplatin/Gemcitabine [13]
Studiedesign	Prospektivt, ukontrolleret	Prospektivt, randomiseret, kontrolleret
Antal patienter	119	119
Median opfølgning	17,2 mdr.	9,3 mdr.
Alder, median	73 (51-92)	70 (36-87)

Performance status, n (%)		
0	45 (37,8%)	20 (16,8%)
1	50 (42,0%)	46 (38,7%)
2	24 (20,2%)	53 (44,5%)
Bajorin risikofaktorer		
0	35 (29,4%)	45 (37,8%)
1	66 (55,5%)	40 (33,6%)
2	18 (15,1%)	34 (28,6%)
Antal patienter med viscerale metastaser, n (%)		
- Levermetastaser	78 (66%)	55 (46,2%)
	25 (21%)	20 (16,8%)
GFR 30-60 ml/min	83 (69,7%)	66 (55,5%)

Der er generel overensstemmelse mellem karakteristika (se Tabel 2). I IMvigor 210 har en større del af patienterne viscerale metastaser og der er en tendens mod flere levermetastaser, samt flere patienter med nedsat nyrefunktion. Omvendt ses der generelt en bedre performance status af patienterne i IMvigor 210. Det er svært at vurdere betydningen af disse forskelle på resultatet, men de to grupper vurderes at være sammenlignelige, med forbehold for de nævnte forskelle.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse (OS):

TABEL 3 DATA FOR OS, IMVIGOR 210, DE SANTIS ET AL

Studie	Median OS (mdr)	12 mdr OS (%)
Atezolizumab (IMvigor 210) [1]	15,9	57
Carboplatin/Gemcitabin (De Santis et al)[13]	9,3	37

Der er klinisk relevant forskel mellem median overlevelserne på 6,6 måneder, og en 20% forøget overlevelse efter et år (Tabel 3). Vi anerkender at det er lave patientantal samt de føromtalte forskelle i patientkarakteristika og at der ikke er kontrollerede data, alligevel mener vi at den store overlevelsesgevinst peger på at der er en reel klinisk merværdi, og at denne må anses som en vigtig klinisk merværdi.

Alvorlige (grad 3-5) bivirkninger

Det er generelt svært at sammenligne studierne på dette område da der rapporteres forskelligt og ikke er detaljer på patientniveau i CaG studierne. De hyppigste bivirkninger er opsummeret for CaG og atezolizumab i tabel 4.

TABEL 4 HYPPIGSTE BIVIRKNINGER

Alvorlige bivirkninger	Atezolizumab[1]	Carboplatin/Gemcitabin [13]
Neutropeni	0%	53%
- Febril neutropeni	0%	4%

Thrombocytopeni	0%	48%
Leukopeni	0%	45%
Infektion	0%	12%
Træthed	3%	Ikke rapporteret
Forhøjede leverenzzymer	3%	Ikke rapporteret
Grad 5	0%	2%
I alt	16%	Ikke rapporteret

Til sammenligning er der ikke rapporteret antallet af patienter der har grad 3-5 bivirkninger i CaG studiet, og derfor sættes dette for sammenligningens skyld til det den mindst mulige tal på 53% der får neutropeni. Dette giver en absolut forskel på 37%, langt over de 5% der anses som klinisk relevant i protokollen.

Udover det totale antal alvorlige bivirkninger skal det også fremhæves at der ses dødsfald som følge af behandlingen med CaG (2 patienter), og at der i 9,3% af patienterne ses det der bliver rapporteret som SAT, severe acute toxicity, der ikke ses ved behandling med atezolizumab.

Vigtige effektmål

Objektiv responsrate (ORR)

For objektiv responsrate henvises der til oversigten over studier i Tabel 1 for oversigt over historiske responsrater for CaG. Da der er store forskelle i, hvordan ORR er rapporteret samt hvilken metode der er brugt til beregning, anvendes igen studiet af De Santis et al, som eneste relevante sammenligning. De Santis rapporterer både bekræftede og ubekræftede respons. Der er her kun valgt at medtage de bekræftede respons. For IMvigor 210 medtages der respons bekræftet af en uafhængig komité (IRC).

TABEL 5 RESPONSRATER HOS PATIENTER BEHANDLET I 1L

	ORR	CR
Atezolizumab (IMvigor 210) [1]	23,7%	9,2%
Carboplatin/Gemcitabin (De Santis et al)[13]	36,1%	2,5%

Generelt ses det af Tabel 1 at ORR for CaG ligger i området 35-60% og at de 36,1% i De Santis et al, er et rimeligt estimat for responsrate. Sammenlignet (Tabel 5) er der derfor en absolut forskel i ORR på 12,4% til fordel for CaG og der er derfor ikke nogen merværdi for atezolizumab i dette endepunkt. Der er dog en højere andel af patienter med komplet respons, CR (absolut forskel 6,7%). Igen grundet de lave patientantal er det svært at konkludere noget på denne forskel. Dog er komplet respons med immuneterapi et meget lovende behandlingsresultat som bør tages med i forhold til vurderingen af atezolizumab i forhold til kemoterapi.

Responsvarighed (DoR)

Responsvarighed er ikke rapporteret for studiet af De Santis et al, og medianværdien er endnu ikke nået for atezolizumab i IMvigor 210 studiet. I de øvrige studier af CaG er dette heller ikke rapporteret som standard.

Det er derfor ikke muligt at konkludere noget om merværdien på dette tidspunkt men det forventes at responsvarigheden er længere for atezolizumab.

I IMvigor 210 er seneste publicerede data cut-off juli 2016, hvor 70% af patienterne, der har opnået respons, fortsat har respons. Den nedre ende af konfidensintervallet er estimeret til 14,1 mdr (14,1;NR).

Progressionsfri overlevelse (PFS)

For CaG ses der i Tabel 1 varierende værdier for PFS, der må tilskrives de store usikkerheder som følge af lave patientantal og forskellig sammensætning af karakteristika. For De Santis et al, der igen anses som det mest valide studie, ses en PFS på 5,8 mdr mod 2,7 mdr (2,1-4,2) for atezolizumab i IMvigor 210. Der kan derfor ikke bevises nogen merværdi for atezolizumab overfor CaG på PFS.

Biomarkører

Prospektivt var patienterne i IMvigor 210 underinddelt efter ekspresion af PD-L1 på tumorinfiltrerende immunceller efter følgende cut-off værdier præsenteret i Tabel 6. Som eksplorativ analyse blev flere andre biomarkører analyseret, men analyserne er endnu ikke færdige.

TABEL 6 CUT-OFF VÆRDIER FOR PD-L1 EKSPRESSIONSNIVEAUER

PD-L1 ekspresionsniveau	Beskrivelse af IHC scoringskriterier
IC 0	Ingen eller under 1% farvning af immunceller i tumorområdet eller stroma
IC 1	Mellem 1% og <5% farvning af immunceller i tumorområdet eller stroma
IC 2	Mellem 5% og <10% farvning af immunceller i tumorområdet
IC 3	10% farvning af immunceller eller derover i tumorområdet eller stroma

PD-L1 måles ved en immunhistokemi test, SP142 (Ventana, Arizona, USA) der måler ekspresionen både på immunceller (IC) og tumorceller (TC). Fra fase 1[16] blev det vist at der ikke var sammenhæng mellem respons og TC ekspresion men der var signal om bedre respons. Der er ikke studier der giver mulighed for at sammenligne dette direkte på førstelinjebehandling.

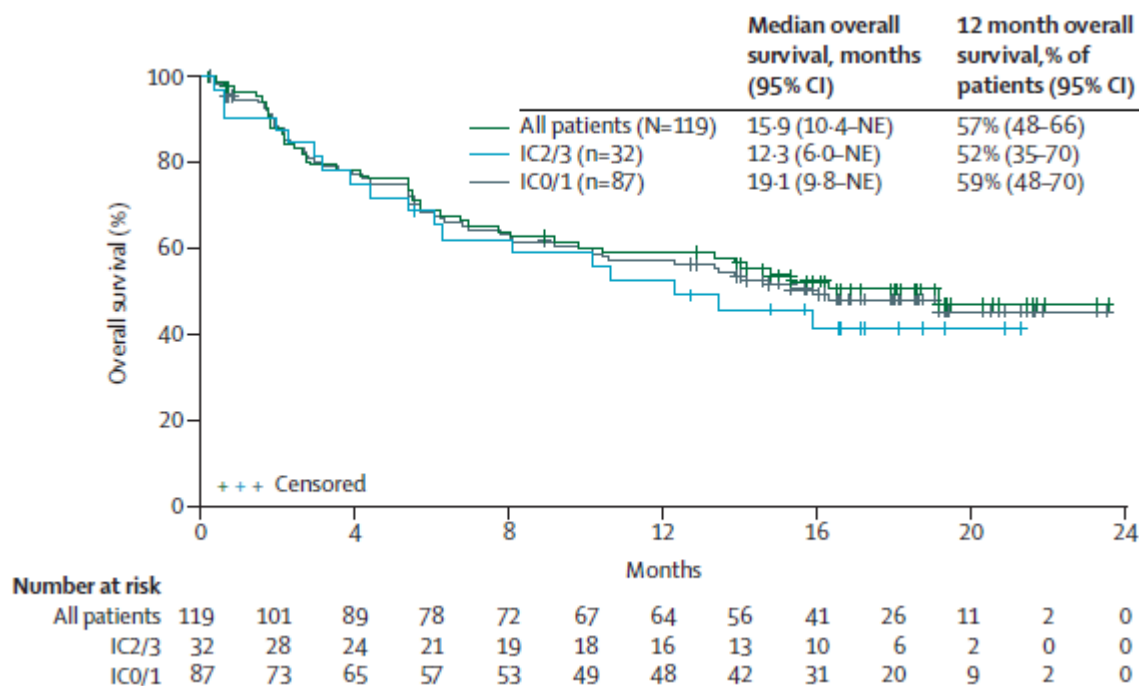
Der findes ikke data på PD-L1 status fra andre studier end IMvigor 210 i første linje. Som det ses af overlevelsen i Tabel 7 er der en tendens til længere overlevelse i PD-L1 negative (IC 0/1) uden dette er statistisk signifikant og ser man på forløbet af Kaplan-Meierkurven på Figur 1 er der ikke noget der tyder på en forskel imellem grupperne.

TABEL 7 IMVIGOR 210 ENDEPUNKTER INDELT EFTER PD-L1 EKSPRESSIONSNIVEAU [1]

Endepunkt/Patienter	IC 0 (n=39)	IC 1 (n=48)	IC 2-3 (n=32)	ITT (n=119)
---------------------	----------------	----------------	------------------	----------------

OS (mdr)	NE (6,7-NE)	16,3 (7,7-NE)	12,3 (6,0-NE)	15,9
ORR (%)	21	21	28	23
CR (%)	8	8	13	9

FIGUR 1 KAPLAN-MEIERKURVE FOR OS INDELT EFTER PD-L1 EKSPRESSIONSNIVEAU[1]



Der er en tendens til at flere patienter i den PD-L1 høje gruppe (IC 2/3) responderer på behandlingen, men i de negative og lav eksprimerende findes patienter der responderer og forskellen er lille og på dette datagrundlag kan der ikke umiddelbart selekteres patienter.

Konklusion

Baseret på sammenligningen af behandlingen med atezolizumab i IMvigor 210 studiet kohorte 1, med behandling med carboplatin i kombination med gemcitabin, mener vi, at der er en vigtig klinisk merværdi for overlevelse og bivirkninger, de to kritiske outcomes. Vi anerkender, at der på de vigtige kliniske outcomes PFS, ORR, DOR enten ikke kan vurderes noget om merværdi eller at der ikke er nogen data på disse parametre. Vi anerkender også, at det lave patientgrundlag påvirker evidensens kvalitet på nuværende tidspunkt. Der kører i øjeblikket et konfirmatorisk fase III studie, IMvigor 130[17], til at bekræfte resultaterne kontrolleret overfor platinbaseret kemoterapi.

5.4 NARRATIV ANALYSE AF ANDENLINJEBEHANDLING AF BLÆRECANCER

Overordnet beskrivelse af patientgruppen samt opdelinger af subgrupper

For patienter, der tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi, er der i protokollen bedt om en sammenligning med vinflunin samt best supportive care, da der som udgangspunkt kun tilbydes vinflunin til patienter med god performance status. Der er udtaget data på atezolizumab fra fase II studiet IMvigor 210, kohorte 2[18], samt fase III studiet IMvigor 211[19] der dog begge kun inkluderer patienter i god performance status (WHO PS 0-1). Sammenligning med BSC vil derfor så vidt muligt foregå for den sammenlignelige patientgruppe. Som udgangspunkt vil sammenligningen overfor hvert af de to sammenligningspræparater foregå adskilt.

Det sammenlignende studie, IMvigor 211, havde i kontrolarmen medtaget både taxaner samt vinflunin, og derfor er der her medtaget en subgruppeanalyse der er tilgængelig fra studierapporten der sammenligner atezolizumab-armen med vinfluninbehandlede patienter i investigator's valg kemoterapi-armen. Ligeledes er der ved medtagelse af Keynote-045 studiet af pembrolizumab[20] testet overfor valgfri kemoterapi medtaget en subgruppe analyse af de vinfluninbehandlede patienter[21].

Der er i denne analyse medtaget prospektive studier, mens retrospektive analyser og studier er ekskluderede.

Overlevelse (OS)

Der er tidsmæssigt en del forskel på nogle af de medtagne studier (2006 – 2017) og rapporteringen er derfor en smule forskellig, samt at nogle af studierne medtager lidt forskellige doser, herunder PCD4989g studiet af atezolizumab og vinfluninstudierne af Vaughn et al, og Culine et al[23,24] der har to startdosisniveauer af vinflunine, 280 mg/m² og 320 mg/m². Tabel 8 viser data på atezolizumab OS for studierne.

TABEL 8 OVERSIGT OVER OS I STUDIER AF ATEZOLIZUMAB OG VINFLUNIN

Behandling	Studie	Patientantal	OS	OS-12mdr
Atezolizumab	IMvigor 211[19]	467	8,6 (7,8-9,6)	39%
Atezolizumab	IMvigor 210[18]	310	7,9 (6,6-9,3)	36%
Atezolizumab	PCD4989g[16]	95	10,1 (7,3-17,0)	46%
Vinflunin	IMvigor 211[19]	250	8,3 (6,9-9,3)	IR
Vinflunin	Keynote-045[21]	87	7,4 (5,2-8,9)	26%
Vinflunin	Vaughn et al 2009[23]	151	8,2 (6,8-9,6)	IR
Vinflunin	Culine et al 2006[24]	51	6,6 (4,8-7,6)	IR
Vinflunin	Bellmunt et al. 2013[25]	253	6,9 (5,7-8,0)	27%
Vinflunin	Bellmunt et al. 2017[26]	35	7,6 (5,2-13,1)	IR
Best supportive care	Bellmunt et al. 2013[25]	117	4,6 (4,1-6,6)	27%

For vinflunin er der stor forskel på studierne størrelse samt hvilket resultat de enkelte arme i studierne får. I IMvigor 211 ses en højere effekt end i de resterende studier med undtagelse af fase II studiet af Vaughn et

al[23]. For atezolizumab afviger resultatet af fase I studiet, hvilket kan skyldes at der er en højere andel af PD-L1 positive patienter samt forskelle i patientkarakteristika som det fremgår af Tabel 9.

TABEL 9 UDVALGTE BASELINE PATIENTKARAKTERISTIKA

Behandling	Studie	Patientantal	Median alder	PS 0/1/2	Visceral sygdom	Levermetastaser
Atezolizumab	IMvigor 211[19]	467	66	47/53/0%	77 %	30%
Atezolizumab	IMvigor 210[18]	310	66	38/62/0%	78 %	31%
Atezolizumab	PCD4989g[16]	95	66	39/61/0%	78 %	33%
Vinflunin	IMvigor 211[19]	250	66	43/57/0%	75 %	34%
Vinflunin	Keynote-045[21]	87	65	37/58/2%	89 %	47%
Vinflunin	Vaughn et al 2009[23]	151	66	100: 31,1%; 90: 37,1%; 80:31,8%*	IR	50%
Vinflunin	Culine et al 2006[24]	51	63	100: 24%; 90:31% 80: 43%; 70: 2% *	IR	IR
Vinflunin	Bellmunt et al. 2013[25]	253	<65 år 53% >65 år 47%	28/72/0%	74 %	IR
Vinflunin	Bellmunt et al. 2017[26]	35	63	63/37/0%	IR	20%
Best supportive care	Bellmunt et al. 2013[25]	117	<65 år% >65 år %	39/62/0%	74%	IR

*Karnofsky performance score

IMvigor 211 var et studie designet til at sammenligne atezolizumab med kemoterapi. Da vinflunin ikke er godkendt i eksempelvis USA blev der derfor anvendt taxaner til cirka halvdelen af patienterne. Der blev desuden lavet en subgruppe analyse for de centre der anvendte vinflunin overfor atezolizumab. Overlevelsen for ITT populationen samt subgruppeanalysen opsummeres i Tabel 10. Der var i subgruppeanalysen ikke nogen nævneværdig forskel i patientkarakteristika.

TABEL 10 OS RESULTAT AF IMVIGOR 211[19]

Population	n	OS	HR	12mdr OS
Atezolizumab	467	8,6 (7,8-9,6)		39%
Kemoterapi	464	8,0 (7,2-8,6)	0,85	32 %
Atezolizumab subgruppe*	252	9,2 (7,9-10,4)	0,97	NR
Vinflunin subgruppe	250	8,3 (6,9-9,3)		NR

*patienter behandlet med atezolizumab på centre der randomiserede mellem vinflunin og atezolizumab. Atezolizumabpatienter fra centre der har behandlet med taxaner er ekskluderet fra denne gruppe.

Der var i ITT populationen en signifikant forlænget overlevelse i gruppen, der fik atezolizumab overfor kemoterapi, men grundet designet af den statistiske analyse hvor PD-L1 subgrupperne blev testet først i en hierarkisk model, er dette resultat kun hypotesegenererende. Der sås ingen forskel i overlevelsen i subgruppeanalysen overfor vinflunin. Resultatet er muligvis et produkt af statistisk varians med en vinflunin patientgruppe der klarer sig bedre end forventet, jævnfør Tabel 8, men for det enkelte studie kan der ikke vises nogen merværdi for atezolizumab overfor vinflunin i denne patientgruppe.

Ved sammenligning med den anden komparator, ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling er udvalgt studiet af Bellmunt et al, 2013[25] som eneste mulige sammenlignende studie, da der ikke er fundet andre studier af tilstrækkelig kvalitet under litteratursøgningen. Overfor data fra IMvigor 211 er der en absolut forskel på 4 måneder medianoverlevelse og 12% i 1-års overlevelsesprocent, begge over de fastsatte klinisk relevante forskelle. De konkluderes derfor at der for overlevelse overfor BSC i denne population er en vigtig klinisk merværdi af atezolizumab.

Alvorlige bivirkninger

Alvorlige (grad 3-5) bivirkninger

IMvigor 211 undersøgt også antallet af grad 3-5 bivirkninger som er vist i Tabel 11, og for overblikkets og sammenlignings skyld er medtaget vinflunin fase III studiet samt IMvigor 210.

TABEL 11 BIVIRKNINGSOVERSIGT I ATEZOLIZUMAB OG VINFLUNINSTUDIER

	Atezolizumab (n=310)	Atezolizumab (n=459)	Vinflunin (n=242)	Vinflunin (n=253)
Studie	IMvigor 210[18]	IMvigor 211[19]	IMvigor 211[19]	Bellmunt et al[25]
Relaterede grad 3-5 bivirkning	16%	20%	54%	50%*
Behandlingsafbrud pga bivirkning	4%	7%	16%	12%

*minimum 50 % da der ikke rapporteres samlet på patientniveau

Ud fra data er der rimelig overensstemmelse mellem resultaterne og der er en generel tendens til færre bivirkninger ved atezolizumab. I subgruppeanalysen af IMvigor 211 er den absolutte forskel på 34% hvilket over de 5% der anses for klinisk relevant. Derfor viser atezolizumab en vigtig klinisk merværdi på dette effektmål. Ved test af data ved brug af en ustratificeret Cox regressionsanalyse vises en signifikant fordel for atezolizumab for både grad 3-5 bivirkninger i alt, HR 0,57 (0,45-0,72) og behandlingsafbrud pga bivirkninger, HR 0,45 (0,26-0,76), med en p-værdi <0,0001 (log-rank test).

Vigtige effektmål

Responstrate (ORR)

Tabel 12 viser resultatet af ORR fra subgruppeanalysen af IMvigor 211.

TABEL 12 BEKRÆFTET RESPONSRATE I IMVIGOR 211[19]

	Atezolizumab (n=248)	Vinflunin (n=247)
ORR	12,5%	16,2%

Studiet viser en numerisk højere ORR med vinflunin, hvilket ikke er statistisk signifikant. Det konkluderes, at der ikke vises nogen klinisk merværdi for atezolizumab på ORR. Disse data er i overensstemmelse med hele populationen i IMvigor 211 og IMvigor 210 for atezolizumab, mens der for vinflunin er en fordobling ifht resultatet af fase III-studiet hvor der sås en ORR på 8,6 %, men er dog i overensstemmelse med resultatet af vinflunin-subgruppen i Keynote-045 studiet. Dette ændrer ikke ved konklusionen om, at der ikke kan vises merværdi.

Der er desuden ikke angivet data for vinfluninarmen alene på komplet respons hvorfor dette endepunkt ikke kan vurderes.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

For PFS er der overensstemmelse mellem de undersøgte studier af atezolizumab men en mindre forskel mellem fase III studiet af vinflunin[] og det fundne i den direkte sammenligning i subgruppeanalysen af IMvigor 211, herunder vist i Tabel 13. I Bellmunt et al[] var PFS 3,0 mdr, uden at dette ændrer på den overordnede konklusion.

TABEL 13 PROGRESSIONSFRI OVERLEVELSE I IMVIGOR 211[19]

	Atezolizumab (n=252)	Vinflunin (n=250)
PFS	2,1 mdr (2,1-2,2)	4,1 (3,7-4,3)

Ud fra disse resultater konkluderes det at der ikke er nogen klinisk merværdi af atezolizumab på PFS.

Responsvarighed (DoR)

For de patienter med respons i IMvigor 211 subgruppeanalysen opsummeres median responsvarighed i Tabel 14.

TABEL 14 RESPONSVARIGHED I IMVIGOR 211 SUBGRUPPEANALYSE [19]

	Atezolizumab (n=31)	Vinflunin (n=40)
DoR	15,9 mdr (9,9-NR)	8,3 mdr (6,2-13,2)

For atezolizumab er dette en smule under hvad der er set i tidligere studier hvor medianen i IMvigor 210 endnu ikke er nået efter knap 18 måneder og i PCD4989g[16] hvor der sås en median DoR på 22,1 mdr. For vinfluninarmen er der igen en tendens til bedre resultater overfor fase III studiet af Bellmunt et al, hvor der sås en DoR på 7,4 mdr. Da DoR kun kan estimeres i patienter der responderer, bliver datagrundlaget mindre, men med en absolut forskel på 7,6 mdr er der en betydelig merværdi ved atezolizumab overfor vinflunin. Ved ustratificeret Cox regressionsanalyse ses en signifikant forskel med en HR på 0,43 (0,21-0,87). Vi mener derfor at der er en vigtig klinisk merværdi for atezolizumab baseret på effektparameteret DoR.

Livskvalitet (QoL)

Der er for atezolizumab indsamlet QoL, vha EORTC QLQC30, ved hver cyklus med en relativt god compliance. Den stratificerede analyse er også lavet for subgruppen der blev randomiseret mellem vinflunin og atezolizumab. Der er analyseret både på enkeltsymptomniveau (Tabel 15) samt de overordnede endepunkter i spørgeskemaet (Tabel 16). Der blev i IMvigor 210 ikke indsamlet QoL data, mens der blev samlet data i fase III vinfluninstudiet, der dog grundet lav compliance ikke var muligt at analysere.

For IMvigor 211 blev EORTC QLQ-C30 skalaen brugt i versionen med fem funktionelle subskalaer, tre symptomsubskalaer og seks symptomenkeltscorer, samt en opfattet finansiell byrdescore. Alle subskalaer og enkeltscorer blev scoret 0-100 med 10 point som den generelt accepterede klinisk relevante forskel.

TABEL 15 EORTC QLQ-C30 ENKELTSYMPTOMSCOREANALYSE SAMT SYMPTOMSUBSKALAER [19]

Symptom	Atezolizumab n = 252 Responder n/n (%)	Vinflunin n = 250 Responder n/N (%)	Behandlingseffekt HR (CI) P-værdi
Træthed	172/238 (72,3)	166/230 (72,2)	0,80 [0,64; 0,99994] 0,0496
Kvalme og opkast	111/238 (46,6)	111/230 (48,3)	0,74 [0,56; 0,97] 0,0307
Smerte	151/238 (63,4)	132/230 (57,4)	0,98 [0,76; 1,25] 0,8479
Dyspnø	119/237 (50,2)	102/229 (44,5)	0,96 [0,73; 1,27] 0,7743
Søvnløshed	115/238 (48,3)	117/230 (50,9)	0,74 [0,56; 0,96] 0,0256
Nedsat appetit	132/237 (55,7)	121/230 (52,6)	0,99 [0,76; 1,28] 0,9241
Forstoppelse	113/238 (47,5)	112/228 (49,1)	0,73 [0,55; 0,96] 0,0226
Diarré	98/238 (41,2)	87/228 (38,2)	0,87 [0,65; 1,18] 0,3753

TTE-analyserne af enkeltsymptomscore samt på de globale og funktionsbaserede subskalaer er lavet ved hjælp af en stratificeret Cox-regressionsanalyse, stratificeret for PD-L1 status, og p-værdi beregnet ved hjælp af Log-Rank testen. Antallet af besvarelser er det opnåede antal overfor det forventede.

TABEL 16 SCORE FOR FORVÆRRING AF QOL BASERET PÅ FUNKTIONELLE SUBSKALAER [19]

Symptom	Atezolizumab n = 252 Responder n/n (%)	Vinflunin n = 250 Responder n/N (%)	Behandlingseffekt HR (CI) P-værdi
---------	--	---	---

Overordnet velvære/ QoL	148/236 (62,7)	130/229 (56,8)	0,92 [0,71; 1,18] 0,5033
Fysisk funktion	152/238 (63,9)	132/230 (57,4)	0,95 [0,75; 1,22] 0,6994
Rolle funktion	152/238 (63,9)	146/229 (63,8)	0,85 [0,67; 1,08] 0,1797
Emotionel funktion	115/238 (48,3)	98/229 (42,8)	0,90 [0,68; 1,20] 0,4835
Kognitiv funktion	124/238 (52,1)	118/229 (51,5)	0,88 [0,68; 1,15] 0,3515
Social funktion	143/238 (60,1)	135/229 (59)	0,81 [0,64; 1,04] 0,1000

På de overordnede endepunkter er der en numerisk tendens til bedre QoL med atezolizumab uden at dette er statistisk signifikant. Omvendt er der en signifikant forbedring på enkeltsymptom niveau for kvalme og opkast, træthed, forstoppelse, samt søvnløshed.

Der er desuden lavet en TTE analyse for time to deterioration. Denne viste ingen statistisk signifikant mellem vinflunin og atezolizumab, men dog en numerisk længere forsinkelse af forværring i atezolizumabarmen.

Det er svært at oversætte disse resultater præcist for at angive en klinisk merværdi. Ser man på forbedringen i enkeltsymptomer uden forbedring i overordnet score, sammen med den numeriske forbedring der er set, mener Roche, at det kan konkluderes at der er en lille klinisk merværdi for atezolizumab overfor vinflunin.

Da der ikke er fundet tilstrækkelig data på QoL på BSC er det ikke muligt at vurdere klinisk merværdi overfor denne komparator.

Biomarkører

PD-L1 målt ved hjælp af IHC på immunceller (IC) er blevet anvendt som mulig biomarkør i både IMvigor 210 og 211 studierne med cut-off værdier og subgruppe inddeling som vist i Tabel 6.

Som det vises af Tabel 18, er der en højere responsrate ved højere udtryk af PD-L1. Dette gælder dog både for atezolizumab og kemoterapi og der er ikke forskel på responsraterne.

TABEL 17 RESPONSRATE I PD-L1 SUBGRUPPER VHA RECIST 1.1

ORR (%) (CR %)	IMvigor 210 Cohort 2[18] (n=310)	IMvigor 211 Atezolizumab [19] (n=467)	IMvigor 211 Kemoterapi [19] (n=464)	IMvigor 211 Vinflunin[19] (n=247)
ITT	15 (5)	13	13	16
IC 1/2/3	18 (6)	14	15	17
IC 2/3	26 (11)	23	22	22
IC 1	10 (2)	9	11	14
IC 0	8 (2)	11	12	15

OS i PD-L1 subgrupper er vist i Tabel 18.

TABEL 18 OS I PD-L1 SUBGRUPPER

Median OS (mdr) (12-mdr OS %)	IMvigor 210 Cohort 2 [18] (n=310)	IMvigor 211[19] atezolizumab (n=467)	IMvigor 211[19] Kemoterapi (n=464)	IMvigor 211[19] Vinflunin (n=247)	IMvigor 211[19] HR OS* (95% CI)
ITT	7,9 (37%)	8,6 (39%)	8,0 (32%)	8,3 (NR)	0,85 (0,73-0,99)
IC 1/2/3	9,0 (40%)	8,9 (40%)	8,2 (33%)	NR	0,87 (0,71-1,05)
IC 2/3	11,9 (50%)	11,1 (46,4%)	10,6 (41%)	NR	0,87 (0,63-1,21)
IC 1	6,7 (31%)	8,4 (36%)	7,5 (28%)	NR	0,85 (0,68-1,08)
IC 0	6,5 (30%)	7,2 (37%)	6,7 (31%)	NR	0,82 (0,63-1,07)

*HR beregnet vha Cox regressionsanalyse på kemoterapi overfor atezolizumab.

På OS er der ikke forskel ved sammenligning med kemoterapi, hvilket dog i den stratificerede analyse overfor vinflunin ikke er klar endnu, men forventes publiceret i 2018. Data er konsistente mellem IMvigor 210 og 211 studierne, der tyder på at PD-L1 kan have en prognostisk værdi men ikke er en god prædiktiv biomarkør til udvælgelse af blærekræftpatienter til behandling med atezolizumab.

Konklusion

For blærekræftpatienter der tidligere har haft sygdomsprogression på platinbaseret kemoterapi, fortolkes data således at atezolizumab har en moderat klinisk merværdi, baseret på en numerisk overlevelsesgevinst, sammen med færre bivirkninger, og en lille forøgning af QoL.

6 References

1. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389; 67-76.
2. Carles J, Nogue M, Domenech M et al. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology* 2000; 59; 24-27
3. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J et al. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37; 2212-5
4. Shannon C, Crombie C, Brooks A et al. Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. *Ann Oncol* 2001; 12; 947-52
5. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A et al. Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. *Cancer* 2003; 97; 2180-6
6. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E et al. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology* 2004; 64; 479-84.
7. Hoschke B, May M, Seehafer M et al. Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. *Urology* 2004; 11; 461-66.
8. Bamias A, Moulopoulos LA, Koutras A et al. The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Cancer* 2006; 106; 297-303.
9. Xu N, Zhang XC, Xiong JP et al. A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BMC Cancer* 2007; 7; 98
10. Dogliotti L, Carteni G, Siena S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. *Eur Urol* 2007; 52; 134-41.
11. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E et al. Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. *Oncology* 2007; 73; 290-7.
12. Baitar A, De Vos M, Vandebroek A et al. Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. *J Geriatr Oncol* 2011; 2; 31-35
13. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012; 30; 191-9.

14. Hee Park J, Lee SW, Kim HS et al. Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71; 1033-9.
15. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret november 2017.
16. Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515; 558-62.
17. Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (IMvigor130). Study in progress. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02807636>
18. Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387; 1909-20.
19. IMvigor 211 (GO29294) Clinical study report. Primary analysis. Internal Roche document. 2017.
20. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376;1015-26.
21. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y et al. Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab versus investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. ESMO 2017.
22. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J et al. Atezolizumab in Patients with Metastatic Urothelial carcinoma: a 2-Year Clinical Update From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol ASCO-GU* 2017. Abstract 290.
23. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009; 115; 4110-7.
24. Culine S, Theodore C, De Santis M et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer* 2006; 94; 1395-1401.
25. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24; 1466-72.
26. Bellmunt J, Kerst, JM, Vazquez F et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann oncol*: 28; 1517
27. Powles T, Duran I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2017 published online.
28. EPAR Assessment Report Tecentriq (atezolizumab) 2017
29. Godkendte produktinformationer for inkluderede interventioner

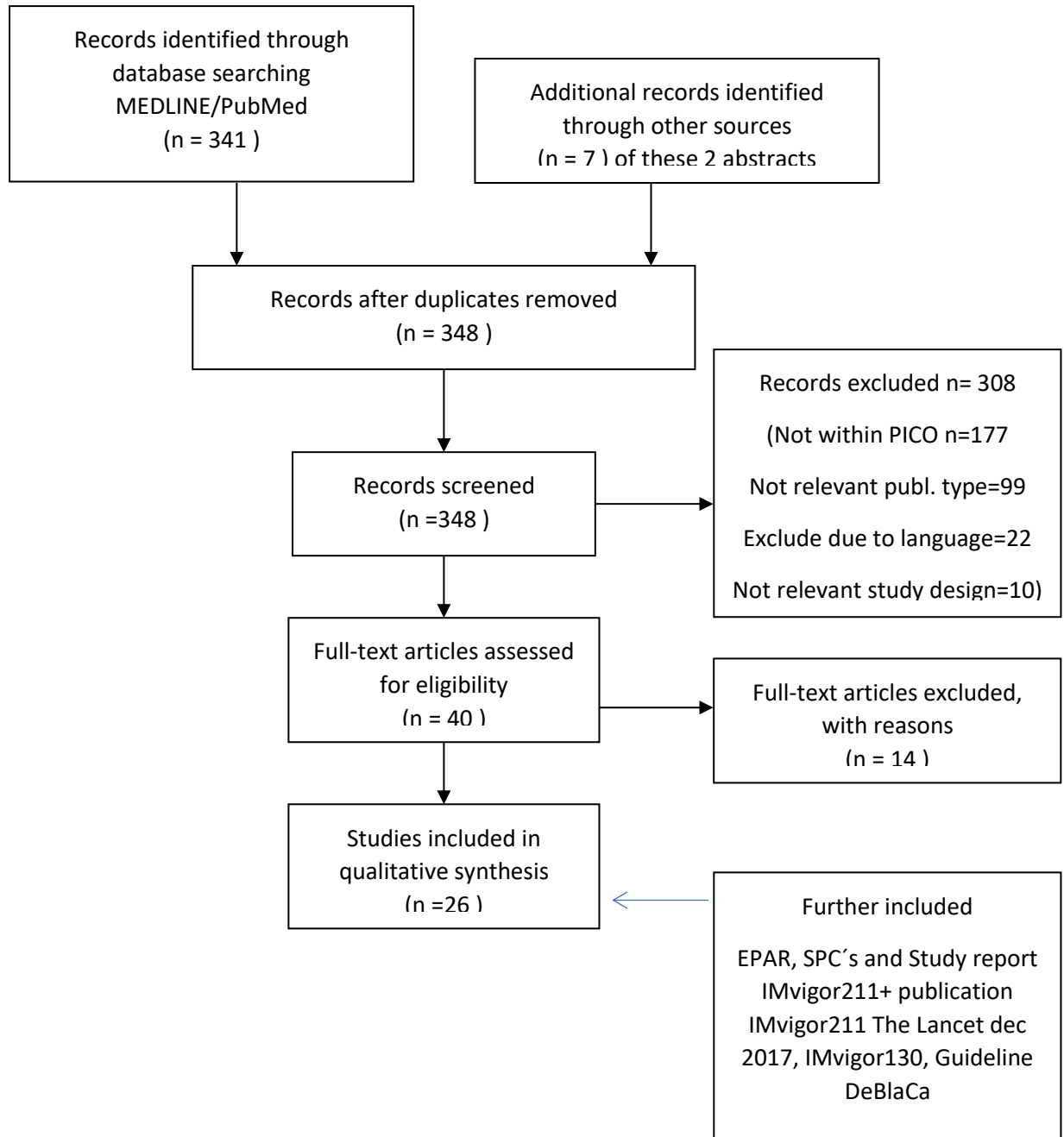
7 Appendices

Litteratursøgning

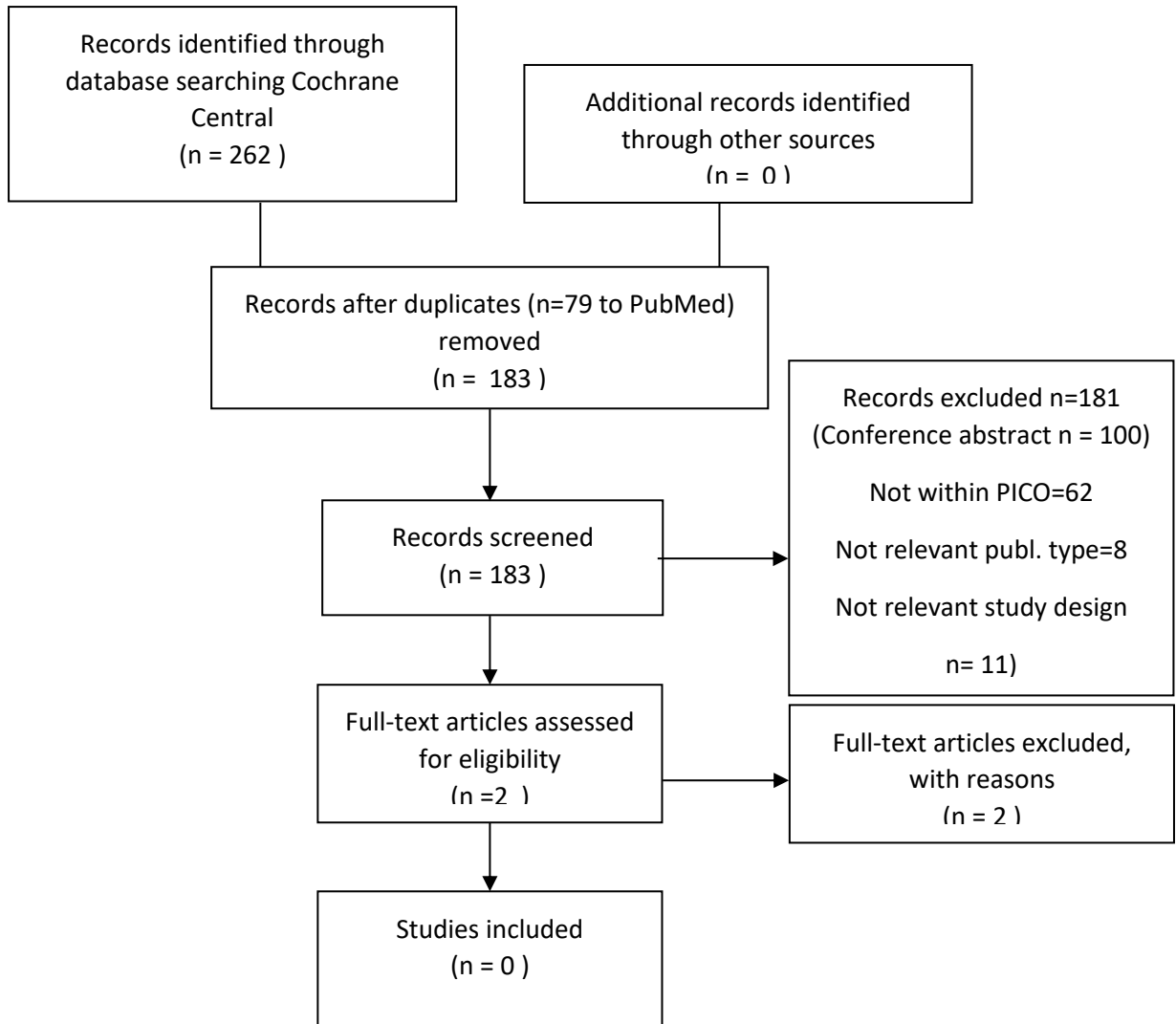
Table Inklusion og eksklusionskriterier litteratursøgning

Inclusion criteria	<p>Population: <i>Blærekræft, voksne ≥18 år, mænd og kvinder</i></p> <p><i>Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelkarcinom (T4b-tumorer, alle T-stadier med N2-N3 eller M+), der ikke tidligere er behandlet og som ikke er kandidater til behandling med cisplatin (1L).</i></p> <p><i>Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelelkarinom (T4b-tumorer, alle T-stadier med N2-N3 eller M+), der er progredieret under eller efter kemoterapi, eller er progredieret indenfor 12 måneder af adjuverende eller neoadjuverende behandling (2L).</i></p> <p>Intervention(s): <i>Atezolizumab (Tecentriq)</i></p> <p>Comparator(s): <i>Carboplastin+ gemcitabin, gemcitabin, vinflunine, Taxaner: docetaxel, paclitaxel, best supportive care</i></p> <p>Outcomes: <i>Overall survival (OS), progression free survival(PFS), objective response rate (ORR), duration of response (DOR) , health related quality of life (HQoL), All Adverse event, all withdrawals</i></p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: <i>RCT, clinical trial, prospective interventional studies, systematic reviews, meta-analysis</i></p> <p>Language restrictions: <i>engelsk eller skandinavisk fuldtekst</i></p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p>
Exclusion criteria	<p>Population: <i>P1: Ptt. med GFR<30 ml/min</i></p> <p>Intervention(s): <i>Øvrige interventioner ikke indenfor PICO, ikke markedsførte eller i klinisk afprøvning</i></p> <p>Comparator(s): <i>Øvrige komparatorer ikke indenfor PICO</i></p> <p>Outcomes: <i>Øvrige outcomes ikke indenfor PICO</i></p> <p>Settings (if applicable): NA</p> <p>Study design: <i>pharmakokinetiske, helseøkonomiske, dyreeksperimentelle , retrospektive, case-control</i></p> <p>Publikationstype: <i>oversigtsartikler, reviews, konference abstract, posters, editorial comments</i></p> <p>Language restrictions: <i>ikke engelsk sproget eller skandinavisk fuldtekst</i></p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p>

PRISMA Flow Diagram MEDLINE



PRISMA Flow Diagram Central



Hoved karakteristika af udvalgte studier

Studie karakteristika udvalgte studier

Tables A2 Første linjebehandling

Trial name	Imvigor 210, kohorte 1
NCT number	02951767
Objective	Investigate efficacy and safety of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma
Publications – title, author, journal, year	Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al. Lancet 2017
Study type and design	Phase II, multicentre, single-arm study.
Follow-up time	17,2 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria: Histologically or cytologically documented locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (including renal pelvis, ureters, urinary bladder, urethra) Representative tumor specimens as specified by the protocol Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 Life expectancy greater than or equal to (\geq) 12 weeks Measurable disease, as defined by RECIST v1.1 Adequate hematologic and end organ function Cohort 1-Specific Inclusion Criteria No prior chemotherapy for inoperable locally advanced or metastatic or recurrent urothelial carcinoma Ineligible for cisplatin-based chemotherapy due to one of the following: Impaired renal function, a hearing loss of 25 decibels (dB) at two contiguous frequencies, Grade 2 or greater peripheral neuropathy, or ECOG performance score of 2</p> <p>Exclusion Criteria: Any approved anti-cancer therapy within 3 weeks prior to initiation of study treatment Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days prior to enrollment Active or untreated central nervous system (CNS) metastases as determined by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) evaluation during screening and prior radiographic assessments Leptomeningeal disease Uncontrolled tumor-related pain Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently) Uncontrolled hypercalcemia (greater than [$>$] 1.5 millimoles per liter [mmol/L] ionized calcium or Ca $>$ 12 milligrams per deciliter [mg/dL] or corrected serum calcium $>$ upper limits of normal [ULN]) or symptomatic hypercalcemia requiring continued use of bisphosphonate therapy or denosumab Malignancies other than urothelial bladder cancer within 5 years prior to Cycle 1, Day 1, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death treated with expected curative outcome or incidental prostate cancer</p>

	<p>Pregnant and lactating women</p> <p>History of autoimmune disease</p> <p>History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan</p> <p>Serum albumin less than (<) 2.5 grams per deciliter (g/dL)</p> <p>Positive test for human immunodeficiency virus (HIV) and/or active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis</p> <p>Severe infections within 4 weeks prior to Cycle 1, Day 1</p> <p>Significant cardiovascular disease</p> <p>Major surgical procedure other than for diagnosis within 28 days prior to Cycle 1, Day 1</p> <p>Prior allogeneic stem cell or solid organ transplant</p> <p>Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before Cycle 1, Day 1</p> <p>Any other diseases, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug or that may affect the interpretation of the results or render the patient at high risk from treatment complications</p> <p>Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (anti-CTLA-4), anti-programmed death-1 receptor (anti-PD-1), and anti-programmed death-ligand 1 (anti-PD-L1) therapeutic antibodies</p>
Intervention	Atezolizumab 1200 mg Q3W (n=119)
Baseline characteristics	<p>Age 73 (51-92); ≥80 21%</p> <p>81% male</p> <p>66% visceral metastases, 21% liver</p> <p>Smoker status: 29% never, 65% former, 6% current</p> <p>18% received prior neo-/adjuvant chemotherapy</p> <p>Cisplatin ineligibility criteria: 70% GFR <60, 14% hearing loss, 6% neuropathy, 20% PS 2, 7% both PS 2 and GHFR<60</p> <p>PD-L1 status: 27 %IC2/3, 40% IC1, 33% IC0</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary EP:</p> <p>ORR IRF and per RECIST 1.1</p> <p>ORR investigator assessed per mRECIST</p> <p>Secondary EP:</p> <p>DoR (IRF and investigator, RECIST 1.1 and mRECIST)</p> <p>PFS (IRF and investigator, RECIST 1.1 and mRECIST)</p> <p>Survival percentage</p> <p>OS</p> <p>12 month OS</p> <p>Pharmacokinetics and anti drug antibody formation</p>
Method of analysis	<p>hierarchical fixed-sequence testing for PD-L1 subgroups vs 10% control. Two sided, alpha 0,05.</p> <p>Time-to-event analyses done using Kaplan-Meier method, CIs calculated using Brookmeyer and Crowley method.</p> <p>CI for landmark survival calculated using Greenwood's formula</p>
Subgroup analyses	<p>Pre-specified analysis for PD-L1 subgroups IC 2/3, IC 1/2/3 performed as above specified analysis but as the two preceding test to the ITT in the hierachical order</p> <p>Based on sample size calculations the analysis had a power of 98% to detect a 40% ORR</p>

Trial name	Carles et al, 2000
NCT number	Not listed
Objective	Initial safety and feasibility of CaG combination
Publications – title, author, journal, year	Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. Carles J, Nogue M, Domenech M et al. Oncology 2000
Study type and design	Single-arm, non-randomized phase II study. There are no information regarding blinding. Cross-over not applicable but no patients received further treatment
Follow-up time	Not reported
Population (inclusion and exclusion criteria)	T4bN0M0 or Tx N1–3 M0–1 or relapsed histologically diagnosed urothelial carcinoma who had not been treated with any chemotherapy previously, age below 80 years, Karnofsky performance status 650%, normal cardiovascular and liver function, creatinine clearance between 20 and 55 ml/min and at least one bidimensionally measurable tumour lesion.
Intervention	Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 of every 21 day cycle. Carboplatin AUC 5mg/dl using Calvert's formula day 1 of every 3 week cycle
Baseline characteristics	Median age 69 (54-78) 76% male Karnofsky PS 100: 2; 90:1; 80:7; 70:6; 50:1 Creatinine clearance median 50 prior therapy 18%
Primary and secondary endpoints	Not reported
Method of analysis	Not reported
Subgroup analyses	Not reported

Trial name	Bellmunt et al 2001
NCT number	Not reported
Objective	Feasibility
Publications – title, author, journal, year	A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J et al. Eur J Cancer 2001
Study type and design	Multicenter, single-arm, non-randomized, open-label study
Follow-up time	Not reported
Population (inclusion and exclusion criteria)	histologically-proven urothelial cell cancer of the urinary tract, distant metastases or pelvic disease not amenable to locoregional treatment unfit for cisplatin-based combination chemotherapy for reasons of WHO performance status (PS) 2 and/or creatinine clearance below 1 ml/s.

	adequate bone marrow reserve absolute neutrophil count (ANC) >1500x10 ⁶ cells/l platelet count >100x10 ⁹ cells/l, adequate hepatic and renal function (serum bilirubin level <25.65 mmol/l, alkaline phosphatase and serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST) less than 2.5 times the upper limit of normal levels. Patients were allowed to have received previous chemotherapy for metastatic disease or in the adjuvant/neoadjuvant setting. ineligible if they had poor medical risk (WHO-PS 3 or 4). No measurable disease was required for study entry
Intervention	Gemcitabine 1000 mg/m ² on day 1 and 8 of every day 21 day cycle (n=16) Carboplatin AUC 5(n=8) every 21 days Carboplatin AUC 4,5(n=8) every 21 days
Baseline characteristics	Age 68 (47-55 is reported as range) 75% male GFR>60 81% Visceral metastases 50% Performance status 0: 19%; 1: 63%; 2:19%
Primary and secondary endpoints	Safety, dose-finding
Method of analysis	Not reported
Subgroup analyses	Dose of 4,5 and 5 AUC of carboplatin

Trial name	Shannon et al
NCT number	Not reported
Objective	Evaluate efficacy and toxicity
Publications – title, author, journal, year	Carboplatin and gemcitabine in metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: effective treatment of patients with poor prognostic features. Shannon C, Crombie C, Brooks A et al. Ann Oncol 2001
Study type and design	non-randomized, single-arm, single-center
Follow-up time	8,5 monts
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria</u> locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the bladder, ureter or renal pelvis Prior cytotoxic treatment in the adjuvant setting or for metastatic disease was permitted if completed at least six months prior to enrollment. Prior radiotherapy was permitted if completed at least six weeks prior to enrollment. Performance status (ECOG) < three WBC count > 3.5 x 10 ⁹ /l, platelets > 100 x 10 ⁹ /l, haemoglobin > 10g/dl <u>Exclusion criteria:</u> CNS metastases pregnancy prior malignancy (except in situ carcinoma of the cervix or treated basal cell carcinoma of the skin) within five years

Intervention	Gemcitabine 1.000 mg/m ² IV on day 1 and 8 of a 21-day cycle. Carboplatin dosed to an AUC (Cockcroft and Gault) 5 IV on day 1 of a 21-day cycle
Baseline characteristics	Age 59 (54-78) PS 0: 24%, PS 1:47% PS 2: 29% visceral metastases 53% Liver metastases 29% GFR 56,4 ml/mi (34-90) Previous chemotherapy 24%
Primary and secondary endpoints	No formal analysis reported. Endpoints are OS, ORR, and Safety
Method of analysis	Not reported
Subgroup analyses	Not applicable

Trial name	<i>Nogue-Aliguer et al</i>
NCT number	Not reported
Objective	Evaluate tolerance and activity
Publications – title, author, journal, year	Gemcitabine and carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: an alternative therapy. Nogue-Aliguer M, Carles J, Arrivi A et al. Cancer 2003
Study type and design	Multicenter, single-arm, non-randomized, open-label study
Follow-up time	11,2 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	locally advanced or metastatic TCC of the urothelium not amenable to curative surgical or radiotherapeutic treatment. Stage IV disease per International Union Against Cancer TNM staging criteria for bladder carcinoma, 11 with either T4b, N0, and M1 classification, or 2–T4a , N1–3 , and M1 classification. bidimensionally measurable disease in a nonirradiated field, estimated life expectancy of at least 12 weeks Karnofsky performance status (KPS) score 60 or above. Previous treatment with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy was allowed if completed more than 6 months before the start of the study. 3500 or more leukocytes per microliter, 100,000 or more platelets per microliter, bilirubin level less than or equal to 1.25 times the upper the limit of normal, and creatinine clearance level greater than or equal to 30 mL/min based on the Cockcroft–Gault formula
Intervention	N=17 Carboplatin AUC 5 according to Calvert's formula on day 1 of each 21 day cycle Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 of each 21 day cycle
Baseline characteristics	Age 66 years (52–85). Median KPS 80; 36.6% KPS below 80. 29.2% locally advanced disease, 31.7% visceral metastases. 53.7% creatinine clearance level >30<60 mL/min. 14.6% received previous adjuvant or induction chemotherapy.

	58.5% patients were not treated with a cisplatin-containing regimen. MSKCC prognostic model, 46.3% none, 39.0% one, 14.6% both
Primary and secondary endpoints	Primary: Safety ORR Secondary: OS PFS QoL
Method of analysis	All efficacy analyses were done as ITT using the Kaplan-Meier method to estimate rates of progression-free survival and overall survival and a stratified log-rank test for treatment comparisons.
Subgroup analyses	Analysis in subgroups divided by: Performance status liver metastasis

Trial name	Linardou et al
NCT number	Not reported
Objective	Efficacy and toxicity
Publications – title, author, journal, year	Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E et al. Urology 2004
Study type and design	Phase II, single-arm, multi-center
Follow-up time	13,5 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria:</u> Histologically or cytologically confirmed inoperable or metastatic bladder cancer with two-dimensional measurable disease No previous chemotherapy Previous neoadjuvant or adjuvant treatment without gemcitabine >12-month treatment-free interval. At least one of the following features: Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 3, GFR of less than 50 mL/min Age >75 years. <u>Exclusion criteria</u> Other malignant tumor or tumor history, except for non-melanoma skin cancer or radically excised in situ carcinoma of the uterine cervix CNS metastases Pregnancy GFR less than 30 mL/min Adequate hematological values
Intervention	Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on days 1 and 8, and carboplatin AUC 4 (Calvert) IV on day 1 of each 21 day cycle. (n=56)

Baseline characteristics	Age 78 (54-86) Male 86% PS 0: 14%, 1:39%, 2:23%, 3: 23% GFR 50 (30-87,5) ml/min Visceral metastases 43% Liver metastases 18%
Primary and secondary endpoints	Primary ORR Secondary OS TTP Toxicity
Method of analysis	Kaplan-Meier method used to calculate TTP and survival curves
Subgroup analyses	None

Trial name	<i>Hoschke et al</i>
NCT number	Not reported
Objective	Efficacy and safety
Publications – title, author, journal, year	Our experience with 23 consecutive patients on gemcitabine/carboplatin chemotherapy for treatment of metastasized transitional cell carcinoma of the urothelium. Hoschke B, May M, Seehafer M et al. Urology 2004
Study type and design	Single –arm- single-center- non-randomized phase II study
Follow-up time	16,7 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria:</u> Metastatic or locally advanced carcinoma of urinary bladder, ureter or renal pelvis Adequate hematological features <u>Exclusion criteria:</u> Previous cisplatin Secondary malignancy CNS metastases Pregnancy GFR < 20ml/min PS 3 or above
Intervention	Gemcitabine 1000 mg/m ² IV on days 1 and 8, and carboplatin AUC 4,5 (Chatelu) IV on day 1 of each 21 day cycle. (n=23)
Baseline characteristics	Age 68 (47-82) Male 70% GFR 56 (31-94) ml/min Visceral disease 57% PS 0:13% ,1:65%, 2:22% Liver metastases 22%

Primary and secondary endpoints	Not reported
Method of analysis	Kaplan-Meier method used for time-to-event endpoints
Subgroup analyses	Not reported

Trial name	Bamias et al, 2006
NCT number	Not listed
Objective	Efficacy and toxicity
Publications – title, author, journal, year	The combination of gemcitabine and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced urothelial carcinoma. A Phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. Bamias A, Mouloupoulos LA, Koutras A et al. Cancer 2006
Study type and design	Phase II, single arm, non-randomized, multicenter study
Follow-up time	18,4 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria:</u> Histologically or cytologically confirmed bladder carcinoma recurrent after cystectomy and/or radiotherapy or found to be inoperable at the time of diagnosis bidimensionally measurable disease age > 18 years <u>Exclusion criteria:</u> Previous chemotherapy for recurrent or advanced disease. Previous neoadjuvant or adjuvant treatment was permitted >12-month treatment-free interval Other malignant tumors or tumor history, with the exception of nonmelanoma skin cancer or radically excised in situ carcinoma of the uterine cervix central nervous system (CNS) metastases pregnancy glomerular filtration rate (GFR) < 30 mL/minute leukocyte count < 3.5 x 10 ⁹ /L absolute neutrophil count (ANC) < 1.5x 10 ⁹ /L platelet count < 100 x 10 ⁹ /L
Intervention	Carboplatin AUC 5 according to Calvert's formula on day 1 of of each 21 day cycle Gemcitabine 1000 mg/m ² on days 1 and 8 of each 21 day cycle n=60
Baseline characteristics	Median age 69 (44-80) 82% male PS 0-1 87%, PS 2-3 13% Visceral metastases 52% liver metastases 20%
Primary and secondary endpoints	Primary EP: ORR Secondary EP: OS TTP Toxicity

Method of analysis	Kaplan-Meier method used for time-to-event endpoints. Chi-square test for comparison of categoric variables
Subgroup analyses	Baseline PS 0 and 1 vs 2 and 3

Trial name	Xu et al
NCT number	Not listed
Objective	Determine efficacy and safety
Publications – title, author, journal, year	A phase II trial of gemcitabine plus carboplatin in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Xu N, Zhang XC, Xiong JP et al. BMC Cancer 2007
Study type and design	Single-arm, phase II study
Follow-up time	19,2 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria:</u> Locally advanced or metastatic histologically or cytologically proven transitional cell carcinoma of the bladder, ureter or renal pelvis Prior cytotoxic treatment in the adjuvant setting or for metastatic disease if completed at least six months prior to enrollment. Prior radiotherapy permitted if completed at least six weeks prior to enrollment ECOG performance status ≤ 2 Life expectancy > 3 months Age 18-75 adequate bone marrow, cardiac and hepatic function GFR >30 ml/min</p> <p><u>Exclusion criteria</u> second primary tumor other than non-melanoma skin cancer or in situ cervical carcinoma CNS involvement Prior radiotherapy in parameter lesions, Concurrent uncontrolled medical illness</p>
Intervention	Gemcitabine 1200 mg/m ² IV on day 1 and 8 of a 21-day cycle. Carboplatin AUC of 5 (Calvert) IV on day 1 of a 21-day cycle. n=41
Baseline characteristics	Age 64,5 (45-75) Male 75,6% PSO: 21,9%, 1: 65,9%, 2: 12,2% GFR 30-60 ml/min 19,5% Liver metastases 12,2%
Primary and secondary endpoints	Primary: ORR Secondary: PFS OS Safety

Method of analysis	PFS and OS were analyzed according to the Kaplan-Meier method
Subgroup analyses	The relationship between survival in each Bellmunt risk group was analyzed by using the log-rank test

Trial name	<i>Dogliotti et al</i>
NCT number	Not listed
Objective	Comparison of toxicity
Publications – title, author, journal, year	Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: results of a randomized phase 2 trial. Dogliotti L, Carteni G, Siena S et al. Eur Urol 2007
Study type and design	Randomized, multi-center, open-label phase II
Follow-up time	6,9 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria:</u> Chemonaive >18 yr Histologically confirmed locally advanced (stageIIIT3b–T4aor stage IVT4b) or metastatic (N2,N3,M1)TCC not suitable for cystectomy, Measurable or evaluable disease Zubrod performance status (PS) of 0–2 Estimated life expectancy >12 weeks, adequate renal function (creatinine clearance >60 ml/min). Prior radiotherapy allowed if completed >12 weeks of enrollment. No exclusion criteria listed
Intervention	gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8 plus cisplatin 70 mg/m ² on day 2 every 3 weeks (n=55), or gemcitabine 1250 mg/m ² on days 1 and 8 plus carboplatin AUC5 on day 2 every 3 wk, for a maximum of six cycles (n=55)
Baseline characteristics	Carboplatin arm only: Age 67 (36-76) Male 87% Zubrod PS 0:42%, 2:44%, 2:15% Liver metastases 18%
Primary and secondary endpoints	Primary: Toxicity Secondary: ORR Time to progressive disease (TtPD) OS
Method of analysis	Characteristics of treatment group patients at baseline were compared with the use of Pearson chi-square tests (for categoric data) and Student t tests (for continuous data). Toxicity incidences were compared with the use of Pearson chi-square tests. Estimates of TtPD and OS were calculated with the use of the Kaplan-Meier method [22]. Medians for time to progressive disease and OS were derived from these estimates. The proportion of patients surviving at 1 yr was also

	reported. All confidence intervals (CIs) were constructed at the 95% level
Subgroup analyses	No planned analyses

Trial name	Bamias et al, 2007
NCT number	Not listed
Objective	Safety and efficacy and effect of QoL and functional status of elderly patients
Publications – title, author, journal, year	Biweekly carboplatin/gemcitabine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: report of efficacy, quality of life and geriatric assessment. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E et al. Oncology 2007
Study type and design	Non-randomized phase II, multicenter study
Follow-up time	8 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria:</u> Histologically confirmed unresectable, recurrent, or metastatic urothelial, transitional cell cancer Patients should have at least 1 of the following features: poor performance status (ECOG ≥ 2), impaired renal function (GFR < 50 ml/min) or other comorbidities precluding cisplatin administration, such as impaired cardiac function, preexisting grade 2 neuropathy and any degree of hearing loss</p> <p><u>Exclusion criteria</u> Previous chemotherapy. Previous neoadjuvant or adjuvant treatment was permitted provided that a > 12-month treatment-free interval. History of other malignancies Neutrophil count $< 1.5 \times 10^9$ /liter Platelet count $< 100,000$/liter. Transaminases $> 2.5 \times$ upper normal limit</p>
Intervention	Gemcitabine 1,250 mg/m ² , carboplatin AUC of 2.5 (Calvert), Q2W
Baseline characteristics	Age 75,5 (57-84) Male 82% PS 0/1 32%, PS 2/3 68% GFR 45 (30-80) Visceral disease 44%
Primary and secondary endpoints	Primary: ORR Secondary: OS PFS Toxicity
Method of analysis	Chi ² test for comparisons of proportions across levels of categorical variables. Differences between related samples were analyzed using the paired Wilcoxon test. PFS was calculated from the initiation of treatment to the time of objective progression, death from disease or last follow-up. Patients who received second-line treatment without disease progression were censored at the time of the initiation of second-line treatment. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival

	curves and compared across different groups with the log-rank test. The independent prognostic significance of various clinicopathological factors was assessed by Cox regression analysis.
Subgroup analyses	Patients were stratified into 3 groups according to baseline PS (PS 0 and 1 vs. PS 2 and 3) and the presence or absence of visceral metastases based on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognostic model

Trial name	Baitar et al
NCT number	Not listed
Objective	Determine response rate (primary) and evaluate safety and survival (secondary)
Publications – title, author, journal, year	Carboplatin and gemcitabine in patients with advanced and/or metastatic urothelial cancers: A phase II study. Baitar A, De Vos M, Vandebroek A et al. J Geriatr Oncol 2011
Study type and design	Non-randomized, non-blinded, open-label Phase II study
Follow-up time	Not reported
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria:</u> Locally advanced or metastatic histologically proven, unresectable TCC of the urinary system Measurable disease according RECIST criteria age ≥18 years performance status (PS) of 0, 1, 2 (WHO) life expectancy > 12 weeks adequate haematological and liver function No GFR restrictions</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Pregnant or lactating women or women of childbearing potential without adequate contraceptive measures Other primary malignancies within 5 years except for carcinoma in situ of the cervix adequately treated Brain or leptomeningeal involvement Symptomatic peripheral neuropathy ≥2 (NCI CTC) Congestive heart failure or angina pectoris uncontrolled hypertension Arrhythmia requiring medication Active infection History of significant neurological or psychiatric disorders including psychotic disorders, dementia or seizures Prior chemotherapy for advanced/metastatic disease Previous radiotherapy allowed for symptom control. In case of extensive radiotherapy, >4weeks between the end of radiotherapy and study entry</p>
Intervention	Carboplatin IV on day 1 in a 21-day cycle AUC 5 (Calvert) Gemcitabine IV on days 1 and 8 in a dose of 1000 mg/m ² .
Baseline characteristics	Age 67 (51-84) Male 91% PS 1: 74%, PS 2: 26%

	Liver metastases 30% GFR 62 (29-122) ml/min
Primary and secondary endpoints	Primary: ORR Secondary: Safety OS
Method of analysis	OS analyzed according to the Kaplan–Meier method
Subgroup analyses	None planned

Trial name	De Santis et al/ EORTC 30986
NCT number	00014274
Objective	Compare OS of 1L CaG versus M-CAVI
Publications – title, author, journal, year	Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. De Santis M, Bellmunt J, Mead G et al. J Clin Oncol 2012
Study type and design	Phase II/III randomized, controlled
Follow-up time	4,5 years
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Histologically confirmed transitional cell cancer of the urothelium, including the renal pelvis, ureters, urinary bladder, and urethra, meeting 1 of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Unresected positive lymph node Distant metastases (M1, stage IV) Unresectable primary bladder cancer (T3-4) <p>Measurable disease</p> <p>Ineligible for cisplatin-based chemotherapy and presenting with the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> WHO performance status 2 AND/OR Glomerular filtration rate greater than 30 mL/min but less than 60 mL/min No brain metastases or other CNS lesions <p>PATIENT CHARACTERISTICS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Age 18 and over WBC at least 4,000/mm³ Platelet count at least 125,000/mm³ Bilirubin no greater than 1.25 times normal AST/ALT no greater than 3 times normal (5 times normal if liver metastases are present) Calcium normal Not pregnant or nursing Fertile patients must use effective contraception during and for 6 months after study participation No psychological, familial, sociological, or geographical condition that would preclude study participation No other prior or concurrent malignancy except cured basal cell skin cancer or carcinoma in situ of the cervix

	No prior systemic biologic therapy Chemotherapy: No prior systemic cytotoxic therapy (including adjuvant and neoadjuvant chemotherapy) > 3 months since prior radiotherapy Prior radiotherapy to study lesions allowed if there is evidence of disease progression
Intervention	CaG arm: Gemcitabine 1000 mg/m ² D1+8, carboplatin 4,5XGFR+25 mg D1; Q3W (n=119) M-CAVI arm: Methotraxat 30 g/m ² D1+15+22, carboplatin 4,5 X GFR+25 D1, vinblastin 3mg/m ² D1+15+22; Q4W (n=119)
Baseline characteristics	GC arm n(119): - age 70 (36-87) - Male 75,6% - performance status 0: 16,8%; 1:38,7%; 2: 44,5% - median GFR 50,0 (30,8-128,0) - Liver metastases 16,8%, visceral disease 53,8% - Bajorin risk group 0: 37,8%, 1: 33,6%; 2:28,6% - Reason unfit for cisplatin: PS 2:17,6%; GFR 30-60: 55,5%, both: 26,9% MVAC arm: - age 72 (34-96) - Male 80,7% - performance status 0: 16%; 1:38,7%; 2: 45,4% - median GFR 48,0 (30,0-126,0) - Liver metastases 24,4%, visceral disease 55,5% - Bajorin risk group 0: 30,3%, 1: 38,7%; 2:31,1% - Reason unfit for cisplatin: PS 2:17,6%; GFR 30-60: 54,6%, both: 27,7%
Primary and secondary endpoints	Primary: OS Secondary: ORR Toxicity
Method of analysis	Analysis was done in the ITT population using Kaplan-Meier method and a two-side log-rank test
Subgroup analyses	Pre-specified analyses by PS and visceral metastases. Post-hoc analyses of calculated Karnofsky performance and bajorin risk factors

Trial name	Hee Park et al
NCT number	Not listed
Objective	Evaluate efficacy, toxicity, and tolerability in Asian patients
Publications – title, author, journal, year	Combination of gemcitabine and carboplatin as first line treatment in elderly patients or those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. Hee Park J, Lee SW, Kim HS et al. Cancer Chemother Pharmacol 2013
Study type and design	Single-arm, non-randomized, mixed retrospective and prospective study
Follow-up time	Not reported

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion criteria:</u> Histologically proven recurrent or metastatic TCC of bladder, not curable by surgical or radio-therapeutic treatment, At least one of the following clinical features: ECOG performance status 2, age >75 years, or estimated GFR <60 ml/min. Adequate hematologic parameters, hepatic levels Other medical problems severe enough to affect compliance protocol.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Pregnant or breast feeding; Clinical evidence of major organ failure CNS metastases Neurologic or mental disease active infection</p>
Intervention	gemcitabine 1,000 mg/m ² IV on days 1,8,15 and carboplatin AUC 5 x (GFR +25)mg/day (Calvert) IV on day 2 No information on cycle length n=31
Baseline characteristics	Age 74 (51-84) Male 71% Liver metastases 15% COG PS 0: 7,6%, 1: 87%, 2:7,6% GFR <60 ml/min 61,3%
Primary and secondary endpoints	Not reported
Method of analysis	Progression-free survival and overall survival curves were obtained using the Kaplan–Meier method
Subgroup analyses	None reported

Tables B2 Andenlinje behandling

Trial name	PCD4989g
NCT number	01375842
Objective	Safety and disease activity
Publications – title, author, journal, year	MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Powles T, Eder JP, Fine GD et al. Nature 2014 Atezolizumab in Patients with Metastatic Urothelial carcinoma: a 2-Year Clinical Update From a Phase Ia Study. Petrylak DP, Powles T, Bellmunt J et al. J Clin Oncol ASCO-GU 2017
Study type and design	Phase 1, open-label, multi-center, non-randomized, single-arm dose finding and initial efficacy study
Follow-up time	29,2 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Participants who are 16 to 17 years old would be enrolled after consultation with the Medical Monitor Histologically or cytologically documented, incurable or metastatic solid tumor or hematologic malignancy that is advanced (non-resectable) or recurrent and</p>

	<p>progressing since the last anti-tumor therapy and for which no recognized standard curative therapy exists</p> <p>Representative tumor specimens in paraffin blocks (preferred) or at least 15 unstained slides, with an associated pathology report</p> <p>Adequate hematologic and end organ function</p> <p>Measurable disease per RECIST v1.1 for participants with solid malignancies. Disease-specific criteria for participants with prostate cancer, glioblastoma multiforme (GBM), malignant lymphoma, or multiple myeloma</p> <p>For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent or use contraceptive methods</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1</p> <p>For participants who will undergo serial biopsy in dose-escalation cohort, baseline tumor tissue samples should be of core needle biopsies for deep tumor tissue or organs or excisional or punch biopsies for cutaneous or subcutaneous lesions (>/=5 millimeter [mm] in diameter amenable to serial biopsy)</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <p>Known primary central nervous system (CNS) malignancy or symptomatic CNS metastases</p> <p>Known hypersensitivity to pharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation</p> <p>History or risk of autoimmune disease (for example, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, vascular thrombosis associated with antiphospholipid syndrome, Wegener's granulomatosis, Sjögren's syndrome, Bell's palsy, Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, autoimmune thyroid disease, vasculitis, or glomerulonephritis)</p> <p>History of human immunodeficiency virus (HIV) infection, active hepatitis B (chronic or acute), or hepatitis C infection</p> <p>Signs or symptoms of infection within 2 weeks prior to Cycle 1, Day 1</p> <p>Malignancies other than disease under study within 5 years prior to Cycle 1, Day 1</p> <p>Participants with prior allogeneic bone marrow transplantation or prior solid organ transplantation</p>
Intervention	Atezolizumab 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 1200 mg (n=95)
Baseline characteristics	<p>age 66 (36-89)</p> <p>Male 76%</p> <p>Performance status 0:39%; 1:61%</p> <p>Liver metastases 37%</p> <p>Visceral metastases 78%</p> <p>Hemoglobin <10 g/dL 19%</p> <p>PD-L1 status: IC0: 17%; IC1: 29%; IC2: 40%; IC3: 19%</p> <p>>3 months since prior chemo 42%</p> <p>Prior therapies median 3, 4 or more 41%</p> <p>prior platinum 69%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <p>Safety</p> <p>Secondary</p> <p>ORR per RECIST 1,1</p> <p>DoR</p> <p>OS was included as exploratory end point</p>
Method of analysis	Descriptive statistics and Kaplan-meier method for OS
Subgroup analyses	-

Trial name	IMvigor 211
NCT number	02302807
Objective	Evaluate efficacy and safety of atezolizumab compared to chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	IMvigor 211 (GO29294) Clinical study report. Primary analysis. Internal Roche document. 2017 Powles T, Duran I, van der Heijden MS et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2017 published online
Study type and design	Phase III, randomized, controlled, open-label, two-arm study
Follow-up time	17,3 months (atezolizumab arm) 17,4 months (chemotherapy arm)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Histologically or cytologically documented locally advanced or metastatic UBC (including renal pelvis, ureters, urinary bladder, and urethra) Representative tumor specimens as specified by the protocol Disease progression during or following treatment with at least one platinum-containing regimen ECOG performance status of 0 or 1 Life expectancy (>=) 12 weeks Measurable disease, as defined by RECIST v1.1 Adequate hematologic and end organ function For women of childbearing potential, agreement to refrain from heterosexual intercourse or use contraceptive methods that result in a failure rate of < 1% per year during the treatment period and for at least 5 months after the last dose of atezolizumab, 3 months after the last dose of vinflunine and 6 months from the last dose of paclitaxel or docetaxel. For men, agreement to refrain from heterosexual intercourse or use contraceptive methods that result in a failure rate of < 1% per year during the treatment period and for at least 3 months after the last dose of vinflunine and 6 months from the last dose of paclitaxel or docetaxel, and agreement to refrain from donating sperm</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u> Any approved anti-cancer therapy within 3 weeks prior to initiation of study treatment Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days prior to enrollment Active or untreated central nervous system (CNS) metastases as determined by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) evaluation during screening and prior radiographic assessments Leptomeningeal disease Malignancies other than UBC within 5 years prior to Cycle 1, Day 1, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death and treated with expected curative outcome, or localized prostate cancer treated with curative intent and absence of prostate-specific antigen (PSA) relapse or incidental prostate cancer Pregnant and lactating women Significant cardiovascular disease Severe infections within 4 weeks prior to randomization</p>

	<p>Major surgical procedure other than for diagnosis within 4 weeks prior to randomization</p> <p>History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins; known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation</p> <p>History of autoimmune disease</p> <p>Prior allogeneic stem cell or solid organ transplant</p> <p>History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan</p> <p>Positive test for human immunodeficiency virus (HIV) and/or active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis</p> <p>Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization</p> <p>Prior treatment with cluster of differentiation 137 (CD137) agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (anti-CTLA-4), anti-programmed death-1 (anti-PD-1) or anti-programmed death-ligand 1 (anti-PD-L1) therapeutic antibodies</p>
Intervention	<p>Atezolizumab IV q3W (n=467)</p> <p>Vinflunine 320 milligrams per square meter (mg/m²), paclitaxel 175 mg/m², or docetaxel 75 mg/m² IV Q3W (n=464, vinflunine n=250)</p>
Baseline characteristics	<p>Atezolizumab arm</p> <p>Age 67 (33-88)</p> <p>Male 76%</p> <p>PS 1: 53%</p> <p>Liver metastasis 30%</p> <p>≥1 risk factor 71%</p> <p>Chemotherapy arm</p> <p>Age 67 (31-84)</p> <p>Male 78%</p> <p>PS 1: 55%</p> <p>Liver metastasis 28%</p> <p>≥1 risk factor 72%</p> <p>Vinflunine subgroup arm</p> <p>Age 67</p> <p>Male 78%</p> <p>PS 1: 57%</p> <p>Liver metastasis 34%</p> <p>≥1 risk factor 72%</p> <p>Atezolizumab subgroup arm</p> <p>Age 67</p> <p>Male 75%</p> <p>PS 1: 56%</p> <p>Liver metastasis 34%</p> <p>≥1 risk factor 72%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <p>OS</p> <p>Secondary:</p>

	<p>ORR PFS DoR Safety Development of anti-therapeutic antibodies Pharmacokinetics QoL</p>
Method of analysis	<p>Comparisons of the primary endpoint OS between the treatment arm and the control arm within the IC2/3, IC1/2/3 and ITT populations were tested using a hierarchical fixed-sequence procedure based on a stratified log-rank test at two-sided level of 5% significance PFS analysed as OS. DoR estimated using Kaplan-meier method. Descriptive analyses for QoL endpoints</p>
Subgroup analyses	<p>Subgroup by: PD-L1 expression levels Chemotherapy vinflunine or taxane</p>

Trial name	IMvigor 210 cohort 2
NCT number	02108652
Objective	Confirm anti-tumor activity of atezolizumab in 2L mUC after progression on platinum-based chemotherapy
Publications – title, author, journal, year	Rosenberg JE, Hoffmann-Censits J, Powles T et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016
Study type and design	Phase II, multicenter, single-arm, study
Follow-up time	11,7 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Histologically or cytologically documented locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (including renal pelvis, ureters, urinary bladder, urethra) Representative tumor specimens as specified by the protocol Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1 Life expectancy (>=) 12 weeks Measurable disease, as defined by RECIST v1.1 Adequate hematologic and end organ function Disease progression during or following treatment with at least one platinum-containing regimen for inoperable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma or disease recurrence. A regimen was defined as participants receiving at least two cycles of a platinum-containing regimen. Participants who had received one cycle of a platinum-containing regimen but discontinued due to Grade 4 hematologic toxicity or Grade 3 or 4 non-hematologic toxicity could also be eligible. Participants who received prior adjuvant/neoadjuvant chemotherapy and progressed within 12 months of treatment with a platinum-containing adjuvant/neoadjuvant regimen were considered as second-line participants.</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p>

	<p>Any approved anti-cancer therapy within 3 weeks prior to initiation of study treatment</p> <p>Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days prior to enrollment</p> <p>Active or untreated central nervous system (CNS) metastases as determined by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) evaluation during screening and prior radiographic assessments</p> <p>Leptomeningeal disease</p> <p>Uncontrolled tumor-related pain</p> <p>Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently)</p> <p>Uncontrolled hypercalcemia (greater than [$>$] 1.5 millimoles per liter [mmol/L] ionized calcium or Ca $>$ 12 milligrams per deciliter [mg/dL] or corrected serum calcium $>$ upper limits of normal [ULN]) or symptomatic hypercalcemia requiring continued use of bisphosphonate therapy or denosumab</p> <p>Malignancies other than urothelial bladder cancer within 5 years prior to Day 1, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death treated with expected curative outcome or incidental prostate cancer</p> <p>Pregnant and lactating women</p> <p>History of autoimmune disease</p> <p>History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan</p> <p>Serum albumin less than ($<$) 2.5 grams per deciliter (g/dL)</p> <p>Positive test for human immunodeficiency virus (HIV) and/or active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis</p> <p>Severe infections within 4 weeks prior to Day 1</p> <p>Significant cardiovascular disease</p> <p>Major surgical procedure other than for diagnosis within 28 days prior to Day 1</p> <p>Prior allogeneic stem cell or solid organ transplant</p> <p>Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before Day 1</p> <p>Any other diseases, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that contraindicates the use of an investigational drug or that may affect the interpretation of the results or render the patient at high risk from treatment complications</p> <p>Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (anti-CTLA-4), anti-programmed death-1 receptor (anti-PD-1), and anti-programmed death-ligand 1 (anti-PD-L1) therapeutic antibodies</p>
Intervention	1200 mg atezolizumab Q3W (n=310)
Baseline characteristics	<p>Age 66 (32-91)</p> <p>Male 78%</p> <p>ECOG PS 0:38%, 1:62%</p> <p>Visceral metastasis 78%</p> <p>Liver metastasis 31%</p> <p>$<$3 months since last chemotherapy 39%</p> <p>Previous carboplatin 26%</p> <p>Number of previous therapies 0: 19%, 1: 40%, 2:21%, 3:13% \geq4:8%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary</p> <p>ORR (RECIST and mRECIST)</p> <p>Secondary</p> <p>DoR (IRF and investigator)</p> <p>PFS (IRF and investigator)</p>

	OS Survival percentage Pharmacokinetics Immunogenicity
Method of analysis	Binomial test was used to test the binary endpoints of objective response rate. The time-to-event outcomes, including duration of response, progression free survival and overall survival were estimated using the Kaplan-Meier method. ⁴¹ The 95% CIs for median duration of response, progression free survival and overall survival were computed using a robust nonparametric Brookmeyer and Crowley method For the primary endpoint of objective response rate, a hierarchical fixed-sequence testing procedure was used to compare the objective response rate between the treatment arm and a historical control for three pre-specified populations in the following order: objective response-evaluable patients with a PD-L1 IHC score of IC2/3, followed by IC1/2/3, followed by all objective response-evaluable patients.
Subgroup analyses	PD-L1 expression levels of IC 2/3, IC 1/2/3

Trial name	Keynote-045
NCT number	02256436
Objective	Compare pembrolizumab with investigator's choice chemotherapy in 2L advanced UC
Publications – title, author, journal, year	Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. N Engl J Med 2017 Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab versus investigator's choice of chemotherapy (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y et al. ESMO 2017
Study type and design	Phase III, open-label, multicenter, randomized, two-arm study
Follow-up time	22,5 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<u>Inclusion criteria:</u> Histologically- or cytologically-confirmed urothelial cancer of the renal pelvis, ureter, bladder, or urethra, that is transitional cell or mixed transitional/non-transitional (predominantly transitional) cell type Progression or recurrence of urothelial cancer following a first-line platinum-containing regimen (e.g cisplatin, carboplatin) for metastatic or inoperable locally advanced disease; or adjuvant platinum-based therapy following cystectomy for localized muscle-invasive urothelial cancer with recurrence/progression <=12 months following completion of therapy; or neoadjuvant platinum-containing therapy prior to cystectomy for localized muscle-invasive urothelial cancer with recurrence <=12 months following completion of therapy No more than 2 prior lines of systemic chemotherapy for metastatic urothelial cancer Able to provide tissue for biomarker analysis from an archival tissue sample or newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated Measureable disease Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0, 1, or 2 Adequate organ function Female participants of childbearing potential have a negative urine or serum pregnancy test; or are surgically sterile, or willing to use 2 acceptable methods of birth

	<p>control, or abstain from heterosexual activity for the course of the study through 120 days after the last dose of pembrolizumab or 180 days after the last dose of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine</p> <p>Male participants must be willing to use an adequate method of contraception starting with the first dose of study medication through 120 days after the last dose of pembrolizumab or 180 days after the last dose of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine</p> <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <p>Urothelial cancer that is suitable for local therapy administered with curative intent</p> <p>Currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or using an investigational device within 4 weeks prior to the first dose of trial medication</p> <p>Diagnosis of immunodeficiency or receiving systemic steroid therapy or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to the first dose of study medication</p> <p>Anti-cancer monoclonal antibody (mAb) within 4 weeks prior to study Day 1 or not recovered from adverse events due to agents administered more than 4 weeks earlier</p> <p>Prior chemotherapy, targeted small molecule therapy, or radiation therapy within 2 weeks of study Day 1 or not recovered from adverse events due to a previously administered agent</p> <p>Prior therapy with all choices of active comparator</p> <p>Known additional malignancy that is progressing or requires active treatment with the exception of basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin that has undergone potentially curative therapy or in situ cancer; or prostate cancer that was identified incidentally following cystoprostatectomy for bladder cancer that is Stage T2N0M0 or lower, Gleason score ≤ 6, or prostatic-specific antigen (PSA) undetectable</p> <p>Known active central nervous system (CNS) metastases and/or carcinomatous meningitis</p> <p>Active autoimmune disease requiring systemic treatment within the past 3 months or a documented history of clinically severe autoimmune disease, or a syndrome that requires systemic or immunosuppressive agents</p> <p>Active cardiac disease</p> <p>Evidence of interstitial lung disease or active non-infectious pneumonitis</p> <p>Active infection requiring systemic therapy</p> <p>History of severe hypersensitivity reaction to paclitaxel, docetaxel, or to other drugs formulated with polysorbate 80 or polyoxyethylated castor oil, or to vinflunine or other vinca alkaloids</p> <p>Requires ongoing therapy with a medication that is a strong inhibitor or inducer of the cytochrome 3A4 (CYP3A4) enzymes</p> <p>Pregnant, breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the trial, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of pembrolizumab or 180 days after the last dose of paclitaxel, docetaxel, or vinflunine</p> <p>Prior therapy with an anti-programmed cell death 1 (PD-1) or anti-PD-Ligand 1 agent, or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor</p> <p>Human immunodeficiency virus (HIV)</p> <p>Active hepatitis B or hepatitis C</p> <p>Received a live virus vaccine within 30 days of planned start of trial treatment</p>
Intervention	<p>Pembrolizumab 200 mg IV Q3W n=270</p> <p>paclitaxel 175 mg/m² IV n=84)</p> <p>docetaxel 75 mg/m² IV (n=84)</p> <p>vinflunine 320 mg/m² IV, on Day 1 Q3W (n=87)</p>
Baseline characteristics	<p>Vinflunine arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - age 65 (37-82) - 77% male

	<ul style="list-style-type: none"> - performance status 0:36,8%; 1: 57,5%; 2;2,3% - previous treatments: Cisplatin 78,2%; carboplatin 21,8% - Visceral disease 88,5% - <3 months since last therapy 34,5% - Most recent therapy: Neoadjuvant 6,9%; adjuvant 8,0%; First line 66,7%; second line 18,4% - PD-L1 CPS >10 23,0% Current/former smoker 67,8% - Bellmunt risk factors: 0: 13,8%; 1: 32,2%; 2: 35,6%; 3/4: 14,9%
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <p>OS PFS</p> <p>Secondary</p> <p>ORR PFS (mRECIST) Safety DoR</p>
Method of analysis	Time to event endpoints were estimated using kaplan-meier method. Between-group analysis was done using a stratified log-rank test. HR were calculated using Cox proportional hazards model and Effron's method
Subgroup analyses	PD-L1 subgroups very strong, positive, negative Chemotherapy subgroups

Trial name	Vaughn et al
NCT number	00101608
Objective	Evaluate activity and safety of vinflunine in 2L mUC
Publications – title, author, journal, year	Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM et al. Cancer 2009
Study type and design	Singlearm, multicenter, phase II study
Follow-up time	11,9 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <p>Clinical diagnosis of locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium</p> <p>Relapse or progression within 12.5 months of prior cisplatin or carboplatin containing chemotherapy regimen</p> <p>Adequate performance status (Karnofsky greater or equal to 80)</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <p>> 1 prior chemotherapy regimen in any setting</p> <p>Prior discontinuation of platinum due solely to toxicity</p> <p>Current neuropathy greater or equal to CTC grade 2</p> <p>Prior radiation to greater or equal to 30% of bone marrow</p>

	Inadequate hematologic function: ANC <1,500 cells/mm ³ , Platelet<100,000 cells/mm ³ Inadequate hepatic function: total bilirubin > 1.5 times ULN, ALT/AST > 2.5 times ULN or > 5 times ULN in case of liver metastasis Inadequate renal function: creatinine clearance <20 ml/min Prior allergy to any vinca-alkaloid.
Intervention	Vinflunin IV Q3W until progression. Starting dose 320 mg/m ² (n=40); 280 mg/m ² increased to 320 mg/m ² if tolerated at cycle 2 (n=111)
Baseline characteristics	age 66 (31-83) <65 46,6%; >65 53,6%; >75 17,2% - 80,1% male - Karnofsky performance status 100: 31,1%; 90: 37,1%; 80:31,8% - Previous treatment with Cisplatin (min 60 mg/m ²) or carboplatin (min AUC>4) - GFR 20-60 ml/min 40,4% - Liver metastases 50,3%
Primary and secondary endpoints	Primary: ORR Secondary: DoR DCR PF OS Safety
Method of analysis	Time to event endpoints of PFS, OS and DoR, were estimated using the Kaplan-Meier method
Subgroup analyses	Pre-specified analysis in: Patients with visceral disease Patients with creatinine clearance 20-60 ml/min Karnofsky performance status above and under 80 Age 65 and above

Trial name	Culine et al
NCT number	Not listed
Objective	To determine efficacy of vinflunine 2L therapy
Publications – title, author, journal, year	A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Culine S. Theodore C. De Santis M et al. Br J Cancer 2006
Study type and design	Phase II, open label, multi-center, non-comparative study
Follow-up time	Not reported
Population (inclusion and exclusion criteria)	Advanced or metastatic transitional cell carcinoma previously treated with platinum containing chemotherapy Karnofsky performance 80 or above minimum life expectancy of 12 weeks Adequate hematological function GFR of minimum 40 ml/min
Intervention	Vinflunine Q3W: 350 mg/m ² (n=6)

	320 mg/m ² (n=51) dose reductions based on AEs to 280 mg/m ² and 250 mg/m ² allowed
Baseline characteristics	63 (42-81) 80% male - Karnofsky performance status 70: 2%; 80: 43%; 90:31%; 100: 24% - previous neoadjuvant treatment only: 33% - >1 organ involved 61%
Primary and secondary endpoints	Primary: ORR (WHO criteria) Secondary: DoR PFS OS Safety
Method of analysis	Not reported Results of 51 patients receiving 320 mg/m ² starting dose analyzed only
Subgroup analyses	Not reported

Trial name	Bellmunt et al, 2013
NCT number	00315237
Objective	Long term overall survival of 2L vinflunine versus best supportive care
Publications – title, author, journal, year	Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE et al Ann Oncol 2013
Study type and design	Phase III, randomized, controlled, multicenter, parallel arm, open-label study
Follow-up time	45,4 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: Bladder cancer Progressed after 1st line platinum-chemotherapy >= 18 years old Adequate hematologic, hepatic & renal function Exclusion Criteria: CNS disease Moderate neuropathy More than 1 previous chemotherapy
Intervention	n=253 Vinflunine 320 mg/m ² Q3W plus best supportive care Vinflunine start dose 280 mg/m ² if PS 1, or prior pelvic irradiation Best supportive care for 18 weeks (n=117)

Baseline characteristics	<p>Vinflunine arm: age <65 53% >65 47% PS 0: 28%, PS 1: 72% Visceral disease 74% normal ALP 68% hemoglobin <10 g/dl 15% GFR >60 54% Prior cisplatin 64,8% Prior carboplatin 29,6%</p> <p>BSC arm age <65 51% >65 49% PS 0: 38%, PS 1: 62% Visceral disease 74% normal ALP 68% hemoglobin <10 g/dl 12% GFR >60 59% Prior cisplatin 72,6% Prior carboplatin 19,7%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary: OS(ITT)</p> <p>Secondary Safety Patient benefit ORR Time to Response DoR PFS</p>
Method of analysis	<p>Time-to-event endpoints estimated using the Kaplan-Meier method. Stratified log-rank test used for comparison with a two-tailed alpha of 0,05 Multivariate analysis using Cox proportional hazards model for sub group analyses</p>
Subgroup analyses	<p>Eligible population excluding major protocol deviations</p>

Trial name	SECAVIN
NCT number	01830231
Objective	Compare efficacy of cabazitaxel versus vinflunine
Publications – title, author, journal, year	A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Bellmunt J, Kerst, JM, Vazquez F et al. Ann oncol: 28
Study type and design	Multi-center, randomized, open-label Phase II/III study
Follow-up time	Not reported
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><u>Inclusion Criteria:</u> Histologically confirmed TCCU (mixed histology may be enrolled if TCCU is the predominant component) with the exception of neuroendocrine or small cell carcinoma. Locally advanced tumour considered unresectable (T4b), node involvement in the inguinal area or above the aortic bifurcation or metastasis in distant organs</p>

	<p>One prior platinum-based chemotherapy treatment for locally advanced or stage IV TCCU.</p> <p>Prior platinum-based adjuvant or neoadjuvant therapy is allowed if more than 6 months have elapsed since the end of adjuvant or neoadjuvant therapy till tumor relapse.</p> <p>At least one measurable tumour lesion (measurable disease, as defined by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria v1.1</p> <p>≥18 years.</p> <p>ECOG PS 0 or 1.</p> <p>May have no more than ONE of the following unfavourable risk factors: haemoglobin <10 g/dL presence of liver metastasis ECOG PS 1</p> <p>Life expectancy of at least 12 weeks.</p> <p>Adequate hematologic, hepatic, and renal function, defined by: Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test within 7 days of study entry.</p> <p><u>Exclusion Criteria:</u> Patients that have 2 or more of the following unfavourable risk factors: Haemoglobin <10 g/L Liver metastasis ECOG PS 1.</p> <p>Women who are currently pregnant or breast-feeding.</p> <p>Any unresolved non-hematologic Adverse Event (AE) grade >1 (Common Toxicity Criteria for Adverse Effects (NCI-CTCAE) Version 4.0) from previous anti-cancer therapy (other than alopecia)</p> <p>Patients who had undergone major surgery, radiation therapy or treatment with chemotherapy or any investigational agent within 28 days prior to Study day 1.</p> <p>Evidence of severe or uncontrolled systemic disease or any concurrent condition</p> <p>History of another neoplasm.</p> <p>History of hypersensitivity reactions to taxanes (docetaxel) (cabazitaxel specific criteria), vinca alkaloids (vinflunine specific criteria) or to any of the formulation excipients, including polysorbate 80</p> <p>clear evidence or symptoms of central nervous system metastasis (cabazitaxel specific criteria).</p> <p>Clinically significant cardiac condition</p>
Intervention	<p>Vinflunine 320 mg/m² in patients aged ≤75 years with PS 0 and no prior pelvic radiation</p> <p>280 mg/m² in patients aged >75 - ≤80 years, and/or with PS 1 and/or prior pelvic radiation,</p> <p>250 mg/m² in patients aged >80 years (n=20)</p> <p>Cabazitaxel 25 mg/m² IV q3w. (n=24)</p>
Baseline characteristics	<p>Vinflunine arm:</p> <p>Age 64 (35-80)</p> <p>Male 80%</p> <p>PS 0: 63% 1:37%</p> <p>Liver metastases 20%</p> <p>Prior carboplatin 40%</p>
Primary and secondary endpoints	<p>Primary:</p> <p>ORR</p> <p>OS</p> <p>Secondary:</p> <p>PFS</p>

	Safety
Method of analysis	Descriptive statistics only for Phase II part
Subgroup analyses	-

Resultater per studie

Table A3a Resultat af studie IMvigor 210 cohort 1

Trial name: <i>IMvigor 210 cohort 1</i>										
NCT number: <i>02108652</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival ITT</i>	Atezolizumab	119	15,9 (10,4-NE) months	-			-			<i>Kaplan-Meier method</i>
<i>Overall survival PD-L1 IC 0/1</i>	Atezolizumab	87	19,1 (9,8-NE) months	-			-			
<i>Overall survival PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	32	12,3 (6,0-NE) months	-			-			
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Atezolizumab	119	16%	-			-			

<i>ORR ITT</i>	Atezolizumab	119	56%(31-81)	-	-	<i>Complete response rate 9%</i>
<i>ORR PD-L1 IC 0</i>	Atezolizumab	39	21% (9-36)	-	-	
<i>ORR PD-L1 IC 1</i>	Atezolizumab	48	21% (10-35)	-	-	
<i>ORR PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	32	28% (14-47)	-	-	
<i>DoR</i>	Atezolizumab	119	Not reached	-	-	
<i>PFS ITT</i>	Atezolizumab	119	2,7 (2,1-4,2) months	-	-	
<i>PFS PD-L1 IC 0</i>	Atezolizumab	39	2,6 (2,1-5,7) months			
<i>PFS PD-L1 IC 1</i>	Atezolizumab	48	2,1 (2,1-5,4) months			
<i>PFS PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	32	4,1 (2,3-11,8) months			
<i>QoL</i>	Atezolizumab	119	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	Atezolizumab	119	57% (48-66)	-	-	
<i>24 month OS</i>	Atezolizumab	119	NR	-	-	

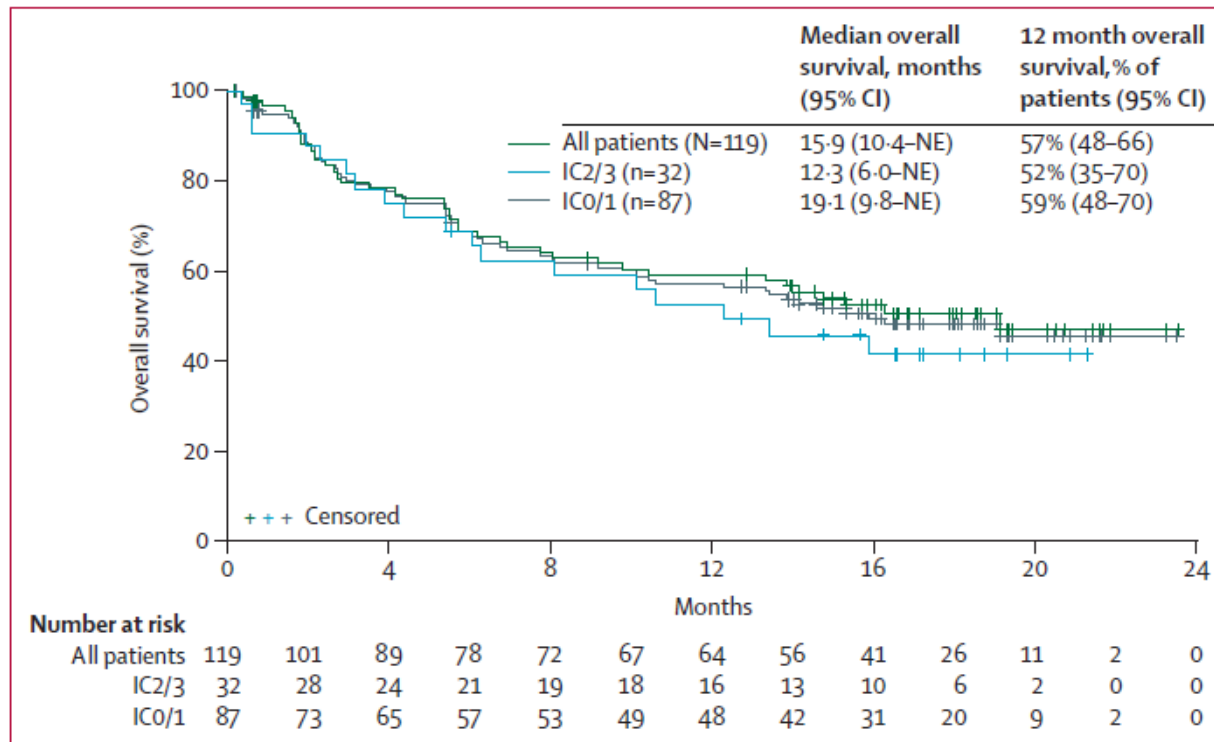


Table A3b Resultat af studie Carles et al

Trial name: <i>Carles et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	

<i>Overall survival</i>	CaG	17	10 months	-	-	
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	17	Anaemia, thrombocytopenia 18%, granulocytopenia 23,5%, Vomiting 5%	-	-	<i>Limited reporting, and also one death from neutropenia and one from related sepsis</i>
<i>ORR</i>	CaG	17	56%(31-81)	-	-	<i>WHO criteria</i>
<i>DoR</i>	CaG	17	7 (5-13) months	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	17	NR	-	-	
<i>QoL</i>	CaG	17	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	17	NR	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	17	NR	-	-	

Table A3c Resultat af studie Bellmunt et al

Trial name: <i>Bellmunt et al 2001</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	

<i>Overall survival</i>	CaG	16	NR	-	-	
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	16	Thrombocytopenia 63%, Neutropenia 56%	-	-	<i>note two different dose levels</i>
<i>ORR</i>	CaG	16	44%	-	-	
<i>DoR</i>	CaG	16	NR	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	16	NR	-	-	
<i>QoL</i>	CaG	16	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	16	NR	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	16	NR	-	-	

Table A3d Resultat af studie Shannon et al

Trial name: <i>Shannon et al</i>			
NCT number: <i>Not listed</i>			
	Estimated absolute difference in effect	Estimated relative difference in effect	Description of methods used for estimation

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value
<i>Overall survival</i>	CaG	17	10,5 (3,3-14,9) months	-			-		
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	17	Granulocytopenia 70%, thrombocytopenia 47%	-			-		
<i>ORR</i>	CaG	17	58,8%	-			-		
<i>DoR</i>	CaG	17	NR	-			-		
<i>PFS</i>	CaG	17	4,6 (2,8-8,2) months	-			-		
<i>QoL</i>	CaG	17	NR	-			-		
<i>12 month OS</i>	CaG	17	NR	-			-		
<i>24 month OS</i>	CaG	17	NR	-			-		

Table A3e Resultat af studie Nogue-Aliguer et al

Trial name: <i>Nogue-Aliguer et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	41	10,1 (8,8-12,2) months	-			-			
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	41	Anemia 44% thrombocytopenia 32%, Neutropenia 63%, leukopenia 44%, asthenia 19% Vomiting 7%	-			-			
<i>ORR</i>	CaG	41	56,1%	-			-			WHO criteria
<i>DoR</i>	CaG	41	6,2 (5,2-7,2) months	-			-			
<i>PFS</i>	CaG	41	7,2 (5,7-8,5) months	-			-			
<i>QoL</i>	CaG	41	No change in emotional, cognitive, and social function did not change. Physical function decreased	-			-			Questionnaire is not specified

			significantly				
12 month OS	CaG	41	NR	-		-	
24 month OS	CaG	41	NR	-		-	

Table A3f Resultat af studie Linardou et al

Trial name: <i>Linardou et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	56	7,2 (5,9-8,5)months	-			-			
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	55	Neutropenia 51,7%; febrile neutropenia 11,7%; anemia 18,3%, thrombocytopenia 23,3%	-			-			<i>one death due to toxic effects</i>
<i>ORR</i>	CaG	55	40% (23,4-49,6)	-			-			

<i>DoR</i>	CaG	20	NR	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	41	4,8 (3,5-6) months	-	-	TTP
<i>QoL</i>	CaG	56	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	56	26%	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	56	NR	-	-	

Table A3g Resultat af studie Hoschke et al

Trial name: <i>Hoschke et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	23	7,2 (5,9-8,5)months	-			-			
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	23	febrile neutropenia 4,3%; anemia 30,4%, thrombocytopenia 47,8%	-			-			

<i>ORR</i>	CaG	23	60,8%	-	-	
<i>DoR</i>	CaG	23	NR	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	23	7,8 months	-	-	TTP
<i>QoL</i>	CaG	23	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	23	56%	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	23	17%	-	-	

Table A3h Resultat af studie Bamias et al 2006

Trial name: <i>Bamias et al 2006</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	60	16,3 (12-20,3)months	-			-			

<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	60	Neutropenia 51,7%; febrile neutropenia 11,7%; anemia 18,3%, thrombocytopenia 23,3%	-	-	one death due to toxic effects
<i>ORR</i>	CaG	60	38,3% (26-51,8)	-	-	
<i>DoR</i>	CaG	60	5 (1,2-17,5) months	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	60	7,6 (4,5-10,7) months	-	-	TTP
<i>QoL</i>	CaG	60	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	60	NR	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	60	NR	-	-	

Table A3i Resultat af studie Xu et al

Trial name: <i>Xu et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	

<i>Overall survival</i>	CaG	41	13,6 (10,2-17)months	-	-	
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	41	Neutropenia 36,6%; febrile neutropenia 4,8%; anemia 26,8%, thrombocytopenia 24,4%	-	-	
<i>ORR</i>	CaG	41	46,2% (32-65)	-	-	
<i>DoR</i>	CaG	41	5 (1,2-17,5) months	-	-	
<i>PFS</i>	CaG	41	7,5 (6,6-8,4) months	-	-	TTP
<i>QoL</i>	CaG	41	NR	-	-	
<i>12 month OS</i>	CaG	41	NR	-	-	
<i>24 month OS</i>	CaG	41	NR	-	-	

Table A3j Resultat af studie Dogliotti et al

Trial name: Dogliotti et al
NCT number: not listed

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	CaG	55	9,8 months	3			NR	NR	NR	Kaplan-meier method used. Absolute differences not calculated due to missing CI reporting
	CisGem	55	12,8 months							
Grade 3-5 adverse events	CaG	55	69,1%				NR	NR	NR	Absolute differences not calculated due to missing CI reporting
	CisGem	55	60,0%							
ORR	CaG	55	56,4% (39,6-72,2)	9,5	-12,51-31,57	0,40	NR	NR	NR	
	CisGem	55	65,9% (49,4-79,9)							
DoR	CaG	55	NR				NR	NR	NR	
	CisGem	55	NR							
PFS	CaG	55	7,7 (5,1-10,3) months	0,6	-2,09-3,29	0,66	NR	NR	NR	TTpD
	CisGem	55	8,3 (7,5-9,1)							
QoL	CaG	55	NR				NR	NR	NR	
	CisGem	55	NR							
12 month OS	CaG	55	37,3%				NR	NR	NR	Absolute differences not calculated due to missing CI reporting
	CisGem	55	63,6%							
24 month OS	CaG	55	NR				NR	NR	NR	
	CisGem	55	NR							

Table A3k Resultat af studie Bamias et al 2007

Trial name: <i>Bamias et al 2007</i>											
NCT number: <i>Not listed</i>											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Overall survival</i>	CaG	34	9,8 (4,7-14,9)months	-			-				
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	34	9% (Anemia)	-			-				
<i>ORR</i>	CaG	34	24% (11-41)	-			-				
<i>DoR</i>	CaG	34	NR	-			-				
<i>PFS</i>	CaG	34	4,4 (1,0-7,8) months	-			-				
<i>QoL</i>	CaG	34	No difference pre and post treatment	-			-			QLQ C-30	
<i>12 month OS</i>	CaG	34	NR	-			-				
<i>24 month OS</i>	CaG	34	NR	-			-				

Table A3I Resultat af studie Baitar et al

Trial name: <i>Baitar et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	23	3,3 (0-6,9) months	-			-			
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	23	Thrombocytopenia 57%, neutropenia 48%, anaemia 37%	-			-			
<i>ORR</i>	CaG	23	34,8% (14,6-53,4)	-			-			
<i>DoR</i>	CaG	23	NR	-			-			
<i>PFS</i>	CaG	23	NR	-			-			
<i>QoL</i>	CaG	23	NR	-			-			
<i>12 month OS</i>	CaG	23	NR	-			-			
<i>24 month OS</i>	CaG	23	NR	-			-			

Table A3m Resultat af studie De Santis et al

Trial name: De Santis et al										
NCT number: 00014274										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	CaG	119	9,2 (7,9-10,4)months	0,9	-	-	HR 0,94	0,72-1,22	0,64	Absolute differences not calculated due to missing CI reporting
	MVAC	119	8,1 (6,9-9,3) months							
Grade 3-5 adverse events	CaG	119	SAT 9,3%; Leucopeni 44,9%; Neutropeni 52,5%; Febril neutropeni 4,2%; Thrombocytopeni 48,3%	-	-	-	-	-	-	Not assessable due to reporting
	MVAC	119	SAT 9,2,2%; Leucopenia 46,6%; Neutropenia 63,5%; Febril neutropeni 14,4%; Thrombocytopeni 19,4%							
ORR	CaG	119	41,2%	9,5	-	-	NR	NR	0,01	HR not reported, absolute differences not calculated due to missing CI reporting
	MVAC	119	30,3%							
DoR	CaG	119	NR	-	-	-	-	-	-	
	MVAC	119	NR							

PFS	CaG	119	5,8 months	0,6	-2,09-3,29	0,66	1,07	0,8-1,35	-	
	MVAC	119	4,2 months							
QoL	CaG	119	No differences	-	-	-	-	-	0,47	Low compliance deemed analysis inconclusive
	MVAC	119								
12 month OS	CaG	119	37%	6	-	-	-	-		
	MVAC	119	31%							
24 month OS	CaG	119	13%	2	-	-	-	-		
	MVAC	119	11%							

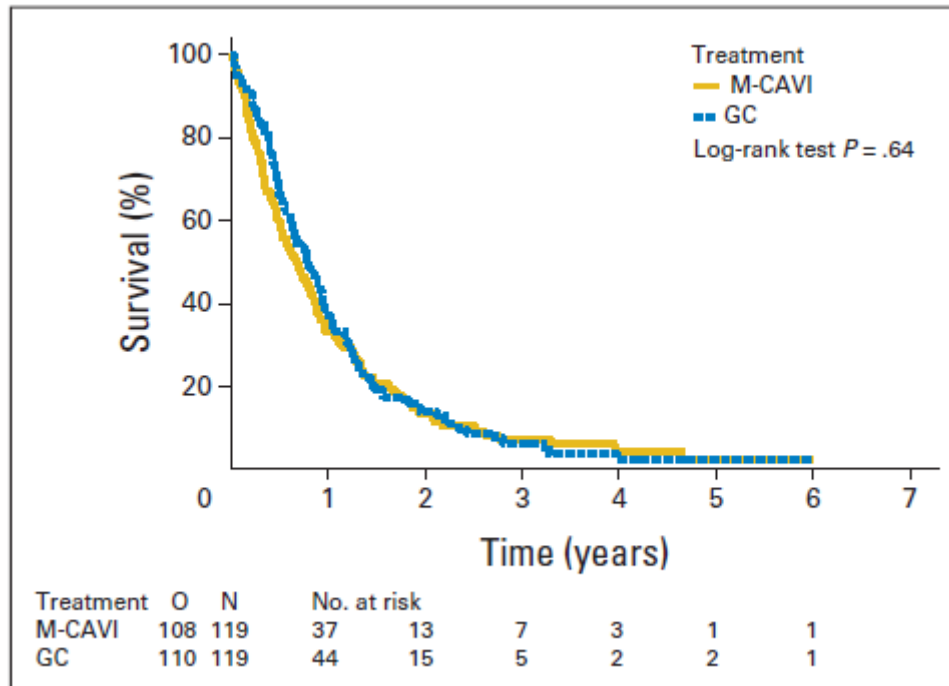


Table A3n Resultat af studie Hee Park et al

Trial name: <i>Hee Park et al</i>										
NCT number: <i>Not listed</i>										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	CaG	31	20 (14,9-25,1) months	-			-			Kaplan-Meier
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	CaG	31	Thrombocytopenia 7%, neutropenia 8%, anaemia 27%	-			-			
<i>ORR</i>	CaG	31	45,1%	-			-			
<i>DoR</i>	CaG	31	5,33 (3,9-6,8) months	-			-			
<i>PFS</i>	CaG	31	9,4 (7,3-11,5) months	-			-			Kaplan-Meier
<i>QoL</i>	CaG	31	NR	-			-			
<i>12 month OS</i>	CaG	31	NR	-			-			
<i>24 month OS</i>	CaG	31	NR	-			-			

Andenlinje studier

Table A3m Resultat af studie PCD4989g

Trial name: PCD4989g										
NCT number: 011375842										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	Atezolizumab	95	10,1 (7,3-17) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
Overall survival PD-L1 IC 0/1	Atezolizumab	44	7,6(4,7-13,9) months	-	-	-	-	-	-	
Overall survival PD-L1 IC 2/3	Atezolizumab	51	11,3 (7,8-NE) months	-	-	-	-	-	-	
Grade 3-5 adverse events	Atezolizumab	95	9%	-	-	-	-	-	-	

<i>ORR</i>	Atezolizumab	94	27% (18-37)	-	-	-	-	-	-
<i>ORR PD-L1 IC 0/1</i>	Atezolizumab	43	12% (4-25)	-	-	-	-	-	-
<i>ORR PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	51	39% (26-54)	-	-	-	-	-	-
<i>DoR</i>	Atezolizumab	94	22,1 (2,8-32,9+) months	-	-	-	-	-	-
<i>PFS</i>	Atezolizumab	95	2,7 (1,4-4,3) months	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
<i>QoL</i>	Atezolizumab	95	NR	-	-	-	-	-	-
<i>12 month OS</i>	Atezolizumab	95	46% (35-56)	-	-	-	-	-	-
<i>12 month OS PD-L1 IC 0/1</i>	Atezolizumab	44	40% (25-56)	-	-	-	-	-	-
<i>12 month OS PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	51	50% (36-64)	-	-	-	-	-	-
<i>24 month OS</i>	Atezolizumab	95	30% (20-40)	-	-	-	-	-	-
<i>24 month OS PD-L1 IC 0/1</i>	Atezolizumab	44	14% (2-26)	-	-	-	-	-	-
<i>24 month OS PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	51	43% (29-57)	-	-	-	-	-	-

2/3			
-----	--	--	--

Table A3n Resultat af studie IMvigor 210 cohort 2

Trial name: IMvigor 210 Cohort 2										
NCT number: 02108652										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	Atezolizumab	310	7,9 (6,6-9,3) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
Overall survival PD-L1 IC 0	Atezolizumab	310	6,5 (4,4-8,3) months	-	-	-	-	-	-	
Overall survival PD-L1 IC 1	Atezolizumab	310	6,7 (5,1-8,8) months	-	-	-	-	-	-	
Overall survival PD-L1 IC 2/3	Atezolizumab	310	11,4 (9,0-NE)	-	-	-	-	-	-	

<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Atezolizumab	310	16%	-	-	-	-	-	-	
<i>ORR</i>	Atezolizumab	310	15% (11-19)	-	-	-	-	-	-	Clopper-Pearson
<i>ORR PD-L1 IC 0</i>	Atezolizumab	100	8% (3-15)	-	-	-	-	-	-	Clopper-Pearson
<i>ORR PD-L1 IC 1</i>	Atezolizumab	100	10% (5-18)	-	-	-	-	-	-	Clopper-Pearson
<i>ORR PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	100	26% (18-36)	-	-	-	-	-	-	Clopper-Pearson
<i>DoR</i>	Atezolizumab	310	Not reached	-	-	-	-	-	-	
<i>PFS</i>	Atezolizumab	310	2,1 (2,1-2,1) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
<i>QoL</i>	Atezolizumab	310	NR	-	-	-	-	-	-	
<i>12 month OS</i>	Atezolizumab	310	36% (30-41)	-	-	-	-	-	-	
<i>12 month OS PD-L1 IC 2/3</i>	Atezolizumab	310	48% (38-58)	-	-	-	-	-	-	

24 month OS	Atezolizumab	310	NR	-	-	-	-	-	-
-------------	--------------	-----	----	---	---	---	---	---	---

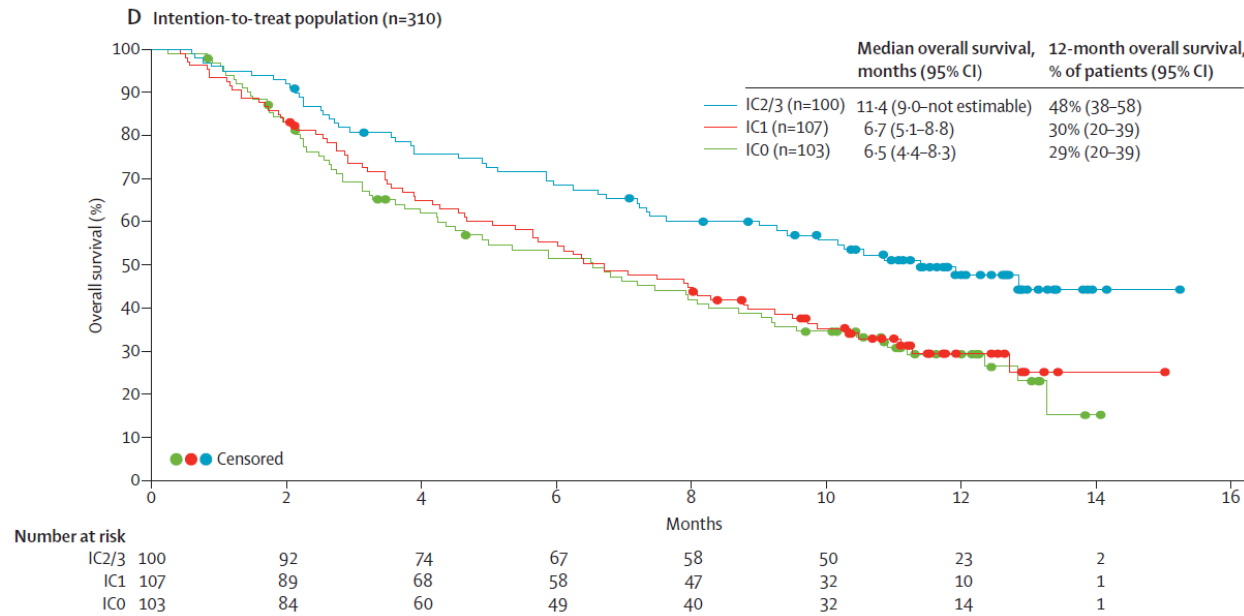


Table A3o Resultat af studie IMvigor 211

Trial name: IMvigor 211										
NCT number: 02302807										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	Atezolizumab	467	8,6 (7,8-9,6)months	0,6	-0,54-1,74	0,301	HR 0,85	0,73-0,99	0,0378	Hierarchical fixed-sequence procedure based on a stratified

	Chemotherapy	464	8,0 (7,2-8,6) months						<i>log-rank test at two-sided level of 5%</i>	
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Atezolizumab	467	19,8%	22,9	-	-	HR 0,65	0,55-0,78	0,00001	<i>Not assessable due to reporting</i>
	Chemotherapy	464	42,7%							
<i>ORR</i>	Atezolizumab	467	13,4 (10,45-16,87)	0,03	-4,43-4,37	1,0000	-	-	-	<i>HR not reported, absolute differences not calculated due to missing CI reporting</i>
	Chemotherapy	464	13,4 (10,47-16,91)							
<i>DoR</i>	Atezolizumab	467	21,7 (13,0-21,7) months	14,3	9,52-19,08	0,0001	NR	NR	NR	
	Chemotherapy	464	7,4 (6,1-10,3) months							
<i>PFS</i>	Atezolizumab	467	2,1 (2,1-2,2) months	-1,9	-2,3-(-1,5)	-	HR 1,10	0,95-1,26	0,4094	
	Chemotherapy	464	4,0 (3,4-4,2) months							
<i>QoL</i>	Atezolizumab	464	-	-	-	-	-	-	-	See narrative analysis
<i>12 month OS</i>	Atezolizumab	467	39,2% (34-43,7)	6,8	0,57-13,10	0,0325	NR	NR	NR	
	Chemotherapy	467	32,4% (28,0-36,8)							
<i>18 month OS</i>	Atezolizumab	467	28% (23,5-32,5)	8,1	1,97-14,15	0,0095	NR	NR	NR	
	Chemotherapy	464	20 % (15,8-24,1)							

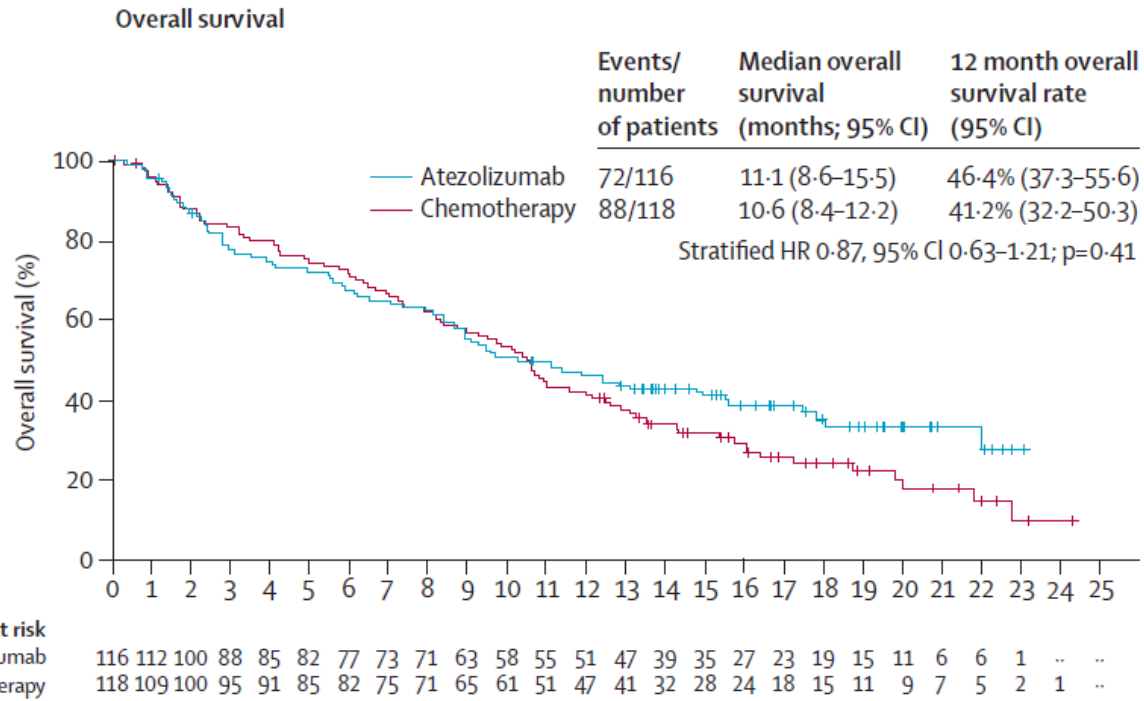


Table A3o Resultat af studie IMvigor 211 Subgroup analysis*

Trial name: IMvigor 211 vinflunine subgroup										
NCT number: 02302807										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	

Overall survival	Atezolizumab	252	9,2 (7,9-10,4)months	1,1	-0,74-2,94	0,2395	HR 0,97	0,78-1,19	0,752	Kaplan-Meier, OS CI Brookmeyer-Crowley HR Cox-regression model P-value log-rank test
	Chemotherapy	250	8,1 (6,9-9,6) monhts							
Grade 3-5 adverse events	Atezolizumab	252	20 %	34	-	-	-	-	-	Absolute differences not evaluated due to lack of CI reporting
	Chemotherapy	250	54 %							
ORR	Atezolizumab	252	12,5%	-3,7	-	-	RR 0,69	0,45-1,05	0,0862	Log-binomial regression model Absolute differences not evaluated due to lack of CI reporting
	Chemotherapy	250	16,2%							
DoR	Atezolizumab	252	15,9 (9,9-NR)	7,6	1,55-13,65	0,0139	HR 0,43	0,21-0,87	0,0161	Kaplan-Meier, OS CI Brookmeyer-Crowley HR Cox-regression model P-value log-rank test
	Chemotherapy	250	8,3 (6,2-13,2)							
PFS	Atezolizumab	252	2,1 (2,1-2,2) months	-2,0	-2,3-(-1,7)	-	HR 1,19	0,98-1,44	0,0782	Kaplan-Meier, OS CI Brookmeyer-Crowley HR Cox-regression model P-value log-rank test
	Chemotherapy	250	4,1 (3,7-4,3) months							
QoL	Atezolizumab	252	-	-	-	-	-	-	-	See narrative analysis
12 month OS	Atezolizumab	252	NR	-	-	-	-	-	-	
	Chemotherapy	250	NR							
24 month OS	Atezolizumab	252	NR	-	-	-	-	-	-	
	Chemotherapy	250	NR							

*See narrative analysis for data on PD-L1 subgroups

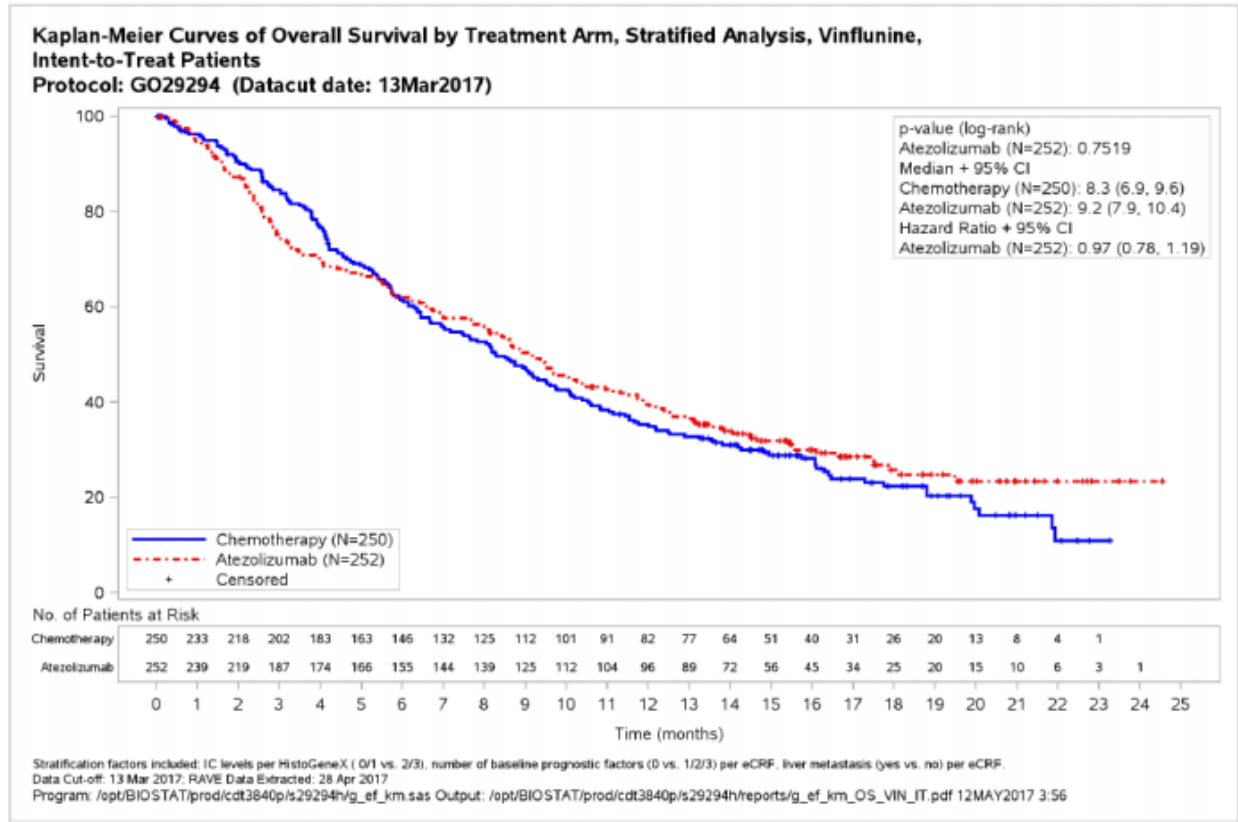


Table A3n Results of study Keynote-045 Vinflunine subgroup

Trial name: Keynote-04, results of vinflunin subgroup shown only			
NCT number:	02256436		
	Estimated absolute difference in effect	Estimated relative difference in effect	Description of methods used for estimation

Tecentriq (atezolizumab) v. 1.0

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	Vinflunine	87	7,4 (5,2-8,9) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Vinflunine	87	51,7%	-	-	-	-	-	-	
<i>ORR</i>	Atezolizumab	87	17,2% (10-26,8)	-	-	-	-	-	-	
<i>DoR</i>	Atezolizumab	87	4,3 (1,5-24,0) months	-	-	-	-	-	-	
<i>PFS</i>	Atezolizumab	87	6,10 %	-	-	-	-	-	-	PFS percentage at 12 months
<i>QoL</i>	Atezolizumab	87	NR	-	-	-	-	-	-	Reported on pembrolizumab vs chemotherapy but not vinflunine. subgroup
<i>12 month OS</i>	Atezolizumab	87	25,5%	-	-	-	-	-	-	
<i>18 month OS</i>	Atezolizumab	87	13,4%	-	-	-	-	-	-	

Table A3o Resultat af studie Vaughn et al

Trial name: Vaughn et al			
NCT number: 00101608			
	Estimated absolute difference in effect	Estimated relative difference in effect	Description of methods used for estimation

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
<i>Overall survival</i>	Vinflunine	151	8,2 (6,8-9,6) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Vinflunine	151	Neutropeni 58,1/71,8,% leukopeni 49,3/56,4% forstoppelse 16,6/20,0%, febril neutropeni 6,6/15,0%	-	-	-	-	-	-	<i>Opdeling efter to forskellige dosisniveauer af vinflunin</i>
<i>ORR</i>	Vinflunine	151	14,6% (9,4-21,2)	-	-	-	-	-	-	IRRC
<i>DoR</i>	Vinflunine	151	6,0 (5,4-9,5) months	-	-	-	-	-	-	
<i>PFS</i>	Vinflunine	151	2,8 (2,6-3,8) months	-	-	-	-	-	-	
<i>QoL</i>	Vinflunine	151	NR	-	-	-	-	-	-	
<i>12 month OS</i>	Vinflunine	151	NR	-	-	-	-	-	-	
<i>18 month OS</i>	Vinflunine	151	NR	-	-	-	-	-	-	

Table A3p Resultat af studie Culine et al

Trial name: Culine et al

NCT number:		<i>Not listed</i>									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Overall survival</i>	Vinflunine	51	6,6 (4,8-7,6) months	-	-	-	-	-	-	Kaplan-Meier method	
<i>Grade 3-5 adverse events</i>	Vinflunine	51	Neutropenia 66%, leucopenia 46%; constipation 8%; febrile neutropenia 10%	-	-	-	-	-	-	Reported on individual AE level	
<i>ORR</i>	Vinflunine	51	18% (8,4-30,9)	-	-	-	-	-	-	WHO criteria	
<i>DoR</i>	Vinflunine	51	9,1 (4,2-15,0) months	-	-	-	-	-	-		
<i>PFS</i>	Vinflunine	51	3,0 (2,4-3,8) months	-	-	-	-	-	-		
<i>QoL</i>	Vinflunine	51	NR	-	-	-	-	-	-		
<i>12 month OS</i>	Vinflunine	51	NR	-	-	-	-	-	-		
<i>18 month OS</i>	Vinflunine	51	NR	-	-	-	-	-	-		

Table A3q Resultat af studie Bellmunt et al 2013

Trial name: Bellmunt et al, Vinflunine vs BSC										
NCT number: 00315237										
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival ITT	Vinflunine	253	6,9 (5,7-8,0) months	2,3	0,61-3,99	0,0078	HR 0,88	0,70-1,10	0,26	<i>Kaplan-meier method and log rank test. Eligible population excluded certain patients with protocol violations</i>
	BSC	117	4,6 (4,1-6,6) months							
Overall survival Eligible population	Vinflunine	253	6,9 (5,7-8,0) months	2,6	1,2-4,0	0,0003	HR 0,78	0,61-0,96	0,02	
	BSC	117	4,3 (3,8-5,4) months							
Grade 3-5 adverse events	Vinflunine	253	Fatigue/asthenia 19,3%, Constipation 16,1%, anemia 19,1%, neutropenia 50%, febrile neutropenia 6%	-	-	-	-	-	-	<i>Not reported on patient level</i>
	BSC	117	Fatigue/asthenia 17,9%, Constipation 0,9%, anemia 8,1%, neutropenia 0,9%, febrile neutropenia 0%							
ORR	Vinflunine	253	8,6% (5,0-13,7)	8,6	4,26-12,94	0,0001	NR	NR	0,006	
	BSC	117	0%							
DoR	Vinflunine	253	7,4 (4,5-17,0) months	7,4	1,16-13,64	0,02				

	BSC	117	-						
<i>PFS</i>	Vinflunine	253	2,1 (2,1-2,2) months	1,5	0,45-2,55	0,005	0,68	0,54-0,86	0,001
	BSC	117	4,1 (3,7-4,3) months						
<i>QoL</i>	Vinflunine	253	-	-	-	-	-	-	0,66
	BSC	117	-						
<i>12 month OS</i>	Vinflunine	253	27%	0	-	-	-	-	-
	BSC	117	27%						
<i>24 month OS</i>	Vinflunine	253	11%	0	-	-	-	-	-
	BSC	117	11%						

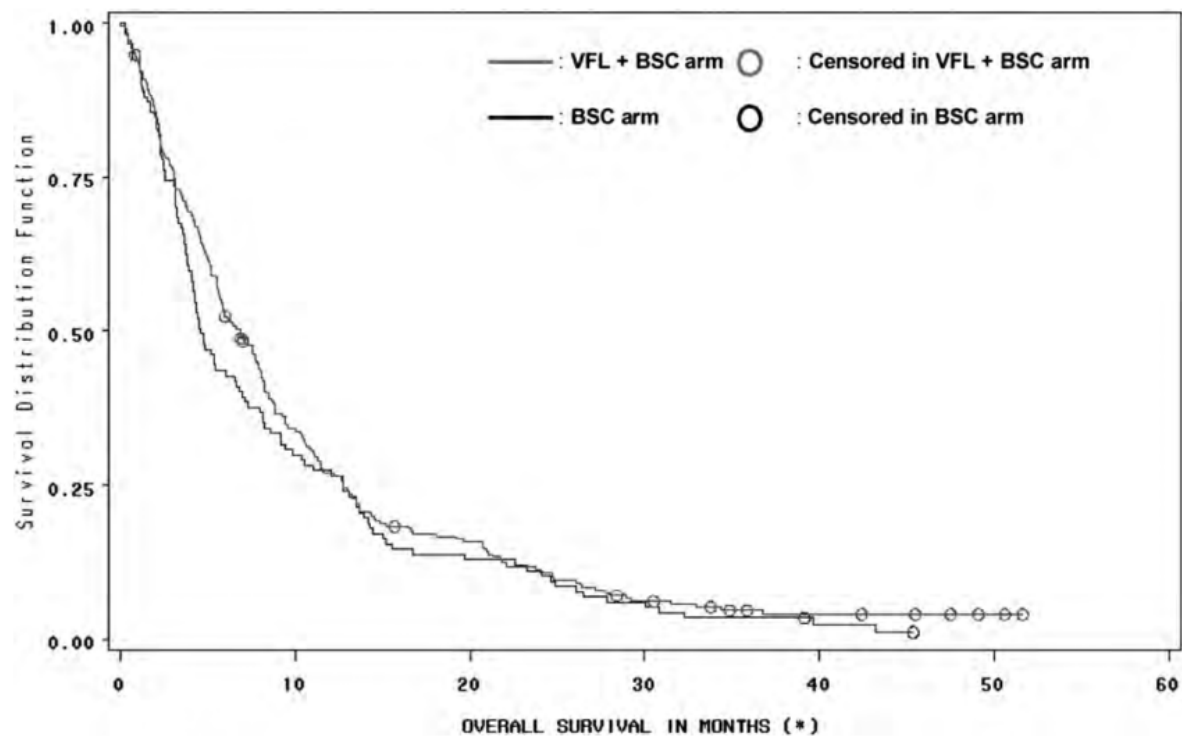


Table A3r Resultat af studie SECAVIN trial

Trial name: SECAVIN										
NCT number:										
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Overall survival	Vinflunine	20	7,6 (5,2-13,1) months	2,1	-2,48-6,68	0,36	HR 1,4	0,69-2,8NR	0,34	Method not reported. Evaluable population only reported here

Ekskluderede studier

	Forfatter	Tidskrift og år	Titel	Eksklusion årsag	Søgning
1	Garcia-Donas J, Font A, Perez-Valderrama B, Virizuela J. A, Climent M. A, Hernando-Polo S et al.	Lancet Oncol 2017	Maintenance therapy with vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with advanced urothelial carcinoma with a response after first-line chemotherapy (MAJA; SOGUG 2011/02): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 2 trial	Population ikke relevant da vedligeholdelsesbehandling	MEDLINE
2	De Santi M, Wiechno P. J, Bellmunt J, Lucas C, Su W. C, Albiges et al.	Ann Oncol 2016	Vinflunine-gemcitabine versus vinflunine-carboplatin as first-line chemotherapy in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: results of an international randomized phase II	Intervention ikke indenfor scope	MEDLINE

			trial (JASINT1)		
3	Harshman L. C, Fougeray R, Choueiri T. K, Schutz, F. A, Salhi Y, Rosenberg J. E, Bellmunt, J.	Br J Cancer 2013	The impact of prior platinum therapy on survival in patients with metastatic urothelial cancer receiving vinflunine	Publikationstype ikke relevant	MEDLINE
4	Shelley, Mike, Cleves, Anne, Wilt Timothy, J. and Mason, Malcolm	Cochrane 2011	Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer	Relevante primær studier anvendes	MEDLINE
5	Houede, N., Locker, G., Lucas, C., Parra, H. S., Basso, U., Spaeth, D. et al.	BMC Cancer 2016	Epicure: a European epidemiological study of patients with an advanced or metastatic Urothelial Carcinoma (UC) having progressed to a platinum-based chemotherapy	Study design ikke relevant, Real World data	MEDLINE
6	Oudard, S., Culine, S., Vano, Y., Goldwasser, F., Theodore, C., Nguyen, T et al.	Eur J Cancer 2015	Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2	Intervention ikke indenfor scope	MEDLINE
7	Castellano,	BMC	Safety and	Studiedesign ikke relevant	MEDLINE

	D., Puente, J., de Velasco, G., Chirivella, I., Lopez-Criado, P., Mohedano, N et al.	Cancer 2014	effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice	Real world Data	
8	Wezel F	2017	Atezolizumab for cisplatin ineligible patients with advanced and metastatic urothelial carcinoma: results of a one-armed phase II study (IMvigor 210).	Endnu ikke publiceret kun in press	CENTRAL
9	Galsky, M. D, Krege, S, Lin C. C, Hahn N, Ecke T, Moshier E, Sonpavde G et al.	Cancer 2013	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	Intervention ikke indenfor scope	CENTRAL
10	Gartrell B.A, He T, Sharma J, Sonpavde G	Urol Oncol 2017	Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma.	Litteratur gennemgang ikke relevante komparatorer	MEDLINE

11	Shelley M, Cleves A, Wilt TJ, Malcolm M	BJU Int 2011	Gemcitabine chemotherapy for the treatment of metastatic bladder carcinoma.	Primær data fra relevante studier anvendes	MEDLINE
12	Chang SS	J Urol 2016	Atezolizumab in Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma Who Have Progressed following Treatment with Platinum-Based Chemotherapy: A Single-Arm, Multicentre, Phase 2 Trial.	Publikationstype ikke relevant	MEDLINE
13	Bochner BH	Eur Urol 2017	Atezolizumab in Patients with Locally Advanced and Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed Following Treatment with Platinum-based Chemotherapy: A Single-arm, Multicenter, Phase 2 Trial.	Publikationstype ikke relevant	MEDLINE
14	Necchi A, Pond G. R, Raggi D, Giannatempo	Clin Genitourin Cancer 2017	Efficacy and Safety of Gemcitabine Plus Either Taxane or Carboplatin in the	Systematic review	MEDLINE

	P, Vogelzang N. J, Grivas P et al.		First-Line Setting of Metastatic Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.		
15	Galsky MD(1), Chen GJ, Oh WK, Bellmunt J, Roth BJ, Petrioli R, Dogliotti L et al.	Ann Oncol 2012	Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma.	Litteratur gennemgang. Relevante primær data anvendes i udvalgte studier	MEDLINE
16	Hudson E, Lester J. F.	Eur J Cancer Care 2010	Gemcitabine and carboplatin in the treatment of transitional cell carcinoma of the urothelium: a single centre experience and review of the literature.	Studiedesign ikke relevant, retrospektivt	MEDLINE



1. februar 2018

Medicinrådet

Dorte Glintborg

dgl@medicinraadet.dk

Høringssvar fra Roche a/s Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for Tecentriq® (atezolizumab) til behandling af urotelialt karcinom (1. og 2. linje).

Kære Dorte Glintborg,

I forbindelse med modtagelsen af vurderingsrapporten af 30. januar 2018 har Roche a/s følgende bemærkninger:

- Roche a/s tager beslutningen om klassificering på henholdsvis 1. linje og 2. linje til efterretning.
- Roche a/s dog enkelte bemærkninger og anmoder om enkelte tilretninger, da de er vigtige for opfattelsen af behandlingen og for offentligheden generelt.

Bemærkningerne gælder følgende:

Side 6 samt side 21:

I vurderingsrapporten angiver Medicinrådet, at ansøgningen afveg fra protokollen på hvorledes livskvalitet i forhold til 2. linjebehandling er rapporteret, og på side 21 skriver Medicinrådet, at *de leverede data for livskvalitet ikke er i overensstemmelse med protokollen.*

Roche mener, at der i forbindelse med denne afvigelse bør følge den begrundelse, som ansøger har givet for at få fuld transparens omkring, hvorfor afvigelsen er fundet sted. Forud for vurderingsrapporten forelå en mailkorrespondance (8. januar 2018) med sekretariatet (Dorte Glintborg) og Roche angav og forklarede,

hvorfor denne afvigelse fra protokollen var sket, og at afvigelsen skyldes, at ansøger ikke havde source data til at kunne opfylde de krav protokollen angav. De bedst mulige data blev derfor anvendt i ansøgningen af ansøger.

Roche anmoder derfor om, at der bliver en konkluderende bemærkning om, at ansøger leverede data, som lever op til andre standarder, som er normal praksis for analyse af dette område. Det var imidlertid ikke muligt for ansøger at omregne til de 5 point, som Medicinrådets protokol krævede.

Side 12 under gennemgangen af 1. linje data:

Medicinrådet skriver:

”Bivirkningsprofilen ved atezolizumab synes overordnet set sammenlignelig med nivolumab og pembrolizumab, som er godkendt som mulig standardbehandling” (der refereres herefter til egne vurderinger af de to lægemidler).

Roche mener, at Medicinrådet går ud over de rammer, protokollen angiver, idet disse to lægemidler *ikke* er anført som komparatorer. Derudover har nivolumab ikke 1. linje data, så selve placeringen af denne sætning virker ikke korrekt.

Roche anmoder derfor om, at denne sætning helt slettes fra vurderingsrapporten.

Roche er bekendt med, at der vil komme en efterfølgende proces, hvor hele terapiområdet vurderes, og denne sætning bør derfor høre til denne proces.

Med venlig hilsen

Marianne Wigant Andersen
Strategic Access Manager
Mobil: +45 40905214
E-mail: marianne.wigant@roche.com

Roche a/s

Industriholmen 59 | 2650 Hvidovre | Danmark
Telefon: +45 3639 9999 | Fax: +45 3639 9800
www.roche.dk

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Handelsnavn	Tecentriq
Generisk navn	Atezolizumab
Firma	Roche
ATC kode	L01XC
Virkningsmekanisme	Anti PD-L1
Administration/dosis	1200 mg IV hver tredje uge
EMA Indikation	Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) after prior platinum-containing chemotherapy or who are considered cisplatin ineligible.
Godkendelsesdato	4.september 2017
Offentliggørelsesdato	5. september 2017
Dokumentnummer	4570
Versionsnummer	1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalgets sammensætning (bilag 1)	Dorte Glintborg, Anne Sofie Gram

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	4
2.2	Atezolizumab.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	5
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	6
3.3	Valg af effektmål.....	6
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Referencer.....	12
7	Bilag.....	13

Forkortelser

ARR	Absolut risikoreduktion
95 % CI	95 % konfidensinterval
BSC	Best supportive care
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol- 5 Dimension
GFR	Glomerulær filtrationsrate
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System
HR	Hazard ratio
OR	Odds ratio
ORR	Objektiv responsrate
PD-1	Programmed death-protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PS	Performancestatus
PR	Partielt respons
RR	Relativ risiko
SAE	Alvorlige bivirkninger
UC	Urotelialt karcinom

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af atezolizumab med henblik på generel ibrugtagning til patienter med urotelialt karcinom (UC). I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende atezolizumab modtaget 24.07.2017.

2 Baggrund

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC) [1-3]. Gennemsnitsalderen ved diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder [4].

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever og 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % [1-3].

2.1 Nuværende behandling

Behandling af UC omfatter kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [2,3]. Metastatisk UC er som udgangspunkt inkurabelt.

Som 1. linjebehandling af lokalavanceret eller metastaserende UC tilbydes patienter i performancestatus (PS) 0-2 hovedsageligt platinbaseret kombinationskemoterapi [3]. Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min) tåler dog ikke behandling med cisplatin. Der findes ikke nogen valideret, effektiv standardkemoterapi til disse patienter. I Danmark har man valgt at anvende behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), der har vist effekt (RR 25-45 %), har en acceptabel bivirkningsprofil og i fravær af tilgængelige protokoller ofte vil kunne tilbydes patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min. Ydermere tilbydes ældre patienter ("biologisk alder" >75år) behandling med CaG eller alternativt monoterapi gemcitabin, mens patienter med GFR<30 ml/min i dag ikke vil få tilbudt nogen farmakologisk progressionshæmmende behandling [3].

Som 2. linjebehandling kan patienter med god PS (0-1) tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende kombinationsbehandling, samt ved progression af metastatisk sygdom mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk re-induktion med platinbaseret kombinationskemoterapi [3].

Der foreligger ingen nuværende behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) vedrørende UC.

2.2 Atezolizumab

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også *check-point inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death-ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb [5]. Atezolizumab er et humant monoklonalt IgG antistof, som hæmmer bindingen mellem PD-L1 og PD-1 receptorer, hvorved T-cellernes immunrespons reetableres. Atezolizumab fik positive opinion ved EMA i juli 2017 til:

1. behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi
2. patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi. Behandlingen administreres som 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge. Første infusion indgives over 60 min. og hvis veltolereret nedsættes infusionstid til 30 min. ved efterfølgende indgivelser.

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi?*

Population

Kandidater til behandling med atezolizumab i 1. linje er defineret som patienter, der ikke tåler cisplatin, dvs. patienter hvor cisplatinbaseret kemoterapi er kontraindiceret (svær nedsat nyrefunktion GFR <60 ml/min (målt med CrEDTA-clearance)), patienter med svær myelosuppression, blødende tumorer eller allergi overfor platinholdige lægemidler, patienter i for dårlig almen helbredtstilstand (performancestatus 2) til at modtage platinbaseret kemoterapi samt patienter med svær neuropati [6]. Fagudvalget vil herunder også forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status. Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør ca. 200 patienter årligt.

Intervention

Atezolizumab.

Komparator

For patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min vurderer fagudvalget, at den relevante komparator er:

- carboplatin og gemcitabin (CaG).

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) vil komparator være:

- Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Effektmål

Jævnfør tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

2. *Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi?*

Population

Kandidater til behandling med atezolizumab, er defineret som patienter med PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at patientgruppen udgør 80-100 patienter årligt.

Intervention

Atezolizumab.

Fagudvalget vil herunder forholde sig til effekt i forhold til PD-L1 status.

Komparator

1. Vinflunin
2. Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Vinflunin er af fagudvalget valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis. Da ikke alle patienter tåler behandling med vinflunin, ønsker fagudvalget ydermere data for atezolizumab sammenlignet med ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling.

Effektmål

Jævnfør tabel 1.

3.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste kliniske relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 1

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Type	Mindste klinisk relevante forskel	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Effekt					
Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	1.linje	2 måneder eller 5 % ARR*	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	2 måneder eller 5 % ARR*	
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	10 % absolut forskel i responsrate	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	10 % absolut forskel i responsrate	
Responsvarighed	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	Median forskel på 2 måneder	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	Median forskel på 2 måneder	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	2 måneder eller 5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	2 måneder eller 5 % ARR	
Bivirkninger					
Alvorlige bivirkninger (Grad 3-4)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	1.linje	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
			2.linje	5 % ARR	
Livskvalitet f.eks. EORTC-QLQC-30#	Vigtig	Livskvalitet	1.linje	5 point	Fagudvalgets vurdering, [12]
			2.linje	5 point	

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

Tidshorisont

For alle effektmål, både intervention og komparator, ønskes data med længst mulig opfølgningstid. Den samlede kliniske merværdi af atezolizumab baseres på en tidshorisont på minimum 12 mdr. Der ønskes en beregning af effekt ved 12 mdr. og studiets afslutning, hvis data er tilgængelige for andre tidspunkter (f.eks. 6 mdr., 9 mdr. eller 18 mdr.) ønskes disse også rapporteret.

3.3.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at 2 mdr. er den mindste klinisk relevante forskel i 1. og 2. linjebehandling. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 %, 12 mdr. efter behandlingsstart, som klinisk relevant for hhv. 1. og 2. linjebehandling.

Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad III-IV bivirkninger er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [7]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et kritisk effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5% i 1. og 2. linjebehandling. Der ønskes en udspecificering af alle SAE og frekvens heraf i hhv. komparator og interventionsgruppe.

3.3.2 *Vigtige effektmål*

Objektiv responsrate (ORR)

ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons. For nogle patienter vil ORR (f.eks. ved såkaldte non-targetet læsioner) ikke kunne evalueres, hvorfor fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate på 10 % er et patientrelevant effektmål for 1. og 2. linjebehandling, når ORR underinddeles i følgende kategorier:

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

Objektiv respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR+PR delt med det samlede patientantal.

Responsvarighed (Duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression [8]. DOR er relateret til ORR, og for at sikre overensstemmelse mellem effektmålene vurderer fagudvalget DOR som et vigtigt effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel i 1. og 2. linjebehandling er en 2 mdrs. median forskel i responsvarighed mellem grupperne.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. Studier af andre immunonkologiske behandlinger indikerer, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse for denne behandlingsmodalitet [9]. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 mdr. i 1. og 2. linjebehandling. Hvis der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 %, 12 mdr. efter behandlingsstart, som klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for UC patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet, i prioriteret rækkefølge, blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10] eller EQ-5D (EuroQol- 5 Dimension) [11]. Hvis et studie rapporterer livskvalitet baseret på flere af disse instrumenter, da vil vurderingen blive baseret på det instrument med højest prioritet (EORTC-QLQ C-30). EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk

relevante forskel baserer sig på Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er >20 point [12].

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [11]. EQ-5D består af fem domæneudsagn, der dækker bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. De fem domæneudsagn kan omsættes til en samlet score fra 0 til 1, hvor 1 angiver den 'bedst tænkelige tilstand', og 0 angiver tilstanden "død" [13].

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et vigtigt effektmål. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100 pointskala er en ændring på 5 point i både 1. og 2. linjebehandling.

3.3.3 Mindre vigtige effektmål

Behandlingsstop pga. bivirkninger

De negative effekter i introduktion af en ny behandling indgår i forekomsten af alvorlige bivirkninger, hvorfor fagudvalget vurderer behandlingsstop pga. øvrige bivirkninger som et mindre vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at det fortrinsvis vil være bivirkninger ved begyndelsen af behandlingen, som er relevante, og finder generelt, at det samlede antal alvorlige bivirkninger vil være et bedre udtryk for ulemperne ved behandlingen. Som følge heraf ekstraheres der ikke data for dette effektmål.

Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)

Fagudvalget finder, at forekomsten af ikke-alvorlige bivirkninger er mindre vigtigt ift. vurdering af den kliniske merværdi, og vil derfor ikke lægge vægt på disse i vurderingen.

Patientbelastning

Med patientbelastning mener fagudvalget den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde til behandling. Der kan potentielt være betydningsfuld forskel i behandlingsfrekvensen mellem forskellige behandlinger, hvilket kan påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget finder derfor, at patientbelastning af betydning vil indgå i måling af livskvalitet, hvorfor effektmålet er mindre vigtigt ved vurdering af den kliniske merværdi.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Ansøger skal søge efter prospektive interventionsstudier i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Tecentriq, atezolizumab	Urothelial carcinoma, bladder cancer, bladder neoplasms
Carboplatin, gemcitabin, vinflunin, best supportive care	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstract-niveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler der ekskluderes ved fuldtekstlæsning skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Som udgangspunkt skal alle prospektive interventionsstudier inkluderes, der opfylder de PICO's, som er specificeret i protokollen. Såfremt der ikke findes randomiserede direkte sammenlignende studier, som kan belyse det kliniske spørgsmål, skal der søges efter randomiserede eller kontrollerede studier, som muliggør indirekte sammenligninger. Såfremt det ikke findes, søges efter ukontrollerede studier.

Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres via. et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de studier, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedrørende klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

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

Alt 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 ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikke- alvorlige bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparator gruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppe analyser på baggrund af 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 per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

Ifølge den foreløbige ansøgning foreligger der ikke publicerede data for atezolizumab fra randomiserede studier med en relevant komparator, som muliggør direkte eller indirekte statistiske sammenligninger. Derfor vurderes det, foreløbigt, ikke relevant at foretage statistiske sammenligninger (direkte eller indirekte), og ansøger bedes foretage en narrativ analyse efter principperne beskrevet ovenfor.

6 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekræft. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>. Opdateret: Juni 2014.
2. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) Kliniske retningslinjer for uroteliale tumorer i øvre urinveje. <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>. Opdateret juni 2017.
3. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: Juni 2017.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: Juli 2016.
5. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. Pharma. 2015; 30-2.
6. Balar AV, Galasky MD, Rosenberg JE, Powles T et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm multicentre phase 2 trial. Lancet 2017; 389: 67-76.
7. EORTC. Cancer Therapy Evaluation Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (CTAE). 2006. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 ;45: 228–47.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. J Clin Oncol. 2015;33:1889–94.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993; 85:365–76.
11. Brooks R, Rabin R, de Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003.
12. Osoba et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998; 1:139-144.
13. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. Scand J Public Health 2009 Jul;37(5):459-66.

7 Bilag

Bilag 1 - Fagudvalgets sammensætning

Stilling	Navn	Udpeget af
Professor	Jørgen Bjerggaard Jensen	Formand, Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
Overlæge, ph.d.	Andreas Carus	Region Nordjylland og Dansk selskab for klinisk onkologi (DSKO)
Overlæge	Peter Bue	Region Midtjylland
	Afventer udpegning	Region Syddanmark
Ledende overlæge	Lisa Sengeløv	Region Hovedstaden
Overlæge	Nessn Htun Majeed Azawi	Region Sjælland
Afdelingslæge, ph.d.	Kirstine Moll Harboe	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Farmaceut	Michael Green Lauridsen	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
Patient		Danske Patienter
Patient		Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i> Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Tlf: 20 85 73 49 Anne Sofie Gram Mail: asg@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 34 42</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø Tlf: 21 34 24 86</p>
<p><i>Fagudvalgskordinator:</i> Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk Tlf: 21 34 24 90</p>	