

Medicinrådets vurdering vedrørende avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft

*Til patienter, som er progressionsfri efter
platinbaseret kemoterapi*



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	26. maj 2021
Dokumentnummer	114264
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Urotelialkræft.....	6
3.2	Avelumab	7
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	9
5.	Resultater	9
5.1	Avelumab vs. BSC.....	9
5.1.1	Litteratur	9
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier	13
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	18
5.2	Avelumab vedligeholdelsesbehandling vs. immunterapi som induktionsbehandling hos cisplatin uegnede, PDL1-positive patienter	19
5.2.1	Litteratur	19
5.2.2	Databehandling og analyse.....	22
5.2.3	Evidensens kvalitet	23
5.2.4	Effektestimater og kategorier	23
5.2.5	Fagudvalgets konklusion.....	28
6.	Andre overvejelser	28
7.	Fagudvalgets konklusion.....	29
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	30
9.	Referencer	31
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33
11.	Versionslog	35
12.	Bilag.....	36
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	36
	Bilag 2: GRADE.....	39



1. Medicinrådets konklusion

For patienter med fremskreden (lokalavanceret eller metastatisk) urotelialkræft vurderer Medicinrådet, at vedligeholdelsesbehandling med immunterapien avelumab giver en moderat merværdi sammenlignet med ingen behandling.

Merværdien gælder patienter, som forinden har fået platinbaseret kemoterapi i 1. linje. Patientens kræftsygdom må ikke være forværret (progredieret) efter de stoppede med kemoterapien, og de skal være i god almen tilstand (performancestatus 0-1). I nuværende dansk klinisk praksis bliver disse patienter først tilbudt immunterapi i 2. linje, når sygdommen blusser op igen (progression). Dog vil en del af patienterne på det tidspunkt være i for dårlig almen tilstand til at modtage immunterapi. Medicinrådet lægger vægt på, at der er dokumentation for, at behandlingen forbedrer patienternes overlevelse (median 7,5 måneder). Bivirkningerne ved behandlingen ser ikke ud til at påvirke patienternes livskvalitet negativt.

For en lille gruppe patienter med positiv PD-L1 ekspression, der i dag starter direkte på immunterapi med f.eks. atezolizumab, 1. linje, vurderer Medicinrådet, at det ikke er dokumenteret, at patienterne vil få mere gavn af 'kemoterapi i 1. linje efterfulgt af immunterapi med avelumab som vedligeholdelsesbehandling' i stedet for 1. linje immunterapi alene.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 26. maj 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

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



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Pfizer/Merck-alliancen. Medicinrådet modtog ansøgningen den 3. marts 2021.

De kliniske spørgsmål er:

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

3.1 Urotelialkræft

Urotelialkræft (UC), som dækker over invasiv kræft i blæren eller de øvre urinveje, rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf 3 ud af 4 er mænd [1]. Medianalderen på diagnosetidspunktet er ca. 73 år, og i alt lever ca. 14.000 patienter med UC i Danmark (opgjort ved udgangen af 2016) [2].

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

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

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

Den mediane overlevelse fra start af 1. linje kemoterapi for patienter egnede til kombinationskemoterapi er i et nyligt dansk studie opgjort til hhv. 14 måneder for cisplatinbehandlede og 9,8 måneder for carboplatinbehandlede patienter [1]. Størstedelen af patienterne vil på et tidspunkt progrediere [5][6]. Derfor er der rationale for at indføre en vedligeholdelsesbehandling for denne patientgruppe.



3.2 Avelumab

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

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

Den anbefalede dosering ved UC er, ifølge produktresuméet, 800 mg administreret intravenøst over 60 minutter, hver anden uge indtil sygdomsprogression. Fagudvalget bemærker, at der i fase 3-studiet er givet en vægtjusteret dosis på 10 mg/kg [8]. Denne dosering gav sammenlignelig eksponering med en fast dosis på 800 mg i et farmakokinetisk studie [9] (se afsnit 7 vedr. andre overvejelser).

Avelumab er i forvejen godkendt til patienter med fremskreden nyrecellekarcinom og patienter med metastatisk Merkelcellekarcinom.

3.3 Nuværende behandling

Lokalt fremskreden eller metastatisk UC behandles med palliativ, systemisk kemoterapi [2]. Højeste responsrater ses ved behandling med cisplatin [3].

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

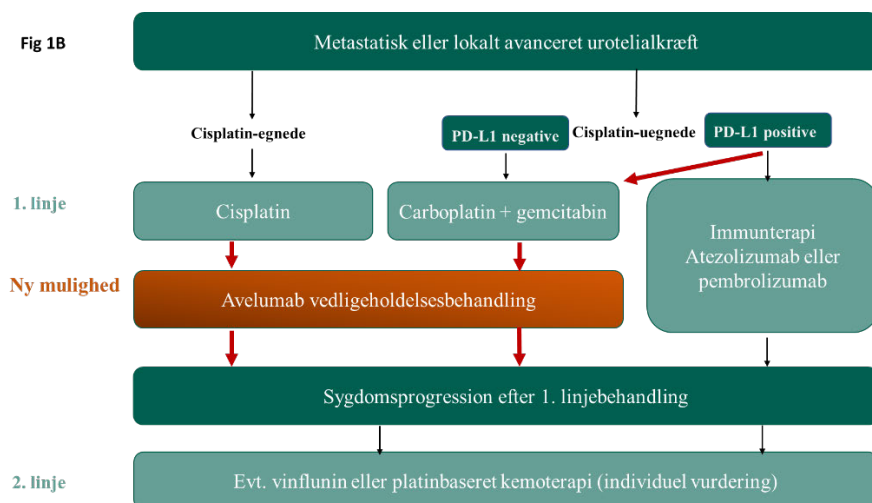
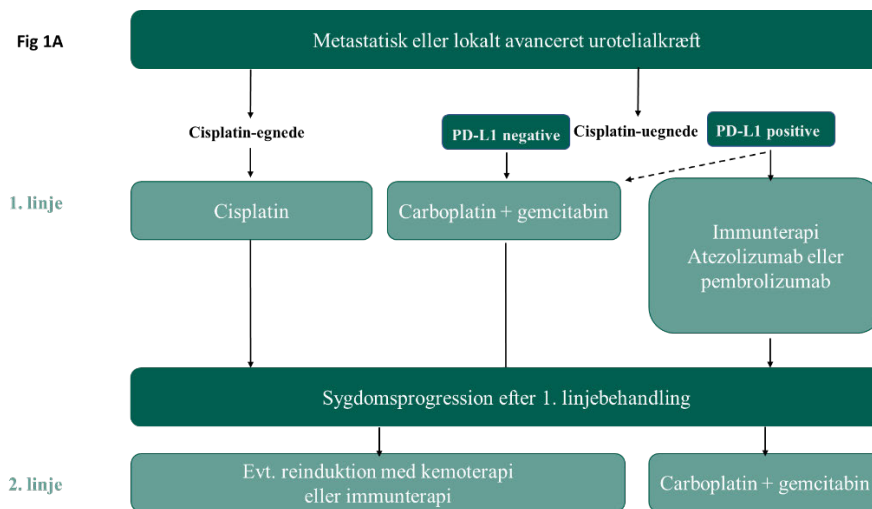
Cisplatin-uegnede patienter med negativ PD-L1-ekspression behandles med en kombination af carboplatin og gemcitabin [2]. Cisplatin-uegnede patienter med en positiv PD-L1-ekspression i tumoren kan som standardbehandling i stedet blive tilbudt behandling i 1. linje med atezolizumab (PD-L1 \geq 5 %) [4] eller pembrolizumab (PD-L1 combined positive score \geq 10 %) [5]. Valget mellem kemoterapi og immunterapi kan bl.a. afhænge af, hvordan patient og kliniker vægter forholdene mellem responsrate og bivirkninger, eller om patienten har kontraindikationer for immunterapi.

I øjeblikket tilbydes ikke vedligeholdelsesbehandling til patienter, der har responderet på 1. linje platinbaseret kemoterapi. Patienter i god almen tilstand (performancestatus 0-1), som progredierer mere end 6 måneder efter 1. linjebehandling, bliver i dag tilbudt reinduktion med platinbaseret kemoterapi eller 2. linjebehandling med atezolizumab eller pembrolizumab. Patienter med kontraindikationer for immunterapi i PS 0-1 kan dog i nogle tilfælde tilbydes vinflunin i 2. linje [2].



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

Fagudvalget bemærker, at der også er studier i gang af f.eks. pembrolizumab anvendt som vedligeholdelsesbehandling (NCT0250012). Det nuværende behandlingsforløb, samt hvorledes avelumab kan indplaceres ved en eventuel anbefaling, er illustreret i figur 1.



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

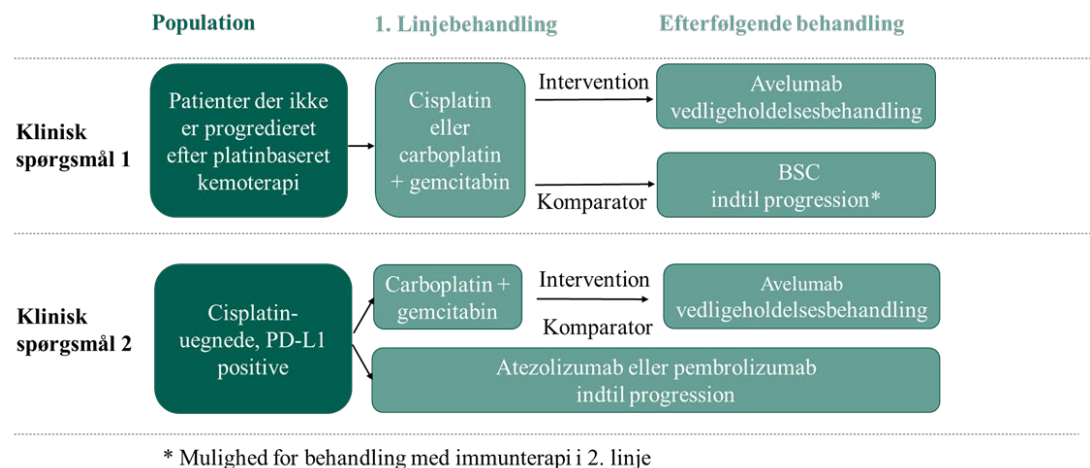


4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende avelumab som vedligeholdelsesbehandling til urotelialkræft beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

Fagudvalget har opdelt vurderingen i to kliniske spørgsmål, som illustreret i figur 2.



Figur 2. Illustration af behandlingsforløbene for de to kliniske spørgsmål

5.1 Avelumab vs. BSC

Dette afsnit belyser det kliniske spørgsmål:

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

Fagudvalget vurderer data for den samlede patientgruppe. Herudover vil fagudvalget specifikt vurdere effekten for overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) for subpopulationerne med henholdsvis positiv og negativ PD-L1-ekspression (som defineret i studierne. Se nedenfor).

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.



Ansøgningen baserer sig på den artikel, der er angivet i protokollen, som rapporterer resultaterne fra JAVELIN BLADDER (JB100), hvor avelumab er sammenlignet med BSC [6].

JB100 er et randomiseret ublindt fase 3-studie, der inkluderede 700 patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC, som ikke havde progredieret efter 4-6 cykler med 1. linje platinholdig kemoterapi og en behandlingsfri periode på 4-10 uger. Patienterne blev randomiseret til avelumab 10 mg/kg iv. hver 2. uge + BSC eller BSC. Behandlingen fortsatte indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Det primære endepunkt var forbedring i overlevelse (OS) i hhv. *intention to treat* (ITT)-populationen og i den præspecifiserede subpopulation bestående af patienter med positiv PD-L1-ekspression (defineret som > 25 % positive immunceller i tumoren eller > 25 % positive tumorceller). Progressionsfri overlevelse (PFS) var et sekundært effektmål. Data for bivirkninger blev rapporteret for alle patienter, som havde modtaget mindst én dosis avelumab. For kontrolgruppen blev bivirkninger rapporteret for alle patienter, som havde gennemført cyklus 1, dag 1 besøget [6].

Baselinekarakteristika

Tabel 1 viser baselinekarakteristika for totalpopulationen, der fik hhv. avelumab og BSC samt baselinekarakteristika for de avelumabbehandlede patienter med hhv. positiv og negativ PD-L1-ekspression. For 22 (6 %) af patienterne i avelumabgruppen var det ikke muligt at lave en PD-L1 valid test.

Tabel 1. Baselinekarakteristika for PD-L1-positive og -negative patienter [6,7]

Karakteristika	BSC total (n = 350)	Avelumab total (n = 350)	Avelumab PD-L1-positive (n = 189)	Avelumab PD-L1-negative (n = 139)
Alder, median (range)	69 (32-89)	68 (37-90)	70 (37-90)	68 (38-86)
ECOG performance-status				
0	60 %	61 %	60 %	60 %
1	39 %	39 %	39 %	40 %
≥ 2	0,9 %	0,3 %	0,5 %	0
Viscerale metastaser	55 %	55 %	55 %	65 %
Creatininclearance				
≥60 ml/min	56 %	52 %	Ikke oplyst	43 %
< 60 ml/min	42 %	48 %	Ikke oplyst	57 %



Karakteristika	BSC total (n = 350)	Avelumab total (n = 350)	Avelumab PD-L1-positive (n = 189)	Avelumab PD-L1-negative (n = 139)
uvist	2 %	-	-	-
Kemoterapi i 1. linje				
Carboplatin-baseret	35 %	42 %	39 %	47 %
Cisplatinbaseret	65 %	58 %	61 %	53 %

Totalpopulationen og populationen med positiv PD-L1-ekspression var sammenlignelige.

En større andel af de PD-L1-negative patienter havde viscerale metastaser (65 % vs. 55 % for totalpopulationen) eller dårlig nyrefunktion (57 % vs. 48 % for totalpopulationen), og lidt flere blev behandlet med carboplatin-gemcitabin i 1. linje. Alt i alt faktorer der taler for en dårligere prognose for patientgruppen med negativ PD-L1-ekspression.

Patientpopulationen i JB100 svarer til danske patienter

JB100 er et globalt studie, hvor 60 % af patienterne kom fra Europa. Et nyligt publiceret retrospektivt studie har undersøgt den systemiske behandling af blærekræftpatienter i Danmark i perioden 2010-2016 [1]. Patientpopulationen fra JB100 er sammenlignelig med en dansk population mht. alder, køn og histologi, men der er ikke flere patienter i dårlig performancestatus i dansk klinisk praksis end i det randomiserede studie. Særligt blandt de carboplatinbehandlede (cisplatin-uegnede) patienter.

Det er vigtigt at bemærke, at JB100 næsten udelukkende har inkluderet patienter i ECOG PS 0-1 (2 patienter i avelumabarmen var i PS 2). Resultaterne kan derfor ikke umiddelbart overføres til de patienter i dansk praksis, der har PS \geq 2.

Patienterne skulle have målbar sygdom, inden de startede på kemoterapi, for at indgå i studiet for at kunne evaluere, om patienten responderede på kemoterapien, hvilket kan have betydning for selektionen af patienter. Derfor er der ikke data for patienter uden målbar sygdom. Fagudvalget vurderer, at det er nødvendigt at vise særlig omhyggelighed ved vurdering af, om patienter med ikke-målbar sygdom før kemoterapi er kandidater til vedligeholdelsesbehandling med avelumab.

Efterfølgende behandling i JB100

Crossover var ikke tilladt i studieperioden. Ca. 3 ud af 4 patienter progredierede under studiet. De blev efterfølgende tilbudt systemisk behandling i 2. linje. I BSC-armen blev knap halvdelen behandlet med immunterapi i 2. linje, men patienterne i avelumab-armen blev primært tilbudt anden systemisk 2. linjebehandling (6 % blev dog behandlet med immunterapi).



Tabel 2. Efterfølgende behandlingslinjer i JB100

Data fra (1)	ITT-population		Subgruppe, der stoppede behandling pga. progression	
	Avelumab + BSC N = 350	BSC N = 350	Avelumab + BSC N = 189	BSC N = 263
Andel, der har stoppet behandling og modtaget efterfølgende systemisk behandling, %	42	62	70	75
Andel, der har modtaget PD-1/PD-L1 inhibitor, %	6	44	9	53

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Fagudvalget besvarer det kliniske spørgsmål i en direkte sammenligning af interventionen overfor komparatoren på baggrund af de indsendte data fra JB100.

Ansøger har anvendt data for OS fra EPAR [7], da opfølgningstiden er længere end resultaterne i den publicerede artikel fra JB100 [6]. Ansøger har angivet OS og PFS for både PD-L1-positive og -negative patienter. Den mediane OS for de PD-L1-positive patienter er endnu ikke nået.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerrådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Vurdering af risikoen for bias for JB100-studiet fremgår af bilag 1.

Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2).

Det kritiske effektmål overlevelse er forbundet med risiko for bias, da flere patienter i BSC-armen end i avelumab-armen modtog kemoterapi i 2. linje, hvilket kan have haft positiv effekt på overlevelsen i BSC-armen. Fagudvalget nedgraderer derfor evidensen med et niveau herfor.

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.

Der blev ikke fundet anledning til at nedgradere for andre GRADE-kriterier.



Evidensens kvalitet for det kritiske effektmål (overlevelse) vurderes som moderat, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Subgrupper med positiv og negativ PD-L1-ekspression

For subgrupperne med negativ PD-L1-ekspression nedgraderes for alvorlig risiko for bias, da allokeringen af patienter ikke er stratificeret efter PD-L1-ekspression. Herudover nedgraderes evidenskvaliteten for OS og PFS for begge subgrupper for unøjagtighed (imprecision). Evidenskvaliteten for subgruppen med positiv PD-L1-ekspression vurderes derfor som lav. Evidenskvaliteten for patienter med negativ PD-L1-ekspression vurderes som meget lav.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



Tabel 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1: Avelumab vs. BSC

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effekt målet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse (OS)		Kritisk					Moderat
Median	3 måneder		7,5 måneder	Kan ikke kategoriseres			
OS-rate	5 %-point ved 12 måneder		14,2 %-point		HR 0,70 [0,56; 0,86]	Moderat	
Progressionsfri overlevelse (PFS)		Vigtigt				-	Moderat
Median PFS	3 måneder		1,7 måneder	Kan ikke kategoriseres			
PFS-rate	10 %-point ved 12 måneder		17 %-point		HR 0,62 [0,52; 0,75]	Moderat	
Grad 3-4 uønskede hændelser	10 %-point ved 12 måneder	Vigtigt	22 %-point (15,2; 29,2)	Negativ	RR 1,88 [1,52; 2,33]	Negativ	Negativ
Livskvalitet	EQ-5D: 0,1 point ved 12 måneder	Vigtigt	0,01 point	Ingen	Ikke beregnet	Ingen	Ingen
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko.



Overlevelse (OS)

Overlevelse er det optimale effektmål for kræftbehandling og er derfor det kritiske effektmål for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

EPAR'en indeholder data med ca. 3 måneders længere opfølgningstid (data cut-off den 19. januar 2020) [7] end rapporteret i artiklen af Powell et al. (data cut-off den 21. oktober 2019) [6] og anvendes derfor i Medicinrådets vurdering af den mediane OS. Den mediane opfølgningstid for OS (data cut-off den 19. januar 2020) var 21,9 måneder for avelumab og 21 måneder for BSC.

Den mediane OS var 22,1 (19,0; 26,1) måneder for avelumab vs. 14,6 (12,8; 17,8) måneder for BSC. Forskellen på 7,5 måneder overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder [7].

OS-rate 12 måneder efter randomisering var 71,9 % (66,7; 76,4) for avelumab vs. 57,7 % (52,1; 63,0) for BSC. Forskellen på 14,2 %-point overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point [7].

Hazard-ratio (HR) for ITT-populationen er 0,70 [0,56; 0,86] [7], hvilket iht. Medicinrådets kriterier for relative forskelle resulterer i en moderat klinisk merværdi.

En større andel af patienterne i BSC-gruppen har modtaget anden systemisk behandling i 2. linje, fordi progressionen var større i denne gruppe (62 vs. 42 % i avelumab-gruppen). Blandt de patienter, som progredierede, var det til gengæld næsten samme antal, der fik 2. linjebehandling (70 % vs. 75 %). Der var også stor forskel i andelen af patienter, der fik immunterapi i 2. linje (44 % efter BSC mod 6 % i avelumab-armen). Forskellen kan have haft positiv indflydelse på OS i BSC-gruppen.

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har moderat værdi på overlevelse.

Overlevelse ift. patienternes PD-L1 status

Data for de to subgrupper er vist i tabellen nedenfor.

Table 4. OS-data for PD-L1-positive og -negative patienter [7]

	PD-L1-positive (N = 358)		PD-L1-negative (N = 270)	
	Avelumab + BSC	BSC	Avelumab + BSC	BSC
OS median, måneder	NE (20,3; NE)	17,5 (13,5; 31,6)	18,9 (13,3; 22,1)	13,4 (10,4; 17,3)
OS 12 måneder, %	79,3 (72,5; 84,5)	60,7 (52,5; 67,9)	62,1 (53,3; 69,7)	54,7 (45,4; 63,0)
HR	0,60 (0,44; 0,83)		0,83 (0,60; 1,13)	



For de PD-L1-positive patienter er median OS ikke nået for avelumab, men den nedre grænse i konfidensintervallerne tyder på en klinisk relevant effekt. Den absolutte forskel i OS-rate ved 12 måneder for de PD-L1-positive patienter (19 %-point) overstiger den mindste klinisk relevante forskel for avelumab ift. BSC (> 5 %-point). Konfidensintervallets øvre grænse for HR (0,83) repræsenterer en stor værdi (< 0,85).

For de PD-L1-negative patienter overstiger punktestimatet for både median OS (5,5 måneder) og OS-rate (7 %-point) den mindste klinisk relevante forskel ift. BSC. Effektstørrelsen for de PD-L1-negative patienter er dog mindre end i totalpopulationen og er ikke signifikant forskellig fra BSC. Det kan dog både skyldes manglende statistisk styrke i studiet (patientpopulationen var mindre) samt den manglende stratificering, som kan være årsag til, at flere PD-L1-negative end positive -patienter havde viscerale metastaser ved baseline og deraf en dårligere prognose.

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har moderat værdi for overlevelse for den samlede population uanset PD-L1-status.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS kan bidrage med et indtryk af den umiddelbare effekt af en vedligeholdelsesbehandling, da PFS ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger på samme måde som OS. Det er derfor et vigtigt effektmål for vurderingen af avelumabs værdi for patienterne.

Den mediane PFS var 3,7 (3,5; 5,5) måneder for avelumab og 2,0 måneder (1,9; 2,7) for BSC [7]. Forskellen på 1,7 måneder overstiger dermed ikke den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder.

PFS-rate 12 måneder efter randomisering var 30 % (24,4; 35,0) for avelumab og 13 % (9,2; 17,8) for BSC. Forskellen på 17 %-point overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point [7].

HR er 0,62 [0,52;0,75] hvilket iht. Medicinrådets kriterier for relative forskelle resulterer i en moderat klinisk merværdi.

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har moderat værdi på PFS.

Progressionsfri overlevelse ift. patienternes PD-L1-status

Subgruppen af PD-L1-positive patienter har, til forskel fra både subgruppen af de PD-L1-negative og den samlede population, en signifikant og klinisk relevant forbedring på 3,6 måneder i median PFS.

I begge subgrupper er der til gengæld en signifikant og klinisk relevant effekt på PFS-rate (forbedringer på hhv. 21 og 15 %-point ift. BSC), da begge overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 10 %-point. HR svarer til en stor værdi for PD-L1-positive og moderat værdi for de PD-L1-negative.

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har moderat værdi på PFS for den samlede population uanset PD-L1-status.



Tabel 5. OS-data for PD-L1-positive og -negative patienter [7]

Tabel 15	PD-L1-positive (N = 358)		PD-L1-negative (N = 270)	
	Avelumab + BSC	BSC	Avelumab + BSC	BSC
PFS median, måneder	5,7 (3,7; 7,4)	2,1 (1,9; 3,5)	3,0 (2,0; 3,7)	1,9 (1,9; 2,1)
PFS 12 måneder, %	35,6 (28,0; 43,3)	14,8 (9,2; 21,8)	21,6 (14,8; 29,3)	7,1 (2,9; 13,8)
HR	0,56 (0,43; 0,72)		0,63 (0,47; 0,85)	

Grad 3-4 uønskede hændelser

Grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet, og er derfor et vigtigt effektmål for vurdering af avelumabs værdi for patienterne.

De uønskede hændelser er opgjort på baggrund af en median behandlingstid for avelumab på 24,9 (2-160) uger og 13,1 uger (0,1-156 uger) i BSC-gruppen [6]. Bivirkninger af 2. linjebehandling efter progression indgår således ikke i opgørelsen.

Typen af relevante uønskede hændelser fremgår af tabellen.

Tabel 6. Uønskede hændelser [7]

	Avelumab + BSC (%)	BSC (%)
≥ grad 3		
- Alle	163 (47,4)	87 (25,2)
- Behandlingsrelaterede	57 (16,6)	0
- Immunrelaterede	24 (7)	Ikke angivet
Grad 5	4 (1,2)	1 (0,3)
Hændelser, der medfører behandlingsophør	41 (11,9)	0
Behandlingsrelaterede hændelser, der medfører ophør	33 (9,6)	0

Ved behandling med avelumab vs. BSC oplevede hhv. 47,4 % vs. 25,2 % af patienterne mindst én uønsket hændelse af minimum grad 3 (forskul 22,2; CI 15,2; 29,2 %).

Forskellen overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Den



relative risiko (RR) var 1,88 [1,52; 2,33], hvilket iht. Medicinrådets kriterier for relative forskelle resulterer i en negativ merværdi.

Grad 5-hændelser (død) blev rapporteret hos 4 (1,2 %) af patienterne i avelumab-armen og 1 (0,3 %) patient i kontrolarmen. Der var desuden 41 patienter (11,9 %), som ophørte behandlingen med avelumab pga. uønskede hændelser. For 33 patienter (9,6 %) vurderede investigatoren, at ophør var relateret til behandlingen med avelumab [6].

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har negativ værdi på uønskede hændelser.

Livskvalitet

Livskvalitet afspejler, hvordan behandlingen påvirker den patientoplevede kvalitet af en evt. livsforlængende behandling, og er derfor et vigtigt effektmål for vurdering af avelumabs værdi for patienterne. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, så den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patienternes livskvalitet negativt.

Livskvalitet blev i JB100 målt ved EQ5D-5L, der er et generisk redskab for måling af livskvalitet. Utility point blev udregnet baseret på 'UK vægtning' resulterende i en ikke signifikant forskel mellem avelumab ift. BSC (0,77 vs. 0,76) på 0,01 point [8], hvilket endvidere er langt under mindste klinisk relevante forskel på 0,1 point.

Fagudvalget bemærker hertil, at det er positivt, at bivirkningerne af vedligeholdelsesbehandlingen med avelumab ikke ser ud til at forværre patienternes livskvalitet.

- Fagudvalget vurderer, at avelumab har ingen værdi for den generelle livskvalitet overfor BSC.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at vedligeholdelsesbehandling med avelumab giver en moderat merværdi sammenlignet med BSC hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft, som er i performansstatus 0-1, og ikke er progredieret efter 1. linje kemoterapi.

Fagudvalget lægger vægt på, at avelumab medfører median længere overlevelse (kritisk effektmål) på 7,5 måneder sammenlignet med patienter i BSC.

Fagudvalget lægger herudover vægt på, at bivirkninger (vigtigt effektmål) af vedligeholdelsesbehandlingen med avelumab ikke ser ud til at forringe livskvaliteten for patienten, samt at patienter, der progredierer under BSC, senere vil modtage immunterapi med lignende bivirkninger i 2. linje. Der var forholdsvis få patienter, som ophørte med behandlingen pga. bivirkninger.

Effekten på OS og PFS er generelt større hos patienter med positiv PD-L1-ekspression, men data indikerer, at effekten hos de PD-L1-negative også er klinisk relevant. Det stemmer overens med en tendens, som er set i 2. linje-studier, hvor immunterapi har klinisk relevant effekt uanset PD-L1-status ved patienter med urotelialkræft.



Avelumab vedligeholdelsesbehandling er ikke undersøgt hos patienter i performancestatus ≥ 2 , og fagudvalget kan derfor ikke anbefale behandlingen til denne patientgruppe.

5.2 Avelumab vedligeholdelsesbehandling vs. immunterapi som induktionsbehandling hos cisplatin uegnede, PDL1-positive patienter

Det kliniske spørgsmål som belyses i dette afsnit er:

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

5.2.1 Litteratur

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt 3 fuldtekstartikler fra 3 forskellige kliniske studier. Ansøger har valgt én af to mulige komparatorer (atezolizumab), hvilket, fagudvalget vurderer, er i overensstemmelse med protokollen. Desuden har ansøger fundet 1 publiceret abstract, der rapporterer overlevelsedata for en subgruppeanalyse fra et af studierne. Studierne og de udvalgte publikationer ses nedenfor.

Tabel 7. Oversigt over studier og litteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population med relevans for klinisk spørgsmål	Intervention og komparator (patientantal)	Primært endepunkt og opfølgningstid
Powles et al. 2020 [6]	JAVELIN Bladder 100	NCT0260 3432	Patienter med lokal avanceret eller metastatisk UC, som ikke er progredieret efter behandling med carboplatin og har positiv PD-L1-ekspression.	Avelumab vedligeholdelsesbehandling (n = 74) overfor placebo (n = 57)	OS, >19 måneder
Galsky et al. 2020 [9]	IMvigor130	NCT0280 7636	Patienter med lokal avanceret eller metastatisk UC, der ikke er egnede til behandling med cisplatin og har positiv PD-L1-ekspression	Atezolizumab monoterapi (n = 50) og carboplatin (n = 43)	OS, 11,8 måneder
Galsky et al. 2021 [10]					



Publikationer	Klinisk forsøg	NCT-nummer	Population med relevans for klinisk spørgsmål	Intervention og komparator (patientantal)	Primært endepunkt og opfølgningstid
Balar et al. 2017 [11]	IMvigor210	NCT0295 1767	Patienter med lokal avanceret eller metastatisk UC, der ikke er egnede til behandling med cisplatin og har positiv PD-L1-ekspression	Atezolizumab monoterapi (n = 32)	OS, 17,2 måneder

Studier af avelumab vedligeholdelsesbehandling

JB100 er beskrevet i detaljer, inklusive baseline karakteristika for subpopulationen af PD-L1-positive patienter i afsnit 5.1.1. Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 anvendes subpopulationen, der er PD-L1-positiv og behandlet med carboplatin + gemcitabin. Data for denne subpopulation er ikke publiceret.

Ansøger har indsendt 'data on file' for effektmålene, OS, PFS og uønskede hændelser for denne subpopulation. Disse data besvarer effektmål i protokollens kliniske spørgsmål og lever op til Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data¹.

Baselinekarakteristika for denne subgruppe fremgår nedenfor (se Tabel 8). Data for livskvalitet stammer fra den samlede ITT-population fra JB100 (se afsnit 5.1.1).

Studier af atezolizumab til 1. linjebehandling

IMvigor 130 er et ublindat, randomiseret, 3-armet, fase 3-klinisk studie, hvor 1.213 patienter blev randomiseret ligeligt mellem behandlingsarmene. Patienterne modtog 1. linjebehandling med enten atezolizumab i kombination med platin-baseret kemoterapi, atezolizumab monoterapi eller placebo i kombination med platin-baseret kemoterapi. Kemoterapien bestod af gemcitabin samt enten cisplatin (ca. 65 %) eller carboplatin (ca. 35 %) efter investigators valg. Atezolizumab (1200 mg) blev doseret på 1. dag i hver kemoterapicyklus. Behandlingen fortsatte indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Studiet indeholdt tre primære endepunkter, henholdsvis PFS, OS og andel af patienter med uønskede hændelser. Studiet indeholdt en prædefineret PD-L1-positiv subgruppe (defineret som PD-L1-ekspression i immunceller, der dækker mere end 5 % af tumorens størrelse), som var designet til analyse af OS på denne gruppe.

Den publicerede artikel indeholder ikke data for subpopulationen af PD-L1-positive, cisplatin-uegnede patienter. Ansøger har derfor indsendt et konferenceabstract, der beskriver data for OS for den relevante subpopulation [10]. Baselinekarakteristika for

¹ [Principppapir for anvendelse af upublicerede data i vurderinger af nye lægemidler og indikationsudvidelser \(medicinraadet.dk\)](#)



denne subpopulation er ikke publiceret. Baselinekarakteristika for de samlede PD-L1-positive subpopulationer fra studiet, uagtet cisplatin-egnethed, fremgår af Tabel 8.

IMvigor210 er et enkeltarmet fase 2-studie, hvor 119 cisplatin-uegnede patienter blev behandlet med atezolizumab monoterapi, 1200 mg hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Studiet indeholdt to primære endepunkter, objektiv responsrate og OS. Den publicerede artikel rapporterer data for den relevante subpopulation af 32 PD-L1-positive patienter (defineret på samme måde som i IMvigor130). Baselinekarakteristika er ikke angivet for den PD-L1-positive population. I stedet angives de samlede baselinekarakteristika (se Tabel 8).

Tabel 8. Baselinekarakteristika for de relevante populationer fra JAVELIN Bladder 100, IMvigor130 og IMvigor210

		JB-100	IMvigor130	IMvigor-210**
Alder, median (rækkevidde)			69 (48-86)	67 (39-87)
Køn, n (%)	Mand		71 (81 %)	96 (81 %)
	Kvinde		17 (19 %)	23 (19 %)
Metastaser, n (%)	Visceral		37 (42 %)	78 (66 %)
	Non-visceral***		51 (58 %)	41 (34 %)
ECOG PS, n (%)	0		35 (40 %)	-
	1		42 (51 %)	-
	2		8 (9 %)	24 (20 %)
Bedste respons på kemoterapi, n (%)	Komplet eller partielt respons		-	37 (44 %)
	Stabil sygdom		-	32 (38 %)
PD-L1-positive			88 (100 %)	32 (27 %)

* 60 % af subpopulationen modtog carboplatin plus gemcitabine. ** 27 % af populationen er PD-L1-positive.

*** Lokalavanceret sygdom er medtaget under non-viscerale metastaser.



Der er væsentlige forskelle i baselinekarakteristika samt i studiedesign, der betyder, at resultater mellem studierne skal tolkes med forsigtighed.

- Subgruppen i JB100 indeholder ingen patienter i ECOG performance score 2, hvorimod IMvigor130 indeholder 9 %, og IMvigor210 indeholder 20 % af disse.
- Patienterne i JB100 havde alle minimum stabil sygdom efter platin-baseret kemoterapi. Patienterne var ikke selekteret for dette i IMvigor130 og IMvigor210. Ca. 79 % af patienterne behandlet med carboplatin i IMvigor130 oplevede minimum stabil sygdom.
- IMvigor210 indeholder væsentlig flere patienter med viscerale metastaser (66 %) ift. 42 % i JB100 og IMvigor130, hvilket medfører en dårligere prognose for patienterne i IMvigor210. Det vides dog ikke, hvor mange af de PD-L1-positive patienter i IMvigor210, der havde viscerale metastaser.
- I JB100 er kemoterapiregimet ikke medtaget i opfølgingsperioden, hvorved alle time-to-event-effektmål, samt behandlingens samlede uønskede hændelser underestimeres for både interventionen og komparatoren.
- Definitionen på PD-L1-positivitet samt anvendte assays afviger mellem JB100 og IMvigor-studierne, hvorved det ikke kan konkluderes, at patienterne er sammenlignelige på dette punkt.

Generelt er patienterne i ImVigor 130 i dårligere almen tilstand, og op til 20 % havde ikke stabil sygdom, hvilket vil medføre en væsentlig skævvridning ved sammenligning af resultaterne.

5.2.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Ansøger anvender avelumab-armen fra den ovennævnte subpopulation fra JB100 til at estimere effektdata for effektmålene OS, PFS og uønskede hændelser for interventionen, men livskvalitet estimeres ud fra den samlede ITT-population. Derudover anvender ansøger atezolizumab-armene fra subpopulationer fra IMvigor130 og IMvigor210 til at estimere effektmålene, OS og uønskede hændelser for komparatoren, mens PFS kun estimeres ud fra IMvigor210, og livskvalitet ikke angives. Ansøger argumenterer for, at de ovennævnte forskelle mellem populationerne og studiedesign medfører, at en statistisk indirekte sammenligning ikke er mulig. Derfor baserer ansøger sin analyse på en naiv gennemgang af interventionsarmene fra studierne.

Medicinerådet er enige i ansøgers argumentation, om at patienterne i studierne af intervention og komparator ikke er sammenlignelige, og besvarer derfor klinisk spørgsmål 2 ved hjælp af en naiv sammenligning.

Medicinerådet vælger dog, modsat ansøger, at tage højde for de interne komparatorarme i JB100 og IMvigor130 i gennemgangen af resultaterne. Dette gøres for at standardisere resultaterne fra behandlingsarmene overfor studierne interne komparatorer, der for



JB100 og IMvigor130 begge består af carboplatin-gemcitabin. Medicinrådet anerkender, at data skal tolkes med forsigtighed, men finder, at denne metode bedre tager højde for forskellene i patienternes grundlæggende prognose og forskellene i randomiseringstidspunkter mellem studierne. Derfor udfører fagudvalget en naiv gennemgang, hvor effektmålene opgøres som forskel mellem carboplatin-gemcitabin efterfulgt af avelumab og carboplatin-gemcitabin efterfulgt af placebo (i JB100) og forskel mellem atezolizumab og carboplatin-gemcitabin (i IMvigor130). Medicinrådet bemærker, at den relevante subgruppe fra IMvigor130 er lille (50 patienter for atezolizumab og 43 patienter for carboplatin-gemcitabin), hvilket medfører en væsentlig usikkerhed omkring effektestimaterne.

IMvigor210 indeholder ingen kontrolarm. Derfor anvender Medicinrådet udelukkende dette studie supplerende for effektmålet PFS, da PFS-data ikke er opgivet i den relevante population fra IMvigor130.

5.2.3 Evidensens kvalitet

Da vurderingen af avelumab er baseret på en naiv sammenligning med atezolizumab, kan Medicinrådet ikke anvende GRADE til at vurdere kvaliteten af evidensen. Medicinrådet har vurderet studierne ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risikoen for bias for det randomiserede studie IMvigor130 er vurderet som høj (se bilag 1).

5.2.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle mellem intervention og komparator for JB100 og IMvigor130 hver for sig, da det kliniske spørgsmål er besvaret ved hjælp af en naiv sammenligning. De aggregerede kategorier for alle effektmål kan ikke kategoriseres, da de baserer sig på en naiv sammenligning. I stedet er de naive forskelle oplyst i tabellen sammen med den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 2.



Table 9. Resultater for klinisk spørgsmål 2: avelumab vs. atezolizumab monoterapi

Effektmål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Avelumab overfor placebo (Carboplatin – PD-L1-positive)		Atezolizumab overfor carboplatin (PD-L1-positive)		Naiv forskel mellem avelumab og atezolizumab
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	
Samlet overlevelse (OS)	Median OS (3 måneder)	Kritisk	██████████	██████████	8,6 måneder	HR = 0,53 (0,30 ; 0,94)	-0,7 måneder
	OS-rate ved 12 måneder (5 %-point)		██████████		23 %-point		-6,1 %-point
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Median PFS (3 måneder)	Kritisk	██████████	██████████	Ikke angivet	Ikke angivet	Kan ikke beregnes
	PFS-rate ved 12 måneder (10 %-point)		██████████	██████████	Ikke angivet		
Bivirkninger	Andel af patienter, der oplever en eller flere bivirkninger af grad 3-4 (10 %-point ved 12 måneder)	Kritisk	Kan ikke opgøres	Kan ikke opgøres	Kan ikke opgøres	Kan ikke opgøres	Kan ikke opgøres
	Kvalitativ gennemgang						



Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Avelumab overfor placebo (Carboplatin – PD-L1-positive)		Atezolizumab overfor carboplatin (PD-L1-positive)		Naiv forskel mellem avelumab og atezolizumab
			Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	Absolut forskel (95 % CI)	Relativ forskel (95 % CI)	
			Livskvalitet *	Gennemsnitlig forskel fra baseline (EQ-5D: 0,1 point ved 12 måneder)	Vigtigt	0,01	

Konklusion	
Samlet kategori for lægemidlets værdi	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at avelumab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi ikke har bedre eller dårligere effekt end 1. linjebehandling med atezolizumab.
Kvalitet af den samlede evidens	Meget lav.

* Livskvalitetsdata stammer fra den samlede ITT-population i JB100. CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio.



Overlevelse (OS)

I JB100 var den mediane OS [redacted] i avelumab-armen vs. [redacted] måneder i komparatorarmen, hvilket giver en forskel på 7,9 måneder.

I IMvigor130 var den mediane OS 18,6 måneder (13,1; ikke nået) i atezolizumab-armen vs. 10,0 (7,4; 19,1) måneder i komparatorarmen, hvilket giver en forskel på 8,6 måneder.

I IMvigor210 var den mediane OS 12,3 måneder (6,0; ikke nået) ved atezolizumab monoterapi. Studiet indeholdt ingen kontrolarm til at standardisere effekten overfor, og patienternes generelle prognose for overlevelse var dårligere end i JB100 og IMvigor130, som beskrevet i afsnit 5.2.2.

[redacted] baseret på estimaterne fra JB100 og IMvigor130.

I JB100 var OS-raten 12 måneder efter randomisering [redacted]
[redacted] I IMvigor130 var OS-raten 12 måneder efter randomisering ca. 68 % i atezolizumab-armen vs. ca. 45 % i komparatorarmen (aflæst fra OS-kurverne), hvilket giver en forskel på 23 %-point.

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Samlet set kan effekten på overlevelse ikke kategoriseres. Fagudvalget finder datagrundlaget for usikkert til at kunne vurdere, om der er forskel på overlevelse.

Progressionsfri overlevelse (PFS)

I JB100 var den mediane PFS [redacted]
[redacted] I IMvigor210 er median PFS opgivet til 2,92 måneder. Dette indikerer ikke umiddelbart nogen klinisk relevant forskel ift. avelumab vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget kan dog ikke udføre en naiv vurdering af effekten af carboplatin-gemcitabin efterfulgt af avelumab vedligeholdelsesbehandling og atezolizumab monoterapi for PFS, da IMvigor210 ikke indeholder en komparatorarm til at standardisere effekten, og studierne er væsentlig forskellige, som beskrevet i afsnit 5.2.2.

[redacted] PFS-raten 12 måneder efter randomisering [redacted]
[redacted] PFS-raten er ikke opgivet i IMvigor130 eller IMvigor210.

Effekten kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at datagrundlaget er for usikkert til at kunne udtale sig om eventuelle forskelle mellem behandlingerne. Derudover bemærker fagudvalget, at det er vanskeligt at sammenligne PFS mellem immunterapi og kemoterapi, da PFS eventuelt underestimeres ved immunterapi.



Grad 3-4 uønskede hændelser

Andelen af grad 3-4 uønskede hændelser er opgjort væsentligt forskelligt i JB100 og IMvigor130, da randomiseringen i JB100 følger efter respons på kemoterapi. Derfor er uønskede hændelser fra carboplatin-gemcitabin ikke medtaget i opgørelsen af uønskede hændelser i JB100, og effektmålet er udelukkende et mål for, hvor mange uønskede hændelser der opleves i forbindelse med vedligeholdelsesbehandlingen. I IMvigor130 er perioden med carboplatin-gemcitabin medtaget i indsamlingsperioden, hvorved komparatorarmen medtager uønskede hændelser fra kemoterapien. Dette gør det vanskeligt at sammenligne studiedata. Derfor vurderer fagudvalget, at det ikke er meningsfyldt at lave en naiv sammenligning af de kvantitative opgørelser af samlede uønskede hændelser fra studierne. I stedet baserer fagudvalget udelukkende vurderingen af effektmålet ud fra den kvalitative bivirkningsgennemgang og en kvantitativ opgørelse af bivirkningerne fra immunterapien.

De kvantitative bivirkningsmål fra JB100 overfor atezolizumab monoterapi fra IMvigor130 er beskrevet i tabellen nedenfor.

Tabel 10. Oversigt over uønskede hændelser fra IMVigor130

	Avelumab vedligeholdelsesbehandling	Atezolizumab monoterapi
≥ grad 3		
- Alle	163 (47,4)	148 (42)
- Behandlingsrelaterede	57 (16,6)	54 (15)
- Immunrelaterede	24 (7)	29 (8)
Grad 5	4 (1,2)	28 (8) (TEAE) 3 (1) (TRAE)
Hændelser, der medfører behandlingsophør	41 (11,9)	22 (6)
Behandlingsrelaterede hændelser, der medfører ophør	33 (9,6)	Ikke angivet

En naiv sammenligning mellem avelumab vedligeholdelsesbehandling og atezolizumab monoterapi indikerer ikke nogen klinisk relevante forskelle mht. uønskede hændelser fra immunterapien alene. Fagudvalget bemærker dog, at avelumab vedligeholdelsesbehandling er betinget af, at patienterne først har opnået sygdomskontrol ved carboplatin-gemcitabin, mens atezolizumab monoterapi erstatter behandling med carboplatin-gemcitabin. Medicinrådet har tidligere konkluderet, at atezolizumab medfører en moderat (dengang kaldet 'vigtig') merværdi i forhold til



carboplatin-gemcitabin [12]. Derfor vurderer fagudvalget, at avelumab vedligeholdelsesbehandling efter carboplatin-gemcitabin sandsynligvis medfører væsentlig flere uønskede hændelser end atezolizumab monoterapi. Fagudvalget bemærker dog, at patienterne, der modtager atezolizumab, vil modtage carboplatin + gemcitabin ved progression, hvorved de samlede bivirkninger ikke forventes at være væsentlig forskellige.

Livskvalitet

Som beskrevet i afsnit 5.1.4 er der ikke signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem avelumab og kontrolarmen målt ved EQ-5D-5L. Der er ikke rapporteret data for atezolizumab-armen i IMvigor130, hvorved effekten på livskvalitet ikke kan kategoriseres.

5.2.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at avelumab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi hos PD-L1-positive patienter, der ikke har progredieret efter sygdomskontrol med carboplatin-gemcitabin, ikke har bedre eller dårligere effekt end 1. linjebehandling med atezolizumab. Begge behandlinger er effektive, særligt i forhold til at forlænge patienternes overlevelse.

Patienter, der behandles med carboplatin-gemcitabin efterfulgt af avelumab vedligeholdelsesbehandling, vil opleve flere bivirkninger grundet kemoterapien. Patienter, der behandles med atezolizumab monoterapi, vil dog oftest blive behandlet med kemoterapi ved progression, hvorved patienterne stadig vil opleve bivirkningerne fra kemoterapien, blot på et senere tidspunkt.

Samlet set kan værdien ikke kategoriseres ved brug af Medicinrådets metoder

6. Andre overvejelser

Konsekvens af vedligeholdelsesbehandling for senere behandlingslinjer

Avelumab vedligeholdelsesbehandling efter sygdomskontrol ved platin-baseret kemoterapi begrænser mulighed for at modtage immunterapi i efterfølgende behandlingslinjer (jf. afsnit 3.3).

Fagudvalget vurderer ikke, dette medfører, at patienterne får færre behandlingsmuligheder samlet set, da den nye behandlingsmodalitet principielt er en fremrykning af 2. linjebehandling.

En del af de patienter, der progredierer efter 1. linje, kan desuden på tidspunktet for progression være i for dårlig almen tilstand til at kunne modtage immunterapi i 2. linje.

Betydning af vedligeholdelsesbehandling for patient og sygehus

Vedligeholdelsesbehandling med avelumab vil medføre, at patienterne skal modtage behandling på sygehuset hver 14. dag i hele perioden indtil sygdomsprogression. Dette



kan være til gene for patienterne samt være en konstant påmindelse om deres sygdom. Nogle patienter vil muligvis finde tryghed i at modtage en aktiv behandling og/eller den hyppige kontakt til behandler. De nævnte forhold har dog ikke slået igennem på den målte livskvalitet i studiet (se afsnit 5.1.4). I alle tilfælde er det relevant at drøfte fordele og ulemper med patienten, da forskellige patienter kan have forskellige præferencer.

Sammenligning af vægtbaseret og fast dosering af avelumab

JB100 er udført med en vægtbaseret dosering på 10 mg/kg, mens EMAs produktresumé angiver en dosering på 800 uafhængig af patientens vægt.

Godkendelsen af den faste dosering er baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse for avelumab som monoterapi og i kombination med andre lægemidler. På baggrund af denne analyse forventes ingen klinisk betydningsfulde forskelle i eksponering for avelumab mellem administration hver 2. uge med 800 mg eller 10 mg/kg [13]. Derfor vurderer fagudvalget, at vægtbaseret og fast dosering er klinisk ligeværdige.

7. Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at vedligeholdelsesbehandling med avelumab giver en moderat merværdi sammenlignet med ingen behandling hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft, som er i performancestatus 0-1 og ikke er progredieret efter 1. linje platinbaseret kombinationsbehandling med kemoterapi.

Fagudvalget lægger vægt på, at:

- Avelumab medfører en forlængelse af median overlevelse på 7,5 måneder.
- bivirkninger af vedligeholdelsesbehandlingen med avelumab ikke ser ud til forringe livskvalitet for patienten.
- patienter, der progredierer under BSC, senere vil modtage immunterapi med lignende bivirkninger i 2. linje.
- Effekten af avelumab hos PD-L1-negative patienter er også klinisk relevant, hvilket generelt også er set ved 2. linje immunterapi hos patienter med blærekræft uanset PD-L1 status.

Vurderingen er baseret på evidens af moderat kvalitet.

For subgruppen af ikke-cisplatinegnede PD-L1-positive patienter kan værdien af avelumab ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at vedligeholdelsesbehandling med avelumab efter 1. linje kemoterapi med carboplatin-gemcitabin ikke er et bedre eller dårligere alternativ til 1. linjebehandling med immunterapi forudsat, at patienterne ikke har progredieret efter kemoterapien.

Fagudvalget lægger vægt på:



- At der hverken er påvist bedre eller dårligere effekt af avelumab.
- At patienter, der behandles med immunterapi i 1. linje, som oftest senere vil blive behandlet med kemoterapi og derved opleve de samme bivirkninger af kemoterapien på et senere tidspunkt.

Vurderingen er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

8. Relation til behandlingsvejledning

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



9. Referencer

1. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:1–8.
2. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
3. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol* [internet]. 2020;10(February):167. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32154169>
4. European Medicines Agency. Tecentriq - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf
5. European Medicines Agency. Keytruda - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
6. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30.
7. Bavencio assessment report EMA december 2020 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Powles TB, Kopyltsov E, Su P-J, Parnis FX, Park SH, Yamamoto Y, et al. 745P Patient-reported outcomes (PROs) from JAVELIN Bladder 100: Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC). *Ann Oncol.* 2020;31(2653):S578–9.
9. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547–57.
10. Galsky MD, Bamias A, Arranz Arija JA, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab (atezo) monotherapy versus chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Clinical outcomes by PD-L1 status in cisplatin (cis)-ineligible pts from the phase III IMvigor130 study. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(6_suppl):434. Tilgængelig fra: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.434
11. Perez-Gracia JL, Loriot Y, Rosenberg JE, Powles T, Necchi A, Hussain SA, et al.



Atezolizumab in Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Outcomes by Prior Number of Regimens. *Eur Urol.* 2018;73(3):462–8.

12. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom. 2018.
13. Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, et al. Changing Body Weight–Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):588–96.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Table 11. Vurdering af risiko for bias, Powel 2020 JB100

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Metode til randomisering fremgår ikke af artiklen, men er formentlig i orden.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold (høj)	<p>Patienterne stratificeret til avelumab eller BSC ud fra bedste respons til kemoterapi og lokation for metastaser (visceral- ikke-viscerale), hvor risiko for skæv fordeling af prognostiske faktorer er lav.</p> <p>Crossover-behandling var ikke en del af studiet. Der er en skæv fordeling af patienter, som modtager 2. linjebehandling efter progression, hvilket kan have haft mere positiv indflydelse på medianoverlevelsen hos patienterne i BSC-armen.</p> <p><u>(Subgruppe:</u> Patienterne blev ikke stratificeret efter PD-L1-tumorekspression, hvorfor de prognostiske faktorer kan være skævt fordelt i disse subgrupper).</p>
Manglende data for effektmål	Lav	Effekten er baseret på <i>intention-to-treat</i> -populationen. Bivirkninger er opgjort for patienter, der har modtaget mindst én dosis avelumab og i kontrolgruppen for alle patienter, som har gennemført cyklus 1, dag 1 besøg.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav (høj)	<p>Risikoen for OS og PFS er lav. PFS blev vurderet centralt ved en blindet assessor.</p> <p><u>(Bivirkninger</u> blev kun indsamlet indtil progression/ophør med behandlingen, hvorfor bivirkninger af 2. linjebehandling ikke tæller med i studiet. Bivirkninger og livskvalitet er forbundet med risiko for bias, da hverken deltagerne eller assessor af effektmålet er blindet, hvorfor der ligeledes nedgraderes med ét niveau.)</p>
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	De prædefinerede effektmål stemmer overens med de afrapporterede.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Forbehold (høj)	Forbehold for risiko for bias ved vurdering af median OS. Høj risiko for bias for bivirkninger og livskvalitet samt resultater for subgrupperne med positiv og negativ PD-L1-ekspression.

Tabel 12. Vurdering af risiko for bias, Galsky et al., 2020, IMvigor130, NCT02807636

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Allotekning til immunterapi i kombination med kemoterapi, immunterapi alene eller placebo var randomiseret i en 1:1:1 ratio. Randomiseringen blev udført centralt via et <i>interactive web or voice response system</i> . Baselinekarakteristika indikerer ikke nogen problemer med randomiseringsprocessen.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Hverken patienter eller personale var blinde i forhold til, om de modtog atezolizumab monoterapi. Det fremgår ikke, om dette kan have medført protokolafvigelser.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser er baseret på <i>intention-to-treat-data</i> , mens sikkerhedsanalyserne er baseret på den faktiske modtagne behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Høj	Hverken patienter eller personale var blinde, ift. om de modtog atezolizumab monoterapi, hvorimod patienterne var blinde, ift. om de modtog immunterapi plus kemoterapi eller placebo plus kemoterapi. Dette kan f.eks. have påvirket bedømmelsen af PFS og responsrate for patienter, der modtog immunterapi alene. Det angives, at PFS og responsrate også evalueres af blindet personale, men dette er et sekundært endepunkt, der ikke er rapporteret.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Høj	Protokol er offentlig tilgængelig. Der er ikke rapporteret data for alle sekundære endepunkter, f.eks. PFS og responsrate bedømt af blindet personale og tid-til-nedsat livskvalitet målt ud fra EORTC QLQ-C30. Studiet er igangværende i forhold til at indsamle data til den endelige analyse af overlevelse (co-primært endepunkt). I studiet er der kun rapporteret en præ-specificeret interimanalyse af OS foretaget ved den endelige PFS-analyse. Det specificeres i artiklen, at data for de manglende endepunkter vil blive publiceret efter yderligere opfølgning. Isoleret set er der risiko for bias, hvis studiet skal bedømmes ud fra denne artikel alene, men artiklen følger den præspecificerede analyseplan.



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Overordnet risiko for bias	Høj	Væsentligste risiko for bias skyldes, at et co-primært endepunkt (PFS) er bedømt af investigator, da det ikke var blindet, hvem der modtog immunterapi alene.



Bilag 2: GRADE

Tabel 13. GRADE evidensprofil for klinisk spørgsmål 1: avelumab sammenlignet med BSC til behandling af patienter med UC

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Avelumab	BSC	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse efter 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	350	350	0,70 (0,564; 0,862)	0,142	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Progressionsfri overlevelse efter 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	350	350	0,62 (0,519; 0,751)	0,165	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Grad 3-4 uønskede hændelser efter 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	344	345	1,88 (1,52; 2,33),	0,222 (0, 152; 0,292)	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Livskvalitet efter 12 måneder												
1	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	350	350	-	0,01 point	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Avelumab	BSC	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed

Kvalitet af den samlede evidens MODERAT^b

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

^b Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.