

# Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft

*Vers. 1.0*



# Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. avelumab, version 1.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. avelumab
3. Høringssvar fra ansøger, inkl. eventuel efterfølgende dialog vedr. lægemidlets værdi
4. Medicinrådets vurdering vedr. avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft, version 1.0

# Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

## Avelumab

*Vedligeholdelsesbehandling til patienter med urotelialkræft, som er progressionsfri efter platinbaseret kemoterapi*



## 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.

## Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. 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.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	23. juni 2021
Dokumentnummer	114263
Versionsnummer	1.0

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2021



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Konklusion.....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>4</b>
3.1	Patientpopulation .....	5
3.1.1	Komparator .....	5
<b>4.</b>	<b>Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>5</b>
4.1	Antagelser og forudsætninger for model .....	5
4.1.1	Modelbeskrivelse .....	6
4.1.2	Analyseperspektiv .....	11
4.2	Omkostninger .....	12
4.2.1	Lægemiddelomkostninger .....	12
4.2.2	Hospitalsomkostninger .....	13
4.2.3	Efterfølgende behandling .....	17
4.2.4	Patientomkostninger .....	19
4.3	Følsomhedsanalyser .....	20
4.4	Opsummering af basisantagelser .....	23
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>24</b>
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse.....	24
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	25
<b>6.</b>	<b>Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>26</b>
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	26
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse .....	28
<b>7.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>29</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>30</b>
<b>9.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>31</b>
<b>10.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>32</b>
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	32
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	32



# 1. Begreber og forkortelser

<b>AIP</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>BSA</b>	Kropsoverfladeareal
<b>BSC</b>	Best supportive care
<b>CR</b>	Komplet respons
<b>DKK</b>	Danske kroner
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper
<b>GFR</b>	Glomerulær filtrationshastighed
<b>ITT</b>	Intension om behandling ( <i>Intention-to-treat</i> )
<b>JB100</b>	JAVELIN Bladder 100
<b>LMV</b>	Laboratoriemedicinsk vejledning
<b>PFS</b>	Progressionsfri overlevelse
<b>PPS</b>	Post-progression
<b>PR</b>	Partielt respons
<b>SAIP</b>	Sygehusapotekernes indkøbspriser
<b>SD</b>	Stabil sygdom
<b>UC</b>	Urotelialkræft



## 2. Konklusion

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

#### Avelumab sammenlignet med best supported care (BSC)

I det scenarie, Medicinrådet finder mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for avelumab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje platinbaseret kemoterapi ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med BSC. Når analysen er udført med apotekets indkøbspriser (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 873.000 DKK pr. patient.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af avelumab som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 63,3 mio. DKK i år 5.

#### Avelumab sammenlignet med atezolizumab hos PD-L1-positive patienter

I det scenarie, Medicinrådet finder mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for avelumab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje platinbaseret kemoterapi ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med 1. linje atezolizumab hos patienter med positiv PD-L1-ekspression. Når analysen er udført med AIP, er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 198.000 DKK pr. patient.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af avelumab som mulig standardbehandling til de PD-L1-positive patienter, som ellers ville have modtaget atezolizumab i 1. linje, vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 1,5 mio. DKK i år 5.

#### Usikkerheder i modellen

Der er stor usikkerhed vedr. behandlingsvarigheden for vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Det har stor betydning for analysens resultat, da de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende er drevet af lægemiddelomkostningerne for avelumab.

## 3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af avelumab vedligeholdelsesbehandling som mulig standardbehandling på danske hospitaler til urotelialkræft.

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



### 3.1 Patientpopulation

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

Fagudvalget skønner, at den samlede patientgruppe med fremskreden eller metastatisk UC er ca. 150 patienter om året. Heraf er ca. 110 patienter (75 %) mulige kandidater til en vedligeholdelsesbehandling.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

#### 3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af avelumab på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

*Klinisk spørgsmål 1:*

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

*Klinisk spørgsmål 2:*

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

## 4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for avelumab sammenlignet med hhv. BSC for klinisk spørgsmål 1 og atezolizumab for klinisk spørgsmål 2. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

### 4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Sammenligningen mellem avelumab og BSC er lavet på baggrund af data fra det randomiserede ublindede kliniske fase III-studie, JAVELIN Bladder 100 (JB100) [1], som er et head-to-head-studie, der sammenligner avelumab med BSC. Det primære endepunkt i





JB100 var samlet overlevelse (OS), mens progressionsfri overlevelse (PFS) var et sekundært endepunkt.

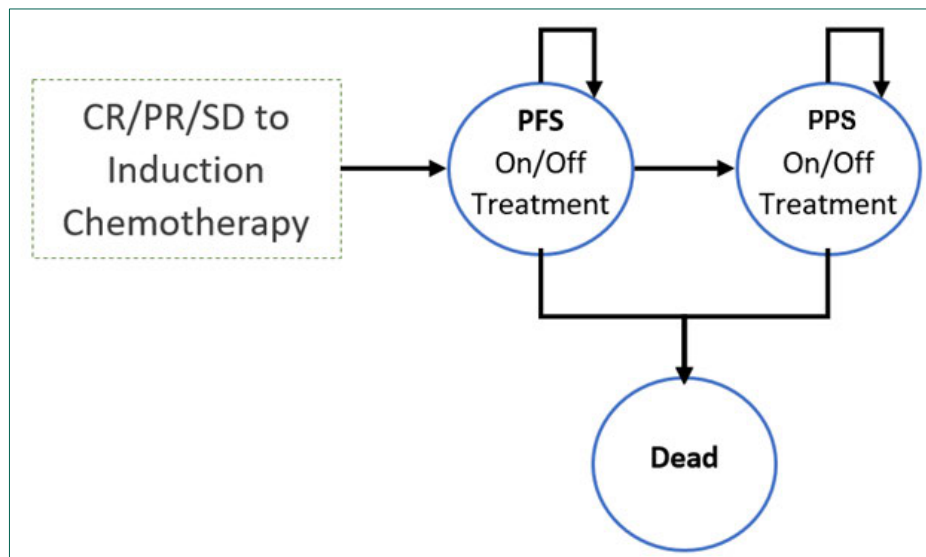
Sammenligningen mellem avelumab og atezolizumab er lavet på baggrund af en naiv sammenligning af data fra to studier; JB100-studiet for avelumab [2] og et enkeltarmet, fase II-studie, IMvigor210 [3] for atezolizumab. Ansøger har identificeret øvrige studier, der ligeledes undersøger effekten af atezolizumab for patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC. Ansøger vurderer dog, at den population, som bedst stemmer overens med den efterspurgte i protokollen, er ITT-populationen fra IMvigor210-studiet, da der her kun er inkluderet 1. linje-patienter, som ikke tåler cisplatin. Grundet forskelle mellem populationerne og studiedesign i JB100 og Imvigor-210 argumenterer ansøger for, at en statistisk indirekte sammenligning ikke er mulig.

#### 4.1.1 Modelbeskrivelse

##### Sammenligningen med BSC

Ansøger har indsendt en *partitioned survival model* til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingerne med avelumab og BSC. Modellen indeholder tre sygdomsstadier, som patienterne skifter mellem i takt med, at sygdommen progredierer til et dårligere stadie. Ansøgers model består af tre stadier: PFS, post-progression (PPS) og stadiet død. Modellen estimerer omkostningerne for de tre patientgrupper, som efter 1. linje platinbaseret kemoterapi enten opnåede komplet respons (CR), partielt respons (PR) eller stabil sygdom (SD).

Modellen har en cykluslængde på én uge. Se Figur 1 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.



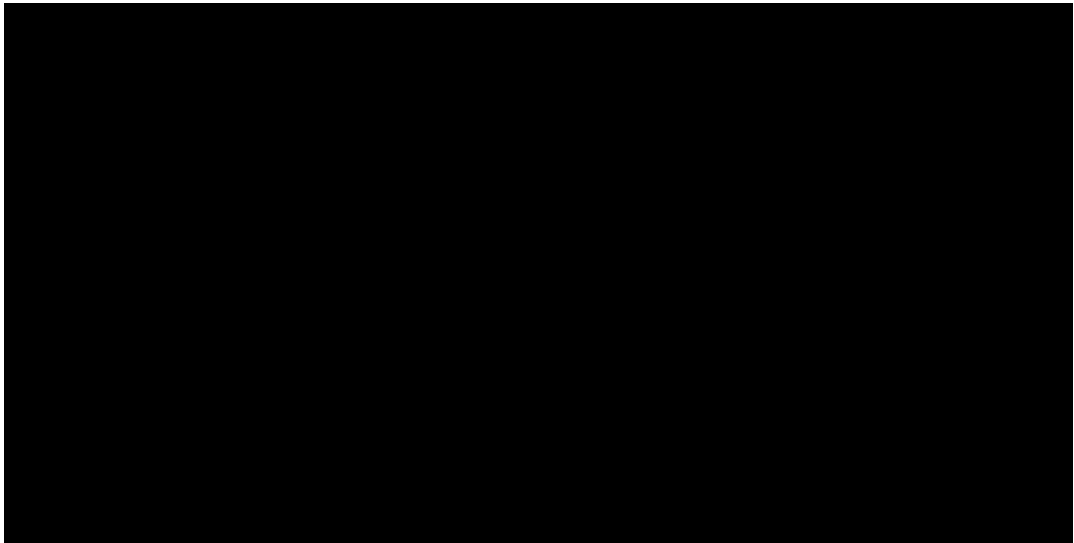
Figur 1. Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen: CR = komplet respons, PR = partielt respons, SD = stabil sygdom, PFS = progressionsfri overlevelse, PPS = patienter i live efter progression

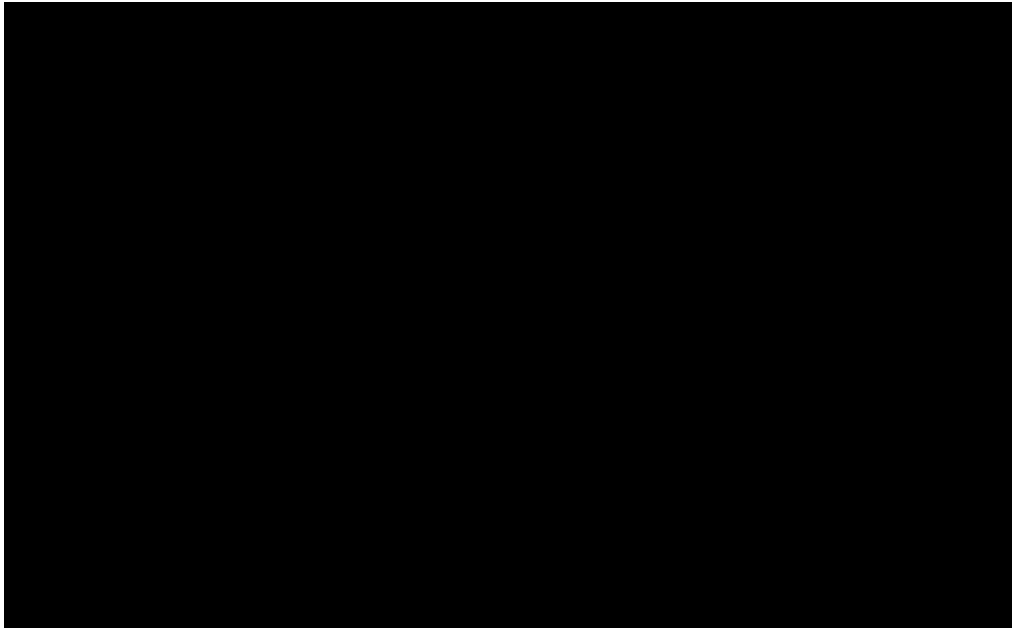


Alle patienter starter i sygdomsstadiet PFS, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapoleret time-to-event-data. Fra PFS-stadiet kan patienten både bevæge sig videre til PPS-stadiet og til stadiet død. Patienter, der er progredieret men ikke døde, vil befinde sig i PPS. Fra PPS kan patienten udelukkende bevæge sig til stadiet død.

Tiden, patienterne befinder sig i stadiet PPS, vil blive estimeret ud fra PFS- og OS-data, som den andel af patienter, der hverken er i PFS-stadiet eller død. Ansøger modellerer tiden i de forskellige stadier ved at anvende ekstrapolerede Kaplan-Meier (KM)-data for PFS og OS. Dette er nødvendigt, da opfølgningen i JB100-studiet er kortere end den tidshorisont, som patienten reelt befinder sig i stadierne PFS og PSS indtil død.

Til ekstrapolering af PFS har ansøger valgt et *piecewise modelling approach*, hvor data for PFS for både avelumab og BSC ekstrapoleres ved anvendelse af en Gompertz-funktion for de første 8 uger og en log-normal funktion efter de 8 uger, se Figur 2 og Figur 3. For OS ekstrapolerer ansøger med en log-normal funktion for både avelumab og BSC, se Figur 4 og Figur 5. Disse parametriske funktioner er valgt, da de, jf. AIC- og BIC-værdierne, har det bedste statistiske fit. Ansøger har anvendt denne tilgang for både avelumab og BSC. Herudover har ansøger sammenholdt kurverne for BSC med ekstern observationelt data for at underbygge validiteten af ekstrapolationerne.







Ansøger har valgt at antage, at behandlingsvarigheden er lig tid til progression indtil 24 måneder, hvorefter alle stopper i behandling. Dette er valgt, da alle parametriske fremskrivninger modellerer, at en del progredierede patienter stadig vil modtage avelumab. Ansøger argumenterer for, at dette ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis, da progression er et udtryk for, at behandlingen ikke virker, og man vil derfor skifte patienten til en anden behandling som følge af progression. Ved at antage, at behandlingsvarigheden er lig PFS, og alle patienter stopper i behandling med avelumab efter 24 måneder, da bliver den gennemsnitlige behandlingsvarighed ca. ■■■ måneder.

#### Sammenligningen med atezolizumab

For sammenligningen med atezolizumab har ansøger indsendt en simpel omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandling med avelumab og atezolizumab. Ansøger vurderer, at det er relevant at estimere andelen af patienter, der opnår sygdomskontrol på 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin, da patienter, der ikke opnår sygdomskontrol, ikke vil blive tilbudt avelumab som vedligeholdelsesbehandling. Ansøger anvender den estimerede andel af patienter, som opnår sygdomskontrol efter 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi på 59 % fra Omland m.fl. [2]. Patienter, som opnår sygdomskontrol, modtager 6 cyklusser behandling med carboplatin og gemcitabin, hvorefter patienterne modtager avelumab svarende til behandlingsvarigheden for subgruppen af PD-L1-positive patienter, som modtog carboplatin og gemcitabin i JB100-studiet, svarende til ■■■ måneder. For de 41 %, som ikke responderer på kemoterapi, antager ansøger, at de modtager 3 cyklusser behandling med carboplatin og gemcitabin. Patienter, som ikke opnår sygdomskontrol på carboplatin og gemcitabin, er ikke kandidater til avelumab, og derfor sættes den gennemsnitlige behandlingsvarighed for avelumab til 0 uger for denne gruppe.

Behandlingsvarigheden for avelumab fra JB100-studiet bygger på et *restricted mean*, hvilket betyder, at ansøger har fundet den gennemsnitlige behandlingsvarighed for de patienter, som var i behandling med avelumab i JB100-studiet inden data-cut (subgruppe



på ■■■ patienter). Ansøgers inkluderede behandlingsvarighed for avelumab er ca. ■■■ måneder.

Til at estimere behandlingsvarigheden for atezolizumab anvender ansøger medianen fra IMvigor210-studiet. Ansøger har observeret, at der er stor forskel på gennemsnits- og medianestimatet for den estimerede behandlingsvarighed i EPAR'en for atezolizumab. I et forsøg på at estimere en gennemsnitlig behandlingsvarighed med atezolizumab anvender ansøger derfor forholdet mellem gennemsnits- og medianestimatet for den estimerede behandlingsvarighed fra EPAR'en for atezolizumab, som derefter ganges på medianen fra ITT-populationen fra IMvigor210-studiet. Udregningen giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed på ca. 7,6 måneder.

### **Medicinrådets vurdering af ansøgers modelantagelser**

For sammenligningen med BSC antager ansøger, at alle patienter, der behandles med avelumab, vil stoppe i behandling efter 24 måneder, på trods af at patienterne i JB100-studiet modtog behandling med avelumab indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Ansøgers argumentation for at begrænse behandlingsvarigheden for avelumab er, at et behandlingsstop vil give klinikerne mulighed for at genbehandle med immunterapi ved sygdomsprogression og derved optimere den samlede behandlingssekvens, patienterne kan modtage. Fagudvalget er ikke enig i denne antagelse, som ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Patienterne vil behandles med avelumab indtil progression eller uacceptabel toksicitet, hvorfor der ikke er belæg for at anvende en stopregel. Medicinrådet vælger derfor at estimere behandlingsvarigheden for avelumab ved anvendelse af ekstrapoleret data for PFS, hvor antagelsen om, at alle patienter, der behandles med avelumab, vil stoppe i behandling efter 24 måneder, ekskluderes i Medicinrådets hovedanalyse. Dette giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed på ca. ■■■ måneder. Denne ændring vurderes at have stor betydning for analysens resultat. Fagudvalget finder at der er stor usikkerhed vedr. estimeringen af behandlingsvarigheden for avelumab, da anvendelse af ekstrapoleret data for PFS ikke tager højde for patienter, som stopper behandling grundet uacceptabel toksicitet. Derfor udarbejder Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor den gennemsnitlige behandlingsvarighed for avelumab ændres til ■■■ måneder og ■■■ måneder for at undersøge, hvilken betydning en kortere behandlingsvarighed har på analysens resultat.

For sammenligningen med atezolizumab har ansøger valgt at opdele patienter, alt efter om patienterne opnår sygdomskontrol på 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin eller ej. Idet omkostningsanalysen skal estimere de inkrementelle omkostninger pr. patient behandlet med avelumab sammenlignet med atezolizumab, vil ansøgers valgte tilgang medføre, at omkostninger til avelumab underestimeres. Medicinrådet vælger derfor kun at kigge på den andel af patienter, der opnår sygdomskontrol på 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin. Ansøgers estimat for behandlingsvarigheden for avelumab bygger på et *restricted mean*. Et *restricted mean* har tendens til at underestimere det sande gennemsnit for behandlingsvarigheden, da det er usikkert, hvor længe de patienter, som stadig var i behandling med avelumab inden data-cut, ville være på behandlingen. Medicinrådet vælger dog at anvende behandlingsvarigheden på ■■■ måneder i mangel på bedre data. Derudover udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden



for avelumab og atezolizumab er ens, således at behandlingsvarigheden for atezolizumab øges fra 7,6 måneder til ■■■ måneder, svarende til behandlingsvarigheden for avelumab.

Estimaterne for den gennemsnitlig tid i behandling, tid i PFS og samlet overlevelse er præsenteret i Tabel 1.

**Tabel 1. Gennemsnitlig tid i behandling, tid til progression og samlet overlevelse**

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [år]
<b>Sammenligningen med BSC</b>			
Avelumab	■■■	■■■	■■■
BSC	■	■■■	■■■
<b>Sammenligningen med atezolizumab</b>			
Avelumab	■■■	-	-
Atezolizumab	7,6	-	-

*Medicinerådet vælger at ekskludere antagelsen om, at alle patienter, der behandles med avelumab, stopper i behandling efter 24 måneder.*

#### 4.1.2 Analyseperspektiv

##### Sammenligningen med BSC

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. For sammenligningen med BSC har analysen en tidshorizont på 20 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.

##### Sammenligningen med atezolizumab

For sammenligningen med atezolizumab har analysen en tidshorizont på ca. ■■■ måneder, svarende til behandlingsvarigheden med avelumab.

##### Medicinerådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Medicinerådet accepterer ansøgers valgte tidshorisonter. Tidshorizonten på 20 år er valgt for sammenligningen med BSC, da ansøger argumenterer for, at den gennemsnitlige behandlingslængde (af både 1. og 2. linjebehandling) ligger inden for denne tidshorizont. Det betyder ikke, at patienterne modtager behandling med avelumab i hele tidshorizonten, men at analysen opfanger alle direkte og afledte økonomiske forskelle mellem avelumab og BSC set over en tidshorizont på 20 år.

For sammenligningen med atezolizumab, som ikke indeholder forløbsdata, der beskriver patienternes gennemsnitlige overlevelse, er tidshorizonten lig behandlingsvarigheden med avelumab valgt.



Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.

## 4.2 Omkostninger

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, patientomkostninger, efterfølgende behandling og terminale omkostninger.

### 4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er).

Den anbefalede dosis af avelumab er 800 mg hver 2. uge. Jf. SPC'et for avelumab skal patienter præmedicineres med antihistamin og paracetamol før de første fire infusioner. Ansøger har inkluderet præmedicinering med fexofenadin og paracetamol. Den anbefalede dosis med antihistamin er 180 mg dagligt i 14 dage inden infusion og 4000 mg dagligt for paracetamol i 5 dage inden infusion.

Den anbefalede dosis af atezolizumab er 1200 mg hver 3. uge.

For sammenligningen med atezolizumab antager ansøger endvidere, at patienter, inden behandling med avelumab, vil modtage 6 cykler à 3 uger med carboplatin og gemcitabin. Den anbefalede dosis af carboplatin er  $4,5 \text{ [mg/ml} \times \text{min]} \times (\text{glomerulær filtrationshastighed (GFR) [ml/min]} + 25)$  intravenøst hver 3. uge, mens den anbefalede dosis med gemcitabin er  $1000 \text{ mg/m}^2$  intravenøst to gange hver 3. uge.

Ved lægemidler doseret efter kropsoverfladeareal (BSA) og GFR anvender ansøger estimater fra JB100-studiet, som giver en gennemsnitlig BSA på  $\blacksquare \text{ m}^2$  og GRF på  $\blacksquare \text{ ml/min}$ .

### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekets indkøbspris (SAIP), se Tabel 2.

Fagudvalget vurderer, at doseringen af avelumab i dansk klinisk praksis vil være vægtbaseret med 10 mg/kg. Medicinerådet vælger at anvende den gennemsnitlige vægt i JB100-studiet på  $\blacksquare \text{ kg}$  til at beregne den gennemsnitlige dosis af avelumab. Yderligere vurderer fagudvalget, at dosering af præmedicinering med antihistamin og paracetamol inden injektion med avelumab er 1 g paracetamol og 10 mg cetirizin inden injektion. Medicinerådet vælger derfor at ændre antagelserne vedr. præmedicinering, så disse stemmer overens med fagudvalgets vurdering. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

Fagudvalget vurderer ikke, at alle patienter vil gennemføre 6 cyklussers behandling med carboplatin og gemcitabin grundet toksicitet. 4,5 cyklusser a 3 uger vurderes derimod at være et mere rimeligt estimat. Medicinerådet ændrer den gennemsnitlige



behandlingsvarighed for carboplatin og gemcitabin til 4,5 cyklusser a 3 uger i Medicinrådets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

**Tabel 2. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (april 2021)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Avelumab	20 mg/ml	10 ml	██████	Amgros
Paracetamol	500 mg	300 stk.	██████	Amgros
Cetirizin	10 mg	100 stk.	██████	Amgros
Atezolizumab	1200 mg	1 stk.	██████	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	██████	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	120 ml	██████	Amgros

*Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger. Dog vælger Medicinrådet at ændre dosis samt lægemiddel i præmedicinering samt gennemsnitlig behandlingsvarighed for carboplatin og gemcitabin.*

#### 4.2.2 Hospitalsomkostninger

Til beregning af hospitalsomkostningerne har ansøger inkluderet omkostninger forbundet til administration, monitorering, bivirkninger og terminale omkostninger.

##### Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for avelumab, atezolizumab og platinbaseret kemoterapi i form af DRG-takster.

Ansøger tager udgangspunkt i omkostninger til intravenøs infusion, da alle inkluderede lægemidler administreres intravenøst.

##### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 3.

**Tabel 3. Omkostninger til lægemiddeladministration**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Ambulant besøg - konsultation	1.906	11MA98	DRG-2021

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.*





### Monitoreringsomkostning

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger i form af 2021 DRG-takster samt omkostninger til Laboratoriemedicinsk vejledning (LVM) for Region Sjælland.

### Sammenligningen med BSC

Ansøger antager, at ressourceforbruget af hospitalsydelser ikke er afhængig af, hvilken behandlingslinje patienten modtager (hhv. 1.- eller 2. linjebehandling), men udelukkende varierer, som følge af om patienten modtager aktiv behandling eller ej.

Ansøger antager, at patienter, behandlet i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, vil blive set af en onkolog ved et kontrolbesøg hver 3. måned, hvor alle patienter forinden har fået foretaget en CT-skanning. En lille andel af patienterne, 5 %, vil desuden få foretaget en MR-skanning. Denne procedure gennemføres hos patienter, hvor der er en særlig mistanke om metastaser i f.eks. knogler. Før administration af en aktiv behandling skal patienten desuden have taget en række blodprøver for at fastslå, om patienten er i stand til at modtage behandling. Disse blodprøver får patienter taget, som ikke modtager aktiv behandling, i forbindelse med kontrolbesøget hver 3. måned.

### Sammenligningen med atezolizumab

Ansøger antager, at frekvensen for hvert ressourceforbrug forbundet med monitorering for patienter, uanset hvilken behandling de modtager, har et kontrolbesøg hos en onkolog, bliver CT-skannet, og en lille andel får fået foretaget en MR-skanning hver 3. måned. Før administration af en aktiv behandling skal patienten desuden have taget en række blodprøver for at fastslå, om patienten er i stand til at modtage behandling.

### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger. Dog mener fagudvalget ikke, at patienterne MR-scannes hver 3. måned, uanset hvilken behandling patienterne modtager. Medicinrådet vælger derfor at ekskludere MR-scanning i Medicinrådets hovedanalyse. Derudover vil patienter, der behandles med carboplatin og gemcitabin, ikke skulle have foretaget skjoldbruskirteltest, hvilket også ekskluderes i Medicinrådets hovedanalyse. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

Idet ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger til monitorering, vælger Medicinrådet at ekskludere omkostninger til blodprøver, da de vil være inkluderet i DRG-taksten anvendt som enhedsomkostning for et ambulant besøg i forbindelse med administration. Denne ændring vurderes at have minimal betydning for analysens resultat.

Se ressourceforbruget for monitorering i Tabel 4 for sammenligningen med BSC og Tabel 5 for sammenligningen med atezolizumab. Anvendte enhedsomkostninger kan ses i Tabel 6.

**Table 4. Ressourceforbrug pr. måned for monitorering for sammenligningen med BSC**

	Aktiv behandling	Ingen behandling
Ambulant besøg - konsultation	0,33	0,33
CT-scanning	0,33	0,33
Blodprøve	2,17	0,33
Blodprøve: LDH	2,17	0,33
Leverfunktionstest	2,17	0,33
Nyrefunktionstest	2,17	0,33
Skjoldbruskkirteltest	2,17	0,33

**Table 5. Ressourceforbrug pr. måned for monitorering for sammenligningen med atezolizumab**

	Carboplatin og gemcitabin	Avelumab	Atezolizumab
Ambulant besøg - konsultation	0,33	0,33	0,33
CT-scanning	0,33	0,33	0,33
Blodprøve	1,45	2,17	1,45
Blodprøve: LDH	1,45	2,17	1,45
Leverfunktionstest	1,45	2,17	1,45
Nyrefunktionstest	1,45	2,17	1,45
Skjoldbruskkirteltest	0	2,17	1,45

**Table 6. Enhedsomkostninger til monitorering**

	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg - konsultation	1.906	DRG-2021: 11MA98
CT-scanning	2.007	DRG-2021: 30PR06

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger. Dog vælger Medicinerådet at ekskludere ressourceforbruget af MR-scanning for alle behandlinger og ressourceforbruget af skjoldbruskkirteltest for patienter, der modtager carboplatin og



gemcitabin, i egen hovedanalyse. Derudover antager Medicinrådet, at omkostninger til blodprøvetagning er inkluderet i de anvendte DRG-takster.

#### Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger og benytter frekvenser for bivirkninger af grad 3-4 med en hyppighed over 1 %, som vurderes behandlingskrævende. Enhedsomkostningerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2021 DRG-takster. Ansøger antager, at anæmi og immunrelateret udslæt behandles ambulant, mens for urinvejsinfektion behandles 75 % ambulant og 25 % kræver indlæggelse i 3 dage.

#### Sammenligningen med BSC

For avelumab og BSC har ansøger benyttet de rapporterede bivirkningsrater fra JB100-studiet.

#### Sammenligningen med atezolizumab

For sammenligningen med atezolizumab antager ansøger, at der ikke vil være forskel i hverken frekvensen eller typen af de bivirkninger, som patienter behandlet med immunterapi oplever, og derfor har ansøger kun inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger af grad 3-4 for carboplatin og gemcitabin.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af bivirkningsomkostninger for sammenligning med BSC. Bivirkningsfrekvenser og anvendte takster kan ses i Tabel 7 for sammenligningen med BSC.

**Tabel 7. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med avelumab og BSC samt enhedsomkostninger for bivirkningerne**

	Avelumab [%]	BSC [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	3,8	2,9	3.114	DRG-2021: 16MA98
Urinvejsinfektion – ambulant besøg	4,4	2,6	3.114	DRG-2021: 16MA98
Urinvejsinfektion - indlæggelse	4,4	2,6	24.431	DRG-2021: 11MA07
Immunrelateret udslæt	1,5	0	1.735	DRG-2021: 09MA98

For sammenligningen med atezolizumab vurderer fagudvalget ikke, at leukopeni, neutropeni og trombocytopeni medfører indlæggelse. Medicinrådet vælger derfor at ændre enhedsomkostningerne for behandling af leukopeni, neutropeni og trombocytopeni til et ambulant besøg. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat. Bivirkningsfrekvenser og anvendte takster kan ses i Tabel 8 for sammenligningen med atezolizumab.



**Tabel 8. Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med carboplatin og gemcitabin samt enhedsomkostninger for bivirkningerne**

	Carboplatin og gemcitabin [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Leukopeni	44,9	3.114	DRG-2021: 16MA98
Neutropeni	52,5	3.114	DRG-2021: 16MA98
Febril neutropeni	4,2	35.483	DRG-2021: 16MA03
Trombocytopeni	48,3	3.114	DRG-2021: 16MA98
Infektion	11,8	35.768	DRG-2021: 18MA08

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. bivirkningsomkostninger. Dog ændrer Medicinrådet enhedsomkostningerne for behandling af leukopeni, neutropeni og trombocytopeni til et ambulant besøg i egen hovedanalyse.*

#### Terminale omkostninger

For sammenligningen med BSC har ansøger inkluderet terminale omkostninger relateret til palliativ pleje af patienten. Ansøger anvender 2021 DRG-taksten 11MA04 (Svulster i nyre og urinveje, med ondartet sygdom, pat. mindst 18 år) svarende til 33.161 DKK.

#### Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. terminale omkostninger

Da ansøger har anvendt DRG-takster til at estimere omkostninger ved de forskellige behandlingsforløb, vil omkostninger til terminalbehandling være inkluderet i de anvendte takster. Derfor vælger Medicinrådet at ekskludere omkostningerne til palliativ pleje i Medicinrådets hovedanalyse, da inddragelse af disse i analysen medfører potentiel dobbelttælling.

*Medicinrådet accepterer ikke ansøgers tilgang til estimering af terminale omkostninger, og vælger at ekskludere omkostningerne i egen hovedanalyse.*

#### 4.2.3 Efterfølgende behandling

For sammenligningen med BSC har ansøger inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, da OS forventes at afspejle både effekten af 1. linjebehandling men også effekten af de efterfølgende behandlingslinjer. Ansøger antager, at [REDACTED] af patienterne vil modtage 2. linjebehandling efter progression under vedligeholdelsesbehandling med avelumab, mens [REDACTED] % af patienterne, der progredierer under BSC, vil modtage 2. linjebehandling. Ansøger antager, at 2. linjebehandlingen i dansk klinisk praksis vil blive fordelt på følgende lægemidler, hvor af nogle anvendes i kombination.

- Atezolizumab: 1200 mg intravenøst hver 3. uge
- Cisplatin: 130 mg intravenøst hver 3. uge
- Carboplatin: 70 mg/m<sup>2</sup> intravenøst hver 3. uge



- Gemcitabin: 1000 mg/m<sup>2</sup> intravenøst 2 gange hver 3. uge
- Vinflunin: 320 mg/m<sup>2</sup> mg intravenøst hver 3. uge

Ansøger antager den gennemsnitlige behandlingsvarighed for 2. linjebehandling fra JB100-studiet. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed for immunterapi for patienter, der progredierer på BSC, er [redacted] måneder. Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for kemoterapi for patienter, der progredierer på avelumab, er [redacted] måneder, mens patienter, der progredierer på BSC, vil behandles med kemoterapi i [redacted] måneder.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling

Medicinerådet har udskriftet AIP for lægemiddelpriser til efterfølgende behandling med SAIP, se Tabel 9.

**Tabel 9. Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandling, SAIP (april 2021)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab	1200 mg	1 stk.	[redacted]	Amgros
Cisplatin	1 mg/1 ml	50 ml	[redacted]	Amgros
Carboplatin	10 mg/1 ml	45 ml	[redacted]	Amgros
Gemcitabin	10 mg/1 ml	200 ml	[redacted]	Amgros
Vinflunin	25 mg/1 ml	10 ml	[redacted]	Amgros

Medicinerådets faguvalg vurderer, at ingen dansk klinisk praksis vil modtage anden immunterapi efter avelumab. Derfor er der ikke belæg for ansøgers antagelse om, at 50 % af de patienter, der progredierer på avelumab, efterfølgende vil modtage 2. linjebehandling med atezolizumab. Medicinerådet ændrer derfor tallet til 0 %.

Fagudvalget vurderer, at en tredjedel af patienterne vil modtage behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin + gemcitabin eller carboplatin + gemcitabin). De resterende patienter vil blive tilbudt behandling med vinflunin. Ændringen har dog lille betydning for analysens resultat. Fordelingen af behandlinger i efterfølgende behandling kan ses i Tabel 10.



**Tabel 10. Fordeling af patienter på hver af de inkluderede behandlinger i efterfølgende behandling**

	Lægemiddel	Avelumab	BSC
Immunterapi	Atezolizumab	0 %	85 %
	Cisplatin	16,7 %	3 %
Kemoterapi	Carboplatin	16,7 %	3 %
	Gemcitabin	33,3 %	10 %
	Vinflunin	66,7 %	5 %

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. efterfølgende behandling. Dog ændrer Medicinrådet fordelingen af efterfølgende behandling for patienter, der progredierer på avelumab, således at fordelingen stemmer overens med dansk klinisk praksis.*

#### **4.2.4 Patientomkostninger**

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger*. Ansøger antager, at patienten har 14 km til hospitalet, som giver en transporttid på 30 minutter.

Ansøger antager forskellige varigheder i forbindelse med monitorering, hvor et ambulant besøg varer 30 minutter, CT-scanning varer 15 minutter, MR-scanning varer 40 minutter mens blodprøvetagning varer 5 minutter. Ansøger antager, at et ambulant besøg i forbindelse med behandling af bivirkninger varer 30 minutter, mens behandling i form af indlæggelse varer en hel dag (24 timer).

#### **Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger**

Medicinrådet accepterer ansøgers estimerede patienttid. Dog ekskluderes patienttid i forbindelse med MR-scanning, idet Medicinrådet vælger at ekskludere MR-scanninger i Medicinrådets hovedanalyse, jf. afsnit 4.2.2. Estimater for patienternes ressourceforbrug kan ses i Tabel 11 for monitorering og bivirkninger og i Tabel 12 for administration af lægemidlerne.



**Table 11. Estimat af effektiv patienttid til monitorering og bivirkninger**

	Patienttid [minutter]
Ambulant besøg i forbindelse med monitorering	30
CT-scanning	15
Blodprøvetagning	5
Transport	30
Ambulant besøg i forbindelse med behandling af bivirkninger	30
Indlæggelse i forbindelse med behandling af bivirkninger	1.440 (24 timer)

**Table 12. Estimat af effektiv patienttid til administration**

	Patienttid [minutter]
Avelumab	60
Atezolizumab	60
Cisplatin	420
Carboplatin	30
Gemcitabin	30
Vinflunin	20

*Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. patientomkostninger. Dog ekskluderer Medicinrådet patienttid til MR-scanning i Medicinrådets hovedanalyse.*

### 4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre.

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser for klinisk spørgsmål 1 og 2, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:



**Table 13. Sensitivity analyses and description**

<b>Sensitivity analysis</b>	<b>Description</b>
<b>Comparison with BSC</b>	
Relative dose intensity for avelumab	Changes the relative dose intensity from 100 % to [redacted] from JB100-study
Time horizon	Changes the analysis time horizon to 23 months corresponding to the follow-up time from JB100-study
Extrapolation of OS	Changes extrapolation to a Gompertz function, which predicts the shortest average survival
	Changes extrapolation to a generalized gamma, which predicts the longest average survival
Extrapolation of PFS	Changes extrapolation to an exponential function, which predicts the shortest average time to PFS
	Changes extrapolation to a generalized gamma, which predicts the longest average time to PFS
Estimation of treatment duration	Choice of method for estimation of treatment duration changes to the median treatment duration from JB100-study
	Choice of method for estimation of treatment duration changes to parametric extrapolation using a generalized gamma function
Distribution of patients in subsequent treatment	Changes the distribution of patients on line 2 maintenance treatment to the distribution from JB100-study
Treatment of side effects	Changes treatment of side effects to hospitalization for 3 days for all side effects
Monitoring costs	Frequency of monitoring visits increases by 100 %
Palliative care	Changes the period for palliative care to 30 days
	Includes patient costs for palliative care
<b>Comparison with atezolizumab</b>	





Følsomhedsanalyse	Beskrivelse
Sygdomskontrolrate	Anvender et estimat for andelen af patienter, som opnår sygdomskontrol på carboplatin og gemcitabin på 75 %
	Anvender et estimat for andelen af patienter, som opnår sygdomskontrol på carboplatin og gemcitabin på 100 %
Behandlingsvarighed for patienter behandlet med atezolizumab	Ændrer den gennemsnitlige behandlingslængde til den gennemsnitlige behandlingsvarighed for avelumab fra JB100-studiet
	Ændrer den gennemsnitlige behandlingsvarighed til 25,88 uger
	Ændrer den gennemsnitlige behandlingsvarighed til gennemsnitsestimatet fra atezolizumab EPAR svarende til 27,7 uger
Omkostninger til kemoterapi	Ændrer den gennemsnitlige behandlingsvarighed til lig den gennemsnitlige behandlingsvarighed for den andel patienter, der opnår sygdomskontrol på carboplatin og gemcitabin fra JB100-studiet
	Omkostningerne til carboplatin og gemcitabin ekskluderes og andelen af patienter, der responderer på kemoterapi, sættes til 100 %

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinerådet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse, hvor ændring i ekstrapolering af OS og PFS undersøges. Ansøgers følsomhedsanalyse, hvor tidshorizonten for sammenligningen med BSC reduceres til 23 måneder, vil ikke inkludere alle relevante omkostninger, idet omkostninger vil falde uden for analysens tidshorizont. Medicinerådet vælger derfor ikke at præsentere denne følsomhedsanalyse. Medicinerådet vælger ligeledes ikke at præsentere følsomhedsanalyserne vedr. fordeling af behandlinger i efterfølgende behandling, behandling af bivirkninger, frekvens for monitoreringsbesøg og palliativ pleje, da disse ikke vurderes at være klinisk plausible i dansk klinisk praksis.

Det skal dog nævnes, at det parameter, der har størst indflydelse på resultaterne, er den pris, avelumab indkøbes til. Derfor vælger Medicinerådet at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse, hvor dosisintensiteten for avelumab reduceres til [REDACTED] fra JB100-studiet. Derudover udarbejder Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor behandlingsvarigheden for avelumab ændres til [REDACTED] måneder og [REDACTED] måneder for sammenligningen med BSC. For sammenligningen med atezolizumab vælger Medicinerådet at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for avelumab og atezolizumab er ens, således at behandlingsvarigheden for atezolizumab øges fra 7,6 måneder til [REDACTED] måneder, svarende til behandlingsvarigheden for avelumab.



Da Medicinrådet vælger at udarbejde egne følsomhedsanalyser for behandlingsvarigheden for avelumab og atezolizumab, vælger Medicinrådet ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser.

*Medicinrådet vælger at præsentere nogle af ansøgers følsomhedsanalyser samt Medicinrådets egne følsomhedsanalyser vedr. behandlingsvarigheden for avelumab og atezolizumab.*

## 4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 14 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

**Tabel 14. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse**

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
<b>Sammenligningen med BSC</b>		
Tidshorizont	20 år	20 år
Diskonteringsrate	3,5 %	3,5 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Efterfølgende behandling Patientomkostninger
Behandlingslinje	1. linje- vedligeholdelsesbehandling	1. linje- vedligeholdelsesbehandling
Parametriske funktioner for PFS		
Intervention:	Første 8 uger: Gompertz, herefter: log-normal	Første 8 uger: Gompertz, herefter: log-normal
Komparator:	Første 8 uger: Gompertz, herefter: log-normal	Første 8 uger: Gompertz, herefter: log-normal
Parametriske funktioner for OS		
Intervention:	Log-normal	Log-normal
Komparator:	Log-normal	Log-normal
Behandling med avelumab i max. 24 måneder	Ja	Nej
Behandlingsvarighed for avelumab	■ måneder	■ måneder



Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Efterfølgende behandlingslinjer		
Andel af patienter som modtager 2. linjebehandling:	Avelumab: [redacted] BSC: [redacted]	Avelumab: [redacted] BSC: [redacted]
Gennemsnitlige tid på 2. linjebehandling:	Avelumab: Immunterapi: [redacted] uger Kemoterapi: [redacted] uger BSC: Immunterapi: [redacted] uger Kemoterapi: [redacted] uger	Avelumab: Immunterapi: [redacted] uger Kemoterapi: [redacted] uger BSC: Immunterapi: [redacted] uger Kemoterapi: [redacted] uger
Mulighed for at modtage sekventiel behandling med immunterapi	Ja	Nej
<b>Sammenligning med atezolizumab</b>		
Tidshorizont	[redacted] måneder	[redacted] måneder
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger
Behandlingslinje	1. linje-vedligeholdelsesbehandling	1. linje-vedligeholdelsesbehandling
Behandlingsvarighed for avelumab	[redacted] måneder	[redacted] måneder

## 5. Resultater

### 5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, der fremgår af Tabel 14.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [redacted] DKK i Medicinrådets hovedanalyse, hvor avelumab sammenlignes med BSC. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 873.000 DKK.



Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse, hvor avelumab sammenlignes med atezolizumab. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 198.000 DKK.X

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 15 og Tabel 16.

**Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med BSC, DKK, diskonterede tal**

	Avelumab	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	118.736	42.623	76.114
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	20.397	6.301	14.096
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med atezolizumab, DKK, diskonterede tal**

	Avelumab	Atezolizumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	77.695	30.923	46.772
Patientomkostninger	14.853	5.362	9.491
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 17.

**Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Sammenligningen med BSC	
Resultatet af hovedanalysen	[REDACTED]



Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Relativ dosisintensitet for avelumab - [REDACTED]	[REDACTED]
Behandlingsvarigheden for avelumab – [REDACTED] måneder	[REDACTED]
Behandlingsvarigheden for avelumab – [REDACTED] måneder	[REDACTED]
OS: Ændrer ekstrapolering til en Gompertz-funktion, som prædikterer den korteste gennemsnitlige overlevelse	[REDACTED]
OS: Ændrer ekstrapolering til en generalised gamma, som prædikterer den længste gennemsnitlige overlevelse	[REDACTED]
PFS: Ændrer ekstrapolering til en eksponentiel funktion, som prædikterer den korteste gennemsnitlige tid i PFS	[REDACTED]
PFS: Ændrer ekstrapolering til en generalised gamma, som prædikterer den længste gennemsnitlige tid i PFS	[REDACTED]
<b>Sammenligningen med atezolizumab</b>	
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>	[REDACTED]
Relativ dosisintensitet for avelumab - [REDACTED]	[REDACTED]
Ens behandlingsvarighed for avelumab og atezolizumab	[REDACTED]

## 6. Budgetkonsekvenser

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

- Avelumab bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Avelumab bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

### 6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

For sammenligningen med BSC

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 78 patienter om året, der ved en anbefaling vil være kandidater til behandling med avelumab. Dette patientantal er estimeret i Omland



m.fl. [2], som indeholder data på antallet af patienter i Danmark med lokalavanceret eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linjebehandling, og som ikke har oplevet sygdomsprogression. Ansøger antager, at avelumab har et markedsoptag på 95 % allerede fra år 1, hvis det anbefales.

Ansøger antager, at 5 % af patienterne vil modtage avelumab, hvis det ikke anbefales som standardbehandling.

#### For sammenligningen med atezolizumab

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 32 patienter om året, der behandles med carboplatin og gemcitabin. De 32 patienter er dog ikke opdelt på PD-L1-status, og derfor benytter ansøger data fra IMvigor210 til at estimere andelen af cisplatin-uegnede patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, , som er PD-L1-positive.

I IMvigor210 er 32 patienter PD-L1-positive ud af i alt 119 patienter. Det svarer til en andel på ca. 27 %, som svarer til, at 9 patienter årligt er kandidater til behandling med avelumab. Ansøger antager, at avelumab har et markedsoptag på 95 % allerede fra år 1, hvis avelumab anbefales.

Ansøger antager, at 5 % af patienterne vil modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling, på trods af at det ikke anbefales som standardbehandling.

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er enig med ansøger i, at ca. 9 patienter vil være kandidater til behandling med avelumab i sammenligningen med atezolizumab, se Tabel 19. Dog vurderer fagudvalget, at 110 patienter i alt er kandidater til behandling med avelumab, hvor ca. 9 patienter forventes at være PD-L1-positive. Fagudvalget estimerer derfor, at ca. 101 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med avelumab for sammenligningen med BSC, se Tabel 18.

**Tabel 18. Estimat af antal nye patienter pr. år for sammenligningen med BSC**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Avelumab	96	96	96	96	96
BSC	5	5	5	5	5
<b>Anbefales ikke</b>					
Avelumab	5	5	5	5	5
BSC	96	96	96	96	96



**Tabel 19. Estimat af antal nye patienter pr. år for sammenligningen med atezolizumab**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Anbefales</b>					
Avelumab	8	8	8	8	8
Atezolizumab	1	1	1	1	1
<b>Anbefales ikke</b>					
Avelumab	1	1	1	1	1
Atezolizumab	8	8	8	8	8

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. budgetkonsekvensanalyse for sammenligningen mellem avelumab og atezolizumab. Medicinerådet udfører egen budgetkonsekvensanalyse for sammenligningen mellem avelumab og BSC, hvor patientantallet ændres til 101 patienter pr. år.

## 6.2 Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 101 patienter er kandidater til behandling med avelumab sammenlignet med BSC.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af avelumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for sammenligningen med BSC. Resultatet er præsenteret i Tabel 20. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 63,3 mio. DKK i år 5.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af avelumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for sammenligningen med atezolizumab. Resultatet er præsenteret i Tabel 21. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 1,5 mio. DKK i år 5.

**Tabel 20. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med BSC, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



**Tabel 21. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med atezolizumab, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 7. Diskussion

Behandling med avelumab er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. ■■■■■ DKK sammenlignet med behandling med BSC og inkrementelle omkostninger på ca. ■■■■■ DKK sammenlignet med behandling med atezolizumab. For begge analyser er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger for avelumab. Hvis den relative dosisintensitet for avelumab ændres fra 100 % til ■■■■■, vil de inkrementelle omkostninger falde med ca. ■■■■■ DKK for sammenligningen med BSC og ca. ■■■■■ DKK for sammenligningen med atezolizumab.

Behandlingsvarigheden for avelumab har stor betydning for begge analysers resultat. Samtidig er der stor usikkerhed vedr. behandlingsvarigheden, idet behandlingsvarigheden for sammenligningen med BSC er estimeret ved anvendelse af ekstrapoleret data for PFS, hvilket ikke tager højde for patienter, som stopper på behandling grundet uacceptabel toksicitet. Hvis behandlingsvarigheden for avelumab blev reduceret til ■■■■ måneder, vil de inkrementelle omkostninger falde med ca. ■■■■■ DKK for sammenligningen med BSC. Hvis behandlingsvarigheden for avelumab derimod blev reduceret til ■■■■ måneder, vil de inkrementelle omkostninger falde med ca. ■■■■■ DKK for sammenligningen med BSC.





## 8. Referencer

1. 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.
2. 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.
3. 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.* 2017;389(10064):67–76.



## 9. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. juni 2021	Godkendt af Medicinrådet



## 10. Bilag

### 10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med BSC over en tidshorizont på 20 år, mens den inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med atezolizumab over en tidshorizont på [REDACTED] måneder. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 22 og Tabel 23.

**Tabel 22. Resultatet af ansøgers hovedanalyse sammenlignet med BSC, DKK, diskonterede tal**

	Avelumab	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	124.200	77.608	46.593
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	25.299	13.476	11.824
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 23. Resultatet af ansøgers hovedanalyse sammenlignet med atezolizumab, DKK**

	Avelumab	Atezolizumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	104.671	32.110	72.562
Patientomkostninger	33.345	7.654	25.691
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af avelumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med BSC og budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med atezolizumab. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 24 og Tabel 25.



**Table 24. Applicant's main analysis for total budget consequences compared with BSC, mio. DKK, non-discounted figures**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Table 25. Applicant's main analysis for total budget consequences compared with atezolizumab, mio. DKK, non-discounted figures**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Amgros I/S  
Dampfærgevej 22  
2100 København Ø  
Danmark  
T +45 88713000  
F +45 88713008  
Medicin@amgros.dk  
www.amgros.dk

## Forhandlingsnotat

---

Dato for behandling i Medicinrådet	23.06.2021
Leverandør	Merck/Pfizer
Lægemiddel	Avelumab (Bavencio)
Ansøgt indikation	1.linje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft (UC), som er progressionsfri efter platinbaseret kemoterapi (I 1. linje).

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende betinget pris på avelumab, som er betinget af en godkendelse til **klinisk spørgsmål 1 (1. linje behandling)**:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Tidligere SAIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Avelumab	10 mg/ml	10 ml	6.608,9			


## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt har opnået den bedst mulige pris på avelumab. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

- Leverandøren lægger vægt på at lægemidlet har fået en moderat klinisk merværdi på et ud af to kliniske spørgsmål.
- Leverandøren lægger vægt på at avelumab til behandling af urotelialkræft møder et unmet need, da det er den første godkendte immunterapi til denne indikation.

[Redacted text block]

## Konklusion

Det er Amgros' vurdering at vi har fået den bedst mulige pris på avelumab.

[Redacted text block]

## Relation til markedet

Nedenstående tabel viser prisen for **48 ugers** behandling i rene lægemiddelpriser for avelumab, pembrolizumab og atezolizumab.

Lægemiddel	Dosis*	Frekvens	SAIP (DKK) pr. behandling	Antal behandlinger	Samlet pris SAIP (DKK)
Avelumab	10 mg/kg	Hver 2. uge	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Pembrolizumab	2 mg/kg	Hver 3. uge	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Atezolizumab	1200 mg	Hver 3. uge	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

\*Vægt 73 kg

## Status fra andre lande

**Norge:** Under behandling.<sup>1</sup>

**Sverige:** Avelumab blev godkendt af NT-rådet i marts 2021, til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med urotelialkræft.<sup>2</sup>

**UK:** Under behandling, forventet vurdering klar d. 25. august 2021.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> [Avelumab \(Bavencio\) - Indikasjon III \(nyemetoder.no\)](#)

<sup>2</sup> [Bavencio \(avelumab\), Keytruda \(pembrolizumab\), Tecentriq \(atezolizumab\) och Opdivo \(nivolumab\) vid urotelial cancer \(janusinfo.se\)](#)

<sup>3</sup> [Project information | Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy \[ID3735\] | Guidance | NICE](#)

### **Høringsvar fra Pfizer/Merck-alliancen vedrørende vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft**

Vi takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af avelumab (Bavencio®) samt Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering. Samtidigt vil vi i alliancen også gerne benytte lejligheden til at takke for et godt samarbejde med sekretariatet gennem hele processen.

#### **Vurdering af klinisk merværdi af avelumab**

Vi takker Medicinrådet for en saglig, fagligt solid og velbegrunderet klinisk vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft. Vi har ikke kommentarer til kategoriseringen for hverken klinisk spørgsmål 1, 'moderat klinisk merværdi', eller klinisk spørgsmål 2, 'kan ikke kategoriseres, da begge er begrundet og i overensstemmelse med metodehåndbogen og dens kriterier for klassificering af klinisk merværdi. Vi bemærker særligt følgende fra fagudvalgets kliniske vurdering:

- Fagudvalget vurderer, at patientpopulationen i JB100 svarer til danske patienter
- Fagudvalget nedgraderer evidensen i klinisk spørgsmål 1 for det kritiske effektmål overlevelse, da der er risiko for bias, som kan have overestimeret overlevelsen i BSC-armen
- Fagudvalget vurderer, at en del af de patienter, der progredierer efter 1. linje, kan, på tidspunktet for progression, være i for dårlig almen tilstand til at kunne modtage immunterapi i 2. linje.

#### Pfizer/Merck-alliancens kommentarer til fagudvalgets vurdering

I 'Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft' er overlevelse angivet som et kritisk effektmål. Da patientpopulationen i JB100 er sammenlignelig med den danske population, kan det dermed forventes at introduktion af avelumab vedligeholdelsesbehandling vil betyde en signifikant længere median overlevelse for danske patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft på 7,5 måneder. Samtidigt er det vigtigt, at patienterne modtager den mest effektfulde behandling initialt, da en del patienter ved progression vil være i for dårlig almen tilstand til at modtage immunterapi i 2. linje, jf. fagudvalgets vurdering. Denne vurdering underbygges af et nyligt dansk studie af Omland et al. (2021), som finder, at kun 31,8% af danske patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft modtager 2. linjebehandling. Denne høje frafaldsrate understreger et stort uopfyldt medicinsk behov, samt et behov for at introducere vedligeholdelsesbehandling til danske patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft. Desuden kan introduktion af vedligeholdelsesbehandling skabe tryghed for den enkelte patient, da det vil sikre en hyppig kontakt til behandler. Denne hyppige kontakt kan derudover være



medvirkende til, at den stigende sociale ulighed der har været i overlevelsestid efter blærekræftdiagnosen fra 1987-2009 reduceres, jf. Social Ulighed i Kræft i Danmark, Hvidbog, figur 3.

### **Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering**

Vi takker Medicinrådet for et grundigt udkast af den sundhedsøkonomiske afrapportering for avelumab. Vi accepterer den valgte tilgang og de valgte antagelser, men har dog identificeret nogle punkter, som vi mener, vil bidrage til en mere nuanceret forståelse af de økonomiske konsekvenser ved ibrugtagning af avelumab:

- I den økonomiske ansøgning holdes der fast i et patientantal på 110 patienter/år. Den antagelse er baseret på fagudvalgets skøn. Ifølge den retrospektive opgørelse baseret på en omfattende journalgennemgang fra 2010-2016 (Omland et al. (2021)), kan det estimeres at der vil være 77 patienter om året. Dette har betydning for den estimerede budgetkonsekvens for klinisk spørgsmål 1.
- Det fremgår af den kliniske merværdivurdering for klinisk spørgsmål 1, at patienter i performance status 2 ikke bør modtage behandling med avelumab, da de ikke har deltaget i studiet. Ifølge Omland et al. (2021) drejer det sig om ca. 15% af patienterne, hvilket bringer der samlede forventede patientantal ned på 65.

Derudover anerkender vi, at der er stor usikkerhed om behandlingens længden for vedligeholdelsesbehandling med avelumab, og accepterer den valgte tilgang i Medicinrådets analyse. Vi konstaterer dog, at man i Medicinrådets hovedanalyse har valgt at benytte det scenarie, som repræsenterer den længst mulige behandlingens længde, mens der gennemføres følsomhedsanalyser med reducerede behandlingens længder. De inkrementelle omkostninger i følsomhedsanalyserne fremgår af den sundhedsøkonomiske afrapportering tabel 17.

Hovedanalysen repræsenterer dermed et øvre estimat for behandlingens omkostningen og dermed de inkrementelle omkostninger, mens de gennemførte følsomhedsanalyser illustrerer konsekvensen på de inkrementelle omkostninger ved en reduceret behandlingens længde. Som Medicinrådet selv beskriver i den sundhedsøkonomiske afrapportering, er formålet med følsomhedsanalyserne at undersøge usikkerhederne i analysen, og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre der er usikre.

Som vi læser Medicinrådets hovedanalyse, er det ikke vores vurdering, at man opnår en objektiv fremstilling af usikkerheden ved at benytte den mest konservative tilgang til at estimere behandlingens længden. At der i hovedanalysen ikke er tale om en objektiv fremstilling af usikkerheden underbygges af fagudvalgets vurdering, som er, at nogle patienter vil stoppe med vedligeholdelsesbehandling før PFS. Vi forudser derfor, at Medicinrådets hovedanalyse vil overestimere de inkrementelle omkostninger som følge af en overestimeret behandlingens længde for en gennemsnitspatient, hvor nogle patienter, jf. fagudvalget, vil stoppe behandling før progression.

I forhold til klinisk spørgsmål 2 accepterer vi den valgte tilgang fra Medicinrådet, hvor kun patienter som har gavn af induktionsbehandling med platinbaseret kemoterapi inkluderes i avelumab-armen. Vi gør dog opmærksom på, at de patienter som progredierer på induktionsbehandling med platinbaseret kemoterapi, vil modtage immunterapi i 2. linje, hvis deres almen tilstand tillader det. Omkostningerne til 2. linjebehandling er ikke inkluderet for klinisk spørgsmål 2, hvilket er en konservativ tilgang for avelumab vedligeholdelsesbehandling.

Vi ser frem til Medicinrådets endelige beslutning om ibrugtagning af avelumab som vedligeholdelsesbehandling til urotelialkræft i juni 2021.

På vegne af Pfizer/Merck-alliancen.

Daniel Sloth Hauberg  
Market Access Manager, Pfizer

Julie Wright-Mill  
Head of Market Access, Merck

Mads Hjortsø  
Sr. Medical Advisor, Pfizer

Pernille Nørremark  
Medical Advisor, Merck

**Fra:** [Dorte Glintborg](#)  
**Til:** [Hauberg, Daniel Sloth](#)  
**Cc:** [Camilla Nybo Holmberg](#); [Hans Christian Cederberg Helms](#)  
**Emne:** Re: Vurderingsrapporten og sundhedsøkonomisk model for avelumab er godkendt  
**Dato:** 2. juni 2021 19:18:56  
**Vedhæftede filer:** [image001.png](#)  
[image002.png](#)

---

Kære Daniel

Tak for jeres høringssvar

Vi noterer, at I accepterer både den kliniske merværdi og de valgte antagelser i den sundhedsøkonomiske afrapportering.

Mvh Dorte

Hent [Outlook til iOS](#)

---

**Fra:** Hauberg, Daniel Sloth <DanielSloth.Hauberg@pfizer.com>  
**Sendt:** Wednesday, June 2, 2021 8:24:22 AM  
**Til:** Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>  
**Cc:** Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Hans Christian Cederberg Helms <HCE@medicinraadet.dk>  
**Emne:** RE: Vurderingsrapporten og sundhedsøkonomisk model for avelumab er godkendt

Kære Dorte

Hermed alliancens høringssvar for Bavencio UC. Som jeg allerede har delt med dig, accepterer vi både den kliniske merværdi og de valgte antagelser i jeres sundhedsøkonomiske afrapportering. Jeg vil gerne endnu en gang benytte lejligheden til at takke hele projektgruppen for et rigtigt godt samarbejde gennem hele processen, og vi glæder os, sikkert alle sammen, til at modtage Medicinrådets anbefaling den 23. juni.

Skulle det tilsendte give anledning til nogle kommentarer eller spørgsmål, står jeg naturligvis til rådighed.

Mange hilsner  
Daniel

**Pfizer Danmark**  
**Daniel Sloth Hauberg**  
Market Access Manager

Telefon +45 4420 1100 - Mobil +45 2670 9423  
E-mail: [danielsloth.hauberg@pfizer.com](mailto:danielsloth.hauberg@pfizer.com) / [www.pfizer.dk](http://www.pfizer.dk)  
Pfizer ApS - Lautrupvang 8 - DK-2750 Ballerup, Denmark

*Unless expressly stated otherwise, this message is confidential and may be privileged. It is intended for the addressee(s) only. Access to this e-mail by anyone else is unauthorised. If you are not an addressee, any disclosure or copying of the contents of this e-mail or any action taken (or not taken) in reliance on it is unauthorised and may be unlawful. If you are not an addressee, please inform the sender immediately and then delete this e-mail and any attachment without retaining copies or disclosing the contents thereof to any other person. Thank you.*



---

**From:** Dorte Glintborg <DGL@medicinraadet.dk>  
**Sent:** 26. maj 2021 20:45  
**To:** Hauberg, Daniel Sloth <DanielSloth.Hauberg@pfizer.com>  
**Cc:** Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Hans Christian Cederberg Helms <HCE@medicinraadet.dk>  
**Subject:** [EXTERNAL] Vurderingsrapporten og sundhedsøkonomisk model for avelumab er godkendt

Kære Daniel

Medicinrådet har i dag godkendt fagudvalgets udkast til vurderingsrapport for avelumab, samt en justering i den sundhedsøkonomiske model.

Der lavet følgende ændringer i den sundhedsøkonomiske afrapportering: Behandlingsvarigheden for avelumab er ændret til 9,1 måneder i Medicinrådets hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2. Derudover er der tilføjet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for avelumab og atezolizumab er ens, , således at behandlingsvarigheden for atezolizumab øges fra 7,6 måneder til 9,1 måneder, svarende til behandlingsvarigheden for avelumab.

Vi ser frem til at modtage jeres høringsvar. Alternativt en besked såfremt I ikke har indvendinger.

Med venlig hilsen

**Dorte Glintborg**

Sundhedsvidenskabelig chefkonsulent

Cand.pharm

+45 20 85 73 49

[dgl@medicinraadet.dk](mailto:dgl@medicinraadet.dk)

**Medicinrådet**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



[Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.



# 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

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Urotelialkræft.....	6
3.2	Avelumab .....	7
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>9</b>
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
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>28</b>
<b>7.</b>	<b>Fagudvalgets konklusion.....</b>	<b>29</b>
<b>8.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>30</b>
<b>9.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>31</b>
<b>10.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>33</b>
<b>11.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>35</b>
<b>12.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>36</b>
	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

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

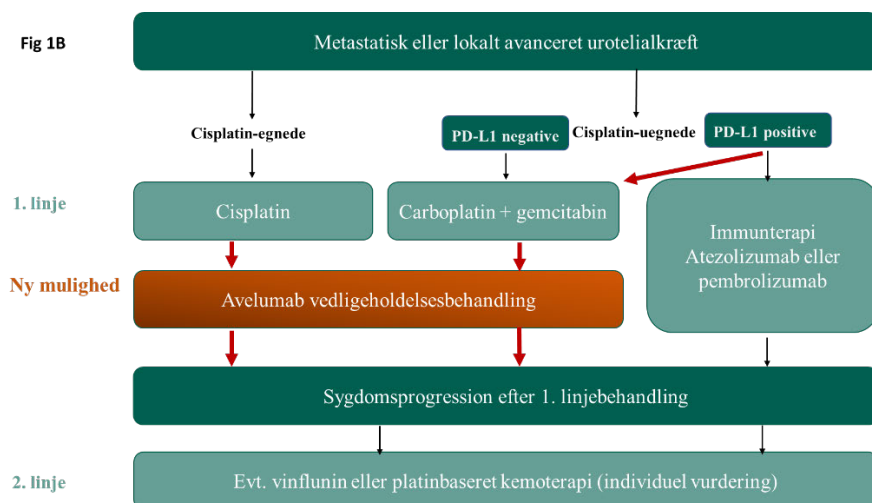
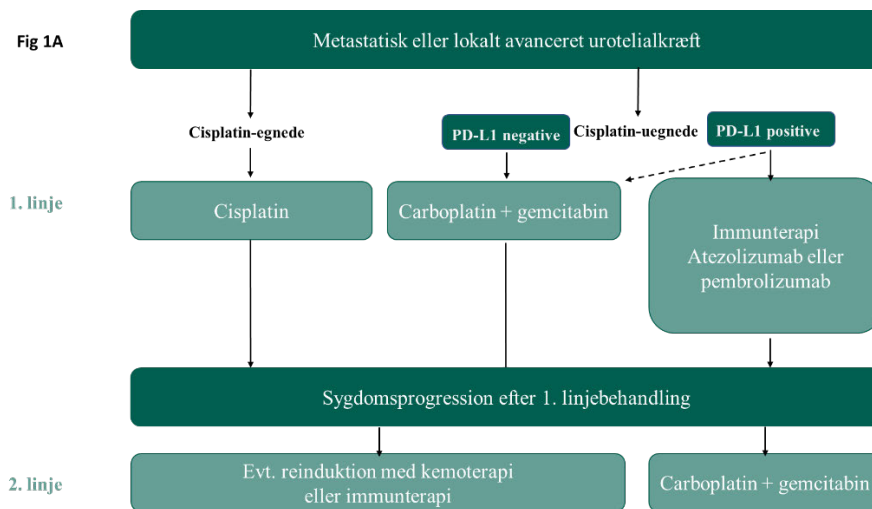
Cisplatin-uegnede patienter med negativ PD-L1-ekspression behandles med en kombination af carboplatin og gemcitabin [2]. Cisplatin-uegnede patienter med en positiv PD-L1-ekspression i tumoren kan som standardbehandling i stedet blive tilbudt behandling i 1. linje med atezolizumab (PD-L1  $\geq$  5 %) [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.**

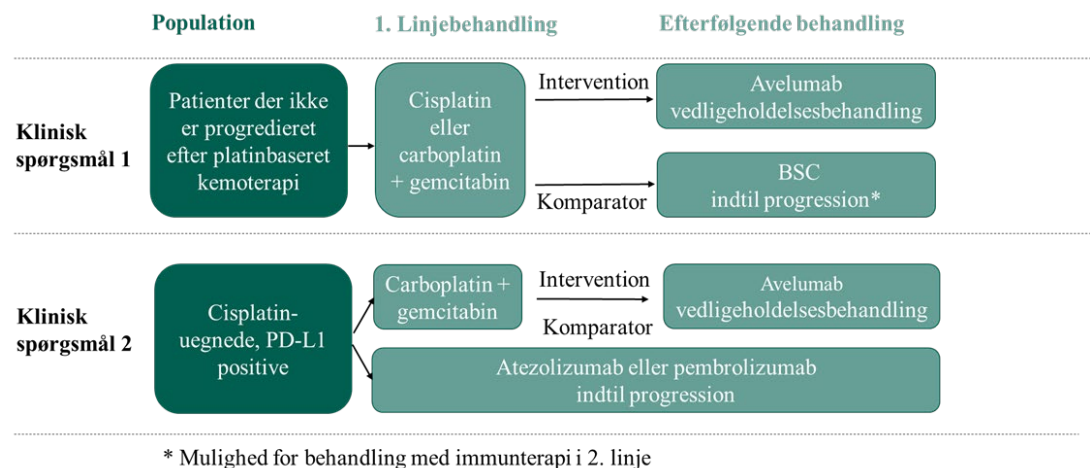


## 4. Metode

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.



**Table 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
<b>Konklusion</b>							
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Moderat					
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		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 punkttestimatet 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 (%)
<b>≥ grad 3</b>		
- Alle	163 (47,4)	87 (25,2)
- Behandlingsrelaterede	57 (16,6)	0
- Immunrelaterede	24 (7)	Ikke angivet
<b>Grad 5</b>	4 (1,2)	1 (0,3)
<b>Hændelser, der medfører behandlingsophør</b>	41 (11,9)	0
<b>Behandlingsrelaterede hændelser, der medfører ophør</b>	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  $\geq 2$ , 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 overlevelseshdata 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	NCT02951767	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 data<sup>1</sup>.

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

<sup>1</sup> [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 %)	44 (52 %)
	1		42 (51 %)	34 (40 %)
	2		8 (9 %)	7 (8 %)
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.

Medicinrådet 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.

Medicinrådet 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.



**Tabel 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	
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>	Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at avelumab vedligeholdelsesbehandling efter 1. linje kemoterapi ikke har bedre eller dårligere effekt end 1. linjebehandling med atezolizumab.
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>	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
<b>≥ grad 3</b>		
- Alle	163 (47,4)	148 (42)
- Behandlingsrelaterede	57 (16,6)	54 (15)
- Immunrelaterede	24 (7)	29 (8)
<b>Grad 5</b>	4 (1,2)	28 (8) (TEAE) 3 (1) (TRAE)
<b>Hændelser, der medfører behandlingsophør</b>	41 (11,9)	22 (6)
<b>Behandlingsrelaterede hændelser, der medfører ophør</b>	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](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](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](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](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 Trepiaakas <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](mailto: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	<b>Forbehold</b>	Metode til randomisering fremgår ikke af artiklen, men er formentlig i orden.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>  (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	<b>Lav</b>	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	<b>Lav</b>  (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	<b>Lav</b>	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 blindede 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 faktisk modtagne behandling.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Høj	Hverken patienter eller personale var blindede, ift. om de modtog atezolizumab monoterapi, hvorimod patienterne var blindede, 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias.

<sup>b</sup> Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.

# Ansøgning om vurdering af avelumab som vedligeholdelsesbehandling i urothelial karcinom

## Indholdsfortegnelse

1	Basisinformation.....	3
2	Forkortelser .....	5
3	Resumé .....	6
	Kommentar vedrørende klinisk spørgsmål 2.....	6
4	Litteratursøgning .....	8
4.1	Relevante studier.....	8
4.2	Studiekarakteristika.....	10
	JAVELIN BLADDER 100.....	10
	IMvigor210 kohorte 1.....	12
	IMvigor130 .....	12
5	Kliniske spørgsmål .....	13
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	13
	Præsentation af relevante studier.....	13
	Resultater .....	13
	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	16
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	17
	Præsentation af relevante studier.....	17
	Resultater per studie .....	18
	Komparative analyser .....	19
	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	20
6	References .....	21
7	Appendix.....	24

7.1	Litteratursøgning .....	24
7.2	Studiekarakteristika for inkluderede studier.....	27
7.3	Resultater per studie – klinisk spørgsmål 1 .....	40
7.4	Resultater per studie – klinisk spørgsmål 2.....	42
7.5	Resultater per PICO, klinisk spørgsmål 2 .....	45
7.6	PD-L1 i blærekraft.....	47
	PD-L1 assays, analysemetoder og inter-assay konkordans.....	47
	PD-L1 udtryk er dynamisk.....	47
	PD-L1 er i højere grad prognostisk end prædiktiv.....	48
	PD-L1 i JB100 .....	50
	Konklusion vedrørende PD-L1 som biomarkør.....	53
7.7	Rationale for fast dosering af avelumab .....	54

## General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment 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 literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish 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](http://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?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide (version 2.0)* 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 Basisinformation

Table 1 Contact information

Name	Daniel Sloth Hauberg
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	(+45) 2670 9423
E-mail	Danielsloth.hauberg@pfizer.com
Name	Mads Hjortsø
Title	Sr. Medical Advisor
Area of responsibility	Medical affairs, Oncology
Phone	(+45) 2868 1350
E-mail	Mads.hjortso@pfizer.com
Name	Bjørn Magnus Bjørnstad
Title	Head of Market Access
Area of responsibility	Market Access
Phone	
E-mail	bjornmagnus.bjornstad@merckgroup.com
Name	Pernille Nørremark
Title	Medical Specialist
Area of responsibility	Medical affairs, oncology
Phone	(+45) 4046 4604
E-mail	Pernille.norremark@merckgroup.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Bavencio®
Generic name	Avelumab
Marketing authorization holder in Denmark	Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam The Netherlands
ATC code	L01XC31
Pharmacotherapeutic group	Avelumab is administered as intravenous (IV) infusion over 60 minutes every 2 Weeks.
Active substance(s)	avelumab
Pharmaceutical form(s)	Concentrate for infusion
Mechanism of action	Avelumab is a human monoclonal IgG1 antibody directed against the immunomodulatory cell surface ligand protein PD-L1
Dosage regimen	The recommended dose of Avelumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) is 800 mg administered as intravenous (IV) infusion over 60 minutes every 2 weeks.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Avelumab as monotherapy is indicated for the maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum-containing chemotherapy. Needs confirmation
Other approved therapeutic indications	Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). Bavencio in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).
Will dispensing be restricted to hospitals?	yes
Combination therapy and/or co-medication	Patients have to be premedicated with an antihistamine and with paracetamol prior to the first 4 infusions of Bavencio. If the fourth infusion is completed without an infusion-related reaction, premedication for subsequent doses should be administered at the discretion of the physician.
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	20 mg/ml, 10 ml konc.t.inf.væsk.opl.
Orphan drug designation	Avelumab does not have an EMA orphan drug designation.

## 2 Forkortelser

1L	Første linje
2L	Anden linje
ASCO	American Society for Clinical Oncology
BSC	Best Supportive Care
CaG	Carboplatin+Gemcitabine
ECOG PS	European Cooperative Group Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society Medical Oncology
GC	Gemcitabine+Cisplatin
GC-sc	Gemcitabine+Cisplatin split course
HR	Hazard Ratio
JB100	JAVELIN bladder 100
ITT	Intention-to-treat
IV	intravenøst
OS	Overall Survival, samlet overlevelse
PD-(L)1	Programmed Death (Ligand) 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
Q2W	hver anden uge
RWE	Real World Evidence
UC	Urothelialt karcinom

### 3 Resumé

Avelumab er godkendt af Europakommissionen som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med urotheliale karcinomer (UC), som ikke er progredieret på førstelinje (1L) platinholdig kemoterapi. Med baggrund i data fra fase 3 studiet JAVELIN Bladder 100 (JB100) (1) dokumenterer denne ansøgning den kliniske merværdi af avelumab sammenlignet med dansk klinisk praksis.

#### *Konklusionen for klinisk spørgsmål 1*

I forhold til klinisk spørgsmål 1 er det vores vurdering, at studiets design og patientpopulation passer med dansk klinisk praksis og de afledte konsekvenser af studiets resultater kan derfor umiddelbart implementeres i klinisk praksis.

Klinisk spørgsmål 1: avelumab som vedligeholdelsesbehandling bidrager med **moderat klinisk merværdi** sammenlignet med best supportive care (BSC) alene i en population af patienter med lokalavanceret eller metastatisk blærekræft, som ikke er progredieret på 1L platinbaseret kemoterapi. Dette sker på baggrund af en signifikant forøgelse af det kritiske effektmål overlevelse (OS) og det vigtige effektmål progressionsfri overlevelse (PFS). Der er ingen øget klinisk merværdi i effektmålene bivirkninger af grad 3-4 samt livskvalitet sammenlignet med (BSC).

#### *Kommentar vedrørende klinisk spørgsmål 2*

Der foreligger ikke head-to-head data hvor avelumab som vedligeholdelsesbehandling sammenlignes med komparator. Derudover er datagrundlaget i de to studier, der ligger til grund for anbefalingerne af de to immunterapier, der er behandlingsmuligheder i dag, ikke særlig solidt. Både atezolizumab og pembrolizumab er godkendt på baggrund af single-arm fase 2 studier og har relativt få patienter i den Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) positive population. En nyligt præsenteret eksploratorisk subgruppeanalyse med relativt få patienter fra det bekræftende fase 3 studie med atezolizumab IMvigor130, understøtter dog brugen af atezolizumab over kemoterapi med carboplatin-gemcitabine (CaG) alene i cis-unfit PD-L1+ patientgruppen (2). Men det tilsvarende fase 3 studie for pembrolizumab monoterapi (Keynote 361) har ikke kunnet vise gevinst i hverken OS eller PFS i nogen subgrupper (3), hvilket forvirrer billedet af immunterapi som monoterapi i blærekræft.

I forhold til dansk klinisk praksis er klinisk spørgsmål 2 desuden baseret på en selektion af patienterne på baggrund af udtryk af PD-L1 status. Som det vil fremgå af denne ansøgning og særligt afsnit 7.6 omkring PD-L1 i blærekræft, mener Pfizer Merck alliancen på baggrund af den tilgængelige evidens, at der ikke er grundlag for at bruge PD-L1 som biomarkør i blærekræft. Dertil er markøren for usikker som prædikator for effekt af behandlingen. Som det vil fremgå af diskussionen i afsnit 7.6 er PD-L1 formentlig i højere grad en prognostisk markør og den prædiktive værdi er lav. Dette er også vurderingen blandt de kliniske eksperter i Danmark, vi har talt med.

Vi ser det imidlertid ikke som en mulighed at lade PD-L1 analysen udgå af dansk klinisk praksis, da både atezolizumab og pembrolizumab er godkendt af de europæiske lægemiddelmyndigheder og anbefalet i Danmark af Medicinrådet til 1L blærekræft på baggrund af denne markør. Omvendt finder vi det heller ikke rimeligt, at en så usikker markør som PD-L1 i kombination med et noget sparsomt datagrundlag for komparator skal danne grundlag for anbefalingen af en ny behandlingsmulighed. En vis pragmatisk tilgang må derfor anvendes i denne ansøgning og efterfølgende i dansk klinisk praksis: **Vi anbefaler derfor at lade klinisk spørgsmål 2 udgå** og udelukkende lade vurderingen af klinisk merværdi hvile på klinisk spørgsmål 1.

### *Konklusion for klinisk spørgsmål 2*

Det er ikke vores opfattelse, at det på det eksisterende datagrundlag er muligt at lave en ordentlig statistisk sammenligning, hvorfor en sammenligning må være narrativ af natur. Vi vurderer imidlertid, at avelumab som vedligeholdelsesbehandling bidrager med **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med immunterapi med atezolizumab eller pembrolizumab i en population af patienter, der ikke tåler cisplatin-baseret kemoterapi og er positive for PD-L1. Dette vurderes primært på baggrund af en markant forøget overlevelse for patienter i avelumab vedligeholdelsesbehandling narrativt sammenlignet med atezolizumab.

### *Pfizer/Merck Alliancens konklusion:*

Vi mener, at data i denne ansøgning dokumenterer klinisk merværdi af avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi, hvilket indebærer følgende:

- At avelumab tilbydes som standardbehandling til alle patienter med lokalavanceret eller metastatisk blærekræft, som ikke er progredieret på 1L platinbaseret kemoterapi og som ikke har kontraindikationer til immunterapi.
- At patienter, svarende til populationen relateret til klinisk spørgsmål 2, kan tilbydes immunterapi som monoterapi, hvis de vurderes ikke at tåle kemoterapi eller andre forhold taler for at de ikke tilbydes kemoterapi efterfulgt af immunterapi med avelumab som vedligeholdelsesbehandling.

Det mener vi med baggrund i to faktorer

- Den narrative sammenligning mellem avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi og atezolizumab monoterapi indikerer en væsentlig overlevelsesgevinst ved kemoterapi og vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Denne ses selv uden at medregne den tid, patienterne er på kemoterapi
- Antallet af patienter, der kan forventes at have gavn af behandlingerne. Denne patientgruppe er forholdsvis skrøbelig og mange patienter vil ikke kunne modtage efterfølgende behandlingslinjer efter progression på 1L-behandling. Der er derfor et rationale i at vælge det regime, der giver flest patienter umiddelbar sygdomskontrol og så sætte ind med længerevarende vedligeholdelsesbehandling. Andelen af patienter, der opnåede sygdomskontrol på atezolizumab var 48% i IMvigor130 (4) og 30% i IMvigor210 kohorte 1 (5). Dette skal sammenlignes med 79% af patienterne i kontrolarmen (platinbaseret kemoterapi) i IMvigor130, som således ville kunne tilbydes immunterapi med avelumab som vedligeholdelsesbehandling. Ydermere tyder data fra IMvigor130 på, at den patientgruppe, der responderer på immunterapi er indeholdt i den gruppe, der responderer på kemoterapi. Således var responsraten for kombinationsbehandling (atezolizumab i kombination med kemoterapi) i dette studie kun marginalt højere end for kemoterapi alene, men væsentlig højere end for immunterapi alene. Data tyder altså på, at man ikke vil lade nogen patienter i stikken ved at vælge kemoterapi og vedligeholdelsesbehandling.

## 4 Litteratursøgning

Vedr. Klinisk spørgsmål 1 er der gennemført et head-to-head studie med de efterspurgte populationer og behandlinger (JB100, (1)). Der er derfor, i overensstemmelse med protokollen for denne ansøgning, ikke udført en litteratursøgning til dette spørgsmål. Udover primærpublikationen er to relevante abstracts fra samme studie blevet præsenteret på ESMO 2020 (6) (7). Disse er også medtaget i listen herunder.

Vedr. Klinisk spørgsmål 2 har to videnskabelige medarbejdere hos hhv. Pfizer og Merck udført litteratursøgningen mellem 6. og 11. januar 2021 efter Medicinrådets anbefalinger (se appendix for søgestreng, PRISMA-flow mv.). Der var enkelte mindre uoverensstemmelser i de to resultatsæt som blev løst ved konsensus. Enkelte yderligere referencer udgående fra de oprindelige studier blev tilføjet. For den valgte komparator Atezolizumab er der publiceret 1L data i to studier: fase 2 studiet IMvigor210 kohorte 1 (5) samt fase 3 studiet IMvigor130 (4). Sidstnævnte har ved en nylig kongres rapporteret data for subgruppen af Cis-unfit PD-L1 positive patientpopulation, der er relevant i forbindelse med klinisk spørgsmål 2 (2).

### 4.1 Relevante studier

De relevante studier, der har leveret data til denne ansøgning, er listet i tabellen herunder.

**Table 3**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma, T. Powles, NEJM, 2020 (1)	JAVELIN Bladder 100 (JB100)	NCT02603432	April 25, 2016, October 21, 2019 (primary completion date), June 3, 2022 (expected completion date)	1+2
Patient-reported outcomes from JAVELIN Bladder 100: avelumab first-line maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma, T Powles et al, ESMO 2020 (7)	Subgruppe af ovenstående			
Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100 Grivas et al, ESMO 2020 (6)	Subgruppe af ovenstående			
Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al, for the IMvigor210 Study	IMvigor210 cohort 1	NCT02951767	May 31, 2014, May 31, 2015 (primary completion date), February 26, 2021	2

Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; published online Dec 7 (5)			(Estimated completion date)	
Galsky et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicenter, randomized, placebo-controlled phase 3 trial Lancet 2020: 395: 1547-57 (4)	IMvigor130	NCT02807636	Actual Study Start Date: June 30, 2016 Estimated Primary Completion Date: September 25, 2021 Estimated Study Completion Date: September 25, 2021	Originalartikel ikke direkte relevant, men subgruppen udgående herfra er relevant for klinisk spørgsmål 2
Galsky 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 39, 2021 (suppl 6; abstr 434) (2)	Subgruppe af ovenstående.			
*when multiple clinical questions are defined in the protocol				

## 4.2 Studiekarakteristika

Studiekarakteristika er præsenteret i tabeller A2

### JAVELIN BLADDER 100

JB100 er et åbent fase III studie, hvor 700 patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC, som ikke havde progredieret på førstelinje platinholdig kemoterapi, blev randomiseret 1:1 til at modtage avelumab 10 mg/kg IV hver anden uge (Q2W) plus BSC eller BSC indtil progression eller uacceptabel toksisitet. Crossover var ikke tilladt som en del af studiet, men som det fremgår af afsnit 4.2 har en del patienter i BSC-armen efterfølgende modtaget immunterapi (anti-PD-(L)1) uden for protokol.

Primært endepunkt var forbedring i OS.

Studiet rapporterer på alle relevante effektmål i forhold til klinisk spørgsmål 1 og 2.

Data vedrørende overlevelse og progressionfri overlevelse er rapporteret på ITT populationen. Data vedrørende bivirkninger er rapporteret som "All Subjects as Treated" population.

Studiet rapporterede første gang ved American Society for Clinical Oncology (ASCO) 2020, da en interimanalyse viste at OS havde krydset grænsen for statistisk signifikant effekt og studiet kunne konkluderes at være positivt. Siden er der præsenteret subgruppeanalyser og data på livskvalitet ved European Society of Medical Oncology (ESMO) 2020 og studiet er publiceret i New England Journal of Medicine (1).

### Efterfølgende behandling i JB100

Som nævnt var cross-over ikke en del af studiet, og patienter i BSC-armen kunne således ikke modtage immunterapi i form af avelumab som en del af protokollen. Men immunterapi i form af anti-PD-1 eller anti-PD-L1 antistoffer har været godkendt som 2L behandling i flere lande, hvori JB100 er kørt. Således har en del patienter i begge arme haft mulighed for at få tilbudt immunterapi uden for protokol. Som det fremgår af nedenstående skema har en del patienter i BSC-armen fået dette tilbud og benyttet sig af det.

Tabel 4 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, %	42,3	61,7	70,4	75,3
Andel, der har modtaget PD-1/PD-L1 inhibitor, %	6,3	43,7	9,0	52,9

En relativ stor del af patienterne i BSC-armen har modtaget immunterapi, hvilket med baggrund i data fra de studier, der ligger til grund for godkendelserne (8) (9), må forventes at have bidraget til overlevelsen i BSC-armen, men også givet bivirkninger svarende til hvad der er rapporteret i studierne. Disse bivirkninger på efterfølgende behandlinger er ikke rapporteret som en del af JB100.

### Patientpopulationen i JB100 svarer til danske patienter

Et nyligt publiceret retrospektivt studie har undersøgt den systemiske behandling af blærekræftpatienter i Danmark i perioden 2010-2016 (10). JB100 er et globalt studie, men 60% af de indrullerede patienter kom



fra Europa. Vigtige baseline karakteristika er angivet herunder for JB100 stratificeret efter valg af kemoterapi og sammenlignet med tilsvarende population i det danske retrospektive studie.

Tabel 5	JB100 - GC (6)		DK RWE (10)		JB100 - CaG (6)		DK RWE (10)
	Ave + BSC	BSC	GC	GC-sc	Ave + BSC	BSC	CaG
N	183	206	440	84	147	122	201
Alder, median	66	67	67	68	71	74	72
ECOG PS=0/1, %	68/32	66/34	46,6/29,3	41,7/40,5	51/49	53/44	15,9/44,8
UC histology, %	100	100	94,1	94,0	100	100	96,5

Det er vores vurdering ud fra de få baseline karakteristika, hvor begge studier rapporterer data i sammenligneligt format, at patientpopulationerne er sammenlignelige mht. alder, køn og histologi, omend der i den danske kliniske virkelighed er flere patienter i relativ dårlig performancestatus. Dette er ikke uventet, givet at kliniske afprøvninger sædvanligvis har en række in- og eksklusionskriterier, der begrænser patientpopulationen. Således var det også et krav i JB100 at patienterne skulle have ECOG PS 0-1. Men det kan konkluderes, at patientpopulationen i JB100 udgør en væsentlig del af den danske population. I det danske retrospektive studie fremgår det desuden, at 38,0% og 36,9% af patienter behandlet med hhv. Gemcitabine+Cisplatin (GC) og Gemcitabine+Cisplatin split course (GC-sc) har modtaget efterfølgende behandling, mens 24,4% af patienterne, der modtog Carboplatin+Gemcitabine (CaG) i første linje, har modtaget 2L behandling (10), hvilket understreger, at patienter med avanceret blærekræft i mange tilfælde er skrøbelige og der er et rationale i at tilbyde vedligeholdelsesbehandling så progression undgås. Alt i alt vurderer vi, at patientpopulationen og behandlingspraksis i forbindelse med og omkring JB100 er sammenligneligt med dansk klinisk praksis. Studiets resultater kan således umiddelbart overføres til danske forhold.

#### *Subgruppe relevant for klinisk spørgsmål 2*

Fagudvalget har i klinisk spørgsmål 2 bedt om data på patientpopulationen af patienter, som ikke tåler cisplatin, og som er positive for PD-L1. Det skal her bemærkes at denne population er forholdsvis lille og endepunkter for denne population ikke var prædefinerede i den statistiske plan for JB100. Konfidensintervaller baseret på denne population bliver derfor tilsvarende brede og på trods af forbedrede punkttestimater for Hazard Ratio (HR) i forhold til Intention-to-treat (ITT)-populationen, vil det være svært at vise en statistisk signifikant klinisk merværdi.

Data for denne subpopulation forventes publiceret inden for den nærmeste fremtid og betragtes indtil da som konfidentiel af Pfizer/Merck alliancen og bedes behandlet som sådan jvf. Medicinrådes regler for konfidentiel data. Data og tekst, der indeholder konfidentiel eller afledt information er markeret med gult og skal overstreges inden offentliggørelse af denne ansøgning.



## 5 Kliniske spørgsmål

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### Præsentation af relevante studier

JB100 er et randomiseret fase 3 studie, der undersøger om avelumab som vedligeholdelsesbehandling og best supportiv care er bedre end best supportive care alene for patienter med avanceret blærekræft, som ikke er progredieret på platinbaseret kemoterapi.

Dette studie er derfor tilstrækkeligt til at besvare klinisk spørgsmål 1

#### Resultater

Resultater fra JB100 er gengivet i afsnit 7.3

##### *Overlevelse*

Der blev i JB100 målt på overlevelse fra randomisering efter kemoterapi til død. I forhold til publikationen (1), har EMA bedt om overlevelsedata fra et senere cut-point. Disse data er tilgængelige i EPAR'en (11). Data herfra er i overensstemmelse med det datasæt, der blev præsenteret i publikationen og ændrer ikke ved konklusionerne og kategoriseringen af klinisk merværdi. Jvf Medicinrådets princip om at bruge data med længst mulig opfølgning bruger vi i denne ansøgning overlevelsedata fra European Public Assessment Report (EPAR)'en. I Avelumab-armen blev der observeret en median overlevelse på 22,1 måneder, mens den i BSC armen var 14,6 måneder. Vedligeholdelsesbehandling med avelumab leverer altså en 7,5 måneders gevinst på median overlevelse, hvilket overstiger mindste kliniske relevante forskel på 3 måneder defineret af fagudvalget. 12 måneder efter randomisering var 71,9% af patienterne i avelumabarmen i live, mens det samme var tilfældet for 57,7% af patienterne randomiseret til BSC alene. Dette betyder en overlevelsesgevinst efter 12 måneder på 14,2%-point, hvilket også overskrider mindste kliniske relevante forskel på 10%-point (1).

Hazard-ratio i JB100 blev for ITT-populationen udregnet til 0,70 (0,56; 0,86), hvilket jvf. Medicinrådets metode resulterer i en moderat klinisk merværdi.

##### *Progressionsfri overlevelse*

Progression blev målt ved RECIST 1.1 ved independent radiologic review og tiden fra randomisering og død. I JB100 blev der i avelumabarmen observeret median PFS på 3,7 måneder, mens der i BSC-armen blev målt 2,0 måneder. Forskellen på 1,7 måneder overskrider ikke mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder. Ved 12 måneder var 30% i live og progressionsfri i avelumab-armen, mens det samme var tilfældet for 13%

af patienterne i BSC-armen. Forskellen på 17%-point overskrider den mindste klinisk relevante forskel på 10%-point. (1)

HR blev beregnet til 0,62 (0,52;0,75) og tangerer derfor stor klinisk merværdi. Per definition skal øverste grænse dog være lavere end 0,75, så konklusionen vil være moderat klinisk merværdi for PFS.

#### *Grad 3-4 uønskede hændelser*

Uønskede hændelser er i JB100 registreret ved Common Terminology Criteria vers. 4.03. Der blev blandt patienter i avelumab+BSC-armen registreret at 47,4% af patienterne oplevede mindst en uønsket hændelse af grad 3-4 uafhængig af årsag. I BSC-armen blev der observeret en hyppighed på 25,2% (1). Dette overskrider umiddelbart den mindste klinisk relevant forskel på 10%-point og indikerer negativ klinisk merværdi.

I JB100 blev avelumab vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med observation. Der var altså ikke tale om placebo-behandling i kontrolarmen. Patienterne i avelumab-armen vil således have flere besøg på hospitalet og flere interventioner sammenlignet med BSC-armen. Det er således forventeligt at der vil blive observeret flere bivirkninger i den aktive arm. Effektmålet dækker alle uønskede hændelser uanset årsag, således både behandlings- og sygdomsrelaterede bivirkninger. Her er det værd at bemærke at uønskede hændelser, der førte til død, blev observeret for 7% af patienterne i BSC-armen, mens det kun var tilfældet for 1,2% af patienterne i avelumab-armen. Af disse var kun et enkelt dødsfald (0,3%) relateret til behandlingen. (1)

De hyppigste uønskede hændelser registreret i JB100 er gengivet i skemaet på næste side

Tabel 7 Preferred Term	Avelumab + BSC (N=344)		BSC (N=345)	
	All Grades (n %)	Grade ≥ 3 (n %)	All Grades (n %)	Grade ≥ 3 (n %)
Subjects with events	337 (98.0)	163 (47.4)	268 (77.7)	87 (25.2)
Fatigue	61 (17.7)	6 (1.7)	24 (7.0)	2 (0.6)
Pruritus	59 (17.2)	1 (0.3)	6 (1.7)	0
Urinary tract infection	59 (17.2)	15 (4.4)	36 (10.4)	9 (2.6)
Diarrhoea	57 (16.6)	2 (0.6)	17 (4.9)	1 (0.3)
Arthralgia	56 (16.3)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
Asthenia	56 (16.3)	0	19 (5.5)	4 (1.2)
Constipation	56 (16.3)	2 (0.6)	31 (9.0)	0
Back pain	55 (16.0)	4 (1.2)	34 (9.9)	8 (2.3)
Nausea	54 (15.7)	1 (0.3)	22 (6.4)	2 (0.6)
Pyrexia	51 (14.8)	1 (0.3)	12 (3.5)	0
Decreased appetite	47 (13.7)	1 (0.3)	23 (6.7)	2 (0.6)
Cough	44 (12.8)	1 (0.3)	16 (4.6)	0
Vomiting	43 (12.5)	4 (1.2)	12 (3.5)	2 (0.6)
Hypothyroidism	40 (11.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Rash	40 (11.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0
Anaemia	39 (11.3)	13 (3.8)	23 (6.7)	10 (2.9)
Haematuria	36 (10.5)	6 (1.7)	37 (10.7)	5 (1.4)
Infusion related reaction	35 (10.2)	3 (0.9)	0	0

Som det fremgår af tabellen er en stor del af disse uønskede hændelser forholdsvis almindelige i denne patientgruppe. Vi har konsulteret kliniske eksperter i Danmark, og det er vores klare opfattelse at denne bivirkningsprofil er håndterbar i klinikken og ikke forventes at udgøre en unødigt stor risiko for patientgruppen.

Behandlingsrelaterede bivirkninger er ikke defineret som et effektmål i protokollen. Dog finder vi det vigtigt at nævne at bivirkningsprofilen for avelumab vedligeholdelsesbehandling er konsistent med andre immunterapier (1) (5) (8), der bruges i Danmark til behandling af blærekræft.

Som nævnt i afsnit 4.2 har størstedelen af de patienter, der progredierede i BSC-armen og kun en mindre del af patienter i avelumab-armen, modtaget immunterapi efter progression i studiet, hvilket vil have bidraget til effektmålet OS, men ikke til bivirkninger opsamlet i studiet. Det er altså i høj grad, som fagudvalget pointerer i protokollen, et spørgsmål om hvorvidt patienten oplever de uønskede hændelser nu eller senere. Alt i alt mener vi, at disse forhold gør at den endelige kategorisering af effektmålet uønskede hændelser af grad 3-4 bliver ingen klinisk merværdi.

### Livskvalitet

Livskvalitet blev i JB100 målt ved EQ5D-5L, og er rapporteret ved ESMO 2020. Utility points blev udregnet baseret på UK vægtning resulterende i en forskel mellem de to arme på 0,01 utility-point. Der blev således ikke observeret nogen signifikant eller klinisk relevant forskel mellem Avelumab-BSC-armen og BSC-armen i JB100 (7). Den mindste klinisk relevante forskel er således ikke nået og avelumab kan ikke konkluderes at bidrage med merværdi i form af sundhedsrelateret livskvalitet i denne patientpopulation.

### Konklusion klinisk spørgsmål 1

Data i JB100 svarer på alle relevante spørgsmål i forbindelse med klinisk spørgsmål 1. Ydermere ses den patientpopulation, der undersøges i studiet også i dansk klinisk praksis og konklusionen på klinisk spørgsmål 1 kan derfor implementeres umiddelbart. I skemaet herunder har vi opsummeret den kliniske merværdi i de respektive effektmål.

Tabel 8	Absolut forskel	MKRF nået?	Relativ forskel	Merværdikategorisering
OS	7,5 måneder median	Ja	HR=0,70 (0,56;0,86)	Moderat
PFS	17%-point ved 12 måneder	Ja	HR=0,62 (0,52;0,75)	Moderat
Grad 3-4 AE	22,2%-point	Ja	RR=1,88 (1,52;2,33)	Ingen
Livskvalitet	0,01	nej	-	ingen
Samlet				Moderat

Samlet set mener Pfizer/Merck alliancen, at avelumab bidrager med moderat klinisk merværdi i klinisk spørgsmål 1.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget har i klinisk spørgsmål 2 defineret interventionen som ”Avelumab vedligeholdelsesbehandling” hvilket ikke inkluderer den tid patienterne har været på kemoterapi. Denne tid fremgår dog af skitseringen af det kliniske spørgsmål s. 7. i protokollen. Denne tid er dog relevant i forhold til alle effektmål, da avelumabbehandling kun bliver relevant efter patienterne har gennemført 4-6 cykler af platinbaseret kemoterapi efterfulgt af et behandlingsfrit interval på 4-10 uger, ialt gennemsnitligt 21 uger i JB100. I publikationen er alle effektmål dog opgjort efter randomisering og indeholder således ikke tiden på kemoterapi. Vi har i rapporteringen af data i denne ansøgning ikke medregnet tiden på kemoterapi, men angivet den hver gang data diskuteres, så den kan inddrages efter behov.

Det skal også nævnes, at en del patienter ikke har effekt af førstelinjebehandling. Fagudvalget vurderer i protokollen, at der vil være 75% af patienterne i behandling med kemoterapi, der opnår sygdomskontrol og således vil være kandidater til avelumab. Til sammenligning rapporterer studierne med atezolizumab om hhv. 48% i IMvigor130 (4) og 30% i IMvigor210 kohorte 1 (5), der opnåede sygdomskontrol.

Patientpopulationen, der ikke opnår sygdomskontrol, er særlig skrøbelig. En nyligt præsenteret retrospektiv real-world dataopsamling rapporterer, at patienter, der havde progression som bedste respons på kemoterapi og efterfølgende fik atezolizumab havde en median overlevelse på 3,4 måneder (0,5; 6,4) udover tiden på kemoterapi (12).

### Præsentation af relevante studier

JB100 er beskrevet i afsnit 7.2. og desuden i afsnit 5.1 om klinisk spørgsmål 1. Studiet er et randomiseret fase 3 studie og baseres på i alt 700 patienter. En subgruppe af patienterne i JB100 er relevante for klinisk spørgsmål 2, idet de er behandlet med carboplatinbaseret kemoterapi og er positive for PD-L1.

IMvigor210 er beskrevet i afsnit 4.2 og 7.2. Der var i IMvigor210 kohorte 1 32 patienter, der, udover ikke at kunne tåle cisplatin, også var positive for PD-L1. I forhold til de i protokollen definerede kritiske og vigtige effektmål, er kun OS, PFS og uønskede hændelser beskrevet i studiet og da det baseres på 32 patienter må det vurderes, at der er en stor usikkerhed omkring disse data.

Se i øvrigt diskussion om PD-L1 i blærekræft (afsnit 7.6), der i høj grad er relevant for klinisk spørgsmål 2.

IMvigor130 er beskrevet i afsnit 4.2 og 7.2. Der var i IMvigor130 93 patienter, der udover ikke at kunne tåle cisplatin, også var positive for PD-L1.

Der er ikke baseline karakteristika tilgængelige for de PD-L1 positive subgrupper i hverken IMvigor210 eller IMvigor130 og det er derfor ikke muligt at lave en vurdering af, hvorvidt patientpopulationerne i studier med hhv. Avelumab og atezolizumab er sammenlignelige. Dog kan det konkluderes, at de ikke er ens, idet JB100 kun inkluderede en selekteret population, da patienterne først skulle have modtaget 4-6 cykler platinbaseret kemoterapi og ikke have oplevet progression. Dette stiller som udgangspunkt JB100-

populationen prognostisk set bedre end IMvigor-patienterne og vil introducere en bias for både OS og PFS-effektmålene.

## Resultater per studie

Resultaterne fra de tre studier er beskrevet i afsnit 7.4

### *Overlevelse*

I JB100 blev der observeret en median overlevelse på [REDACTED] i avelumab-armen. Denne periode er regnet fra randomisering og inkluderer således ikke tiden på kemoterapi (21 uger i gennemsnit). Da behandlingsvalget for den enkelte patient er enten atezolizumab eller carboplatin+gemcitabine efterfulgt af avelumab, bør denne tid medregnes i estimatet på patienternes medianlevetid siden behandlingsstart.

Der blev i IMvigor210 observeret en median overlevelse på 12,3 måneder (6,0; NE). (5)

I IMvigor130 blev der for den relevante subgruppe observeret en median overlevelse i atezolizumabarmen på 18,6 måneder sammenlignet med 10,0 måneder for patienter i kemoterapi. (2)

Der blev i JB100 observeret en 12 måneders overlevelse på [REDACTED] efter randomisering, mens der i IMvigor210 blev rapporteret 52% (35;70). Imvigor130 har ikke rapporteret 12 måneders overlevelse.

### *Progressionsfri overlevelse*

Der blev i JB100 rapporteret en median progressionsfri overlevelse på [REDACTED] og 12 måneders PFS på [REDACTED]. Disse data inkluderer ikke de 21 uger på kemoterapi. I IMvigor210 kohorte 1 blev der rapporteret en median PFS på 2,92 måneder (13). Der er ikke er rapporteret på PFS for den relevante subgruppe IMvigor130.

### *Uønskede hændelser af grad 3-4*

Der blev i JB100 rapporteret uønskede hændelser af grad 3-4 i [REDACTED] patienter, svarende til [REDACTED].

I IMvigor 210 og IMvigor130 oplevede hhv. 54/119 patienter, svarende til 45,4% (36,4; 54,3) og 148/354 patienter svarende til 41,8% (36,7; 46,9) mindst en grad 3-4 bivirkning i IMvigor210.

### *Livskvalitet*

Som beskrevet i afsnit 5.2 er der ikke signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem avelumab og kontrolarmen målt ved EQ-5D-5L, mens IMvigor210 studiet ikke rapporterer på livskvalitet. IMvigor 130 har rapporteret livskvalitet for kombinations- og kontrolarmene, men ikke for atezolizumab monoterapi.



## Komparative analyser

IMvigor210 er et fase 2, single-arm studie og tillader således ikke hverken direkte eller inddirekte statistisk sammenligning. JB100 og IMvigor130 har en fælles komparator i platinbaseret kemoterapi, og en inddirekte sammenligning, f.eks. ved hjælp af Buchers metode burde således være mulig at udføre. På baggrund af nedenstående punkter mener vi dog, at denne sammenligning ikke er hensigtsmæssig at udføre, da der er væsentlige forskelle på de to patientpopulationer.

- JB100 inkluderede kun patienter, der allerede havde haft effekt (SD/PR/CR) af platinbaseret kemoterapi, mens IMvigor130 indrullerede behandlingsnaive patienter.
- Analysetiden er forskellig i de to studier. JB100 måler alle effektmål ved randomisering, dvs. efter tid på kemoterapi og behandlingsfrit interval, mens IMvigor130 måler fra behandlingsstart.
- Kriterier for PD-L1 positivitet er forskellige i de to studier (se afsnit 7.6 om PD-L1) og der kan således kun med begrænset sikkerhed argumenteres for at de samme patienter udvælges.
- Der er i JB100 ikke indsamlet oplysninger om hvorvidt patienterne var i stand til at modtage cisplatin eller ikke, men derimod kun om investigator havde valgt carboplatin-gemcitabine som kemoterapi for den enkelte patient. Subgruppeanalysen i IMvigor130 går på patienter, der var vurderet til ikke at tåle cisplatin, men ca. 10% af patienterne havde modtaget cisplatin-gemcitabine alligevel.

En sammenligning må derfor være narativ og resultaterne af denne kan finde i afsnit 7.5 per Medicinrådets metode. Disse resultater diskuteres herunder.

### Overlevelse

#### JB100 vs IMvigor210 kohorte 1

Umiddelbart indikerer forskellen i median overlevelse en overlevelsesgevinst ved avelumab efter platinholdig kemoterapi på [REDACTED]. 12 måneder efter start på immunterapi blev der set et forskel på [REDACTED] i overlevelse til fordel for avelumab. Disse forskelle er uden at medregne de 21 uger, patienterne var på kemoterapi og i behandlingsfrit interval.

#### JB100 vs IMvigor130

Sammenlignes de mediane overlevelsesgevinster ved immunterapi over for kemoterapi i de to studier ses [REDACTED] Vi finder denne sammenligning uhensigtsmæssig, da estimerne på kontrollerne ikke er sammenlignelige: Som diskuteret ovenfor er patientpopulationerne forskellige i de to studier og mens der i IMvigor130 måles på OS fra behandlingsstart på kemoterapi, måles der i JB100 fra randomisering, dvs. efter færdiggørelse af 4-6 cykler kemoterapi og 4-10 ugers behandlingsfrit interval. Mediane overlevelsesgevinster refererer altså til to forskellige patientpopulationer og to forskellige tidsperioder i behandlingsforløbet og kan derfor ikke sammenlignes. Sidst, men ikke mindst er der ikke tale om en fælles komparator, da kontrollen i JB100 er patienter i BSC, mens kontrollen i IMvigor er platinbaseret kemoterapi.

For patienten vil den relevante forskel være hvilket af de to behandlingsregimer man tilbydes: immunterapi med det samme eller kemoterapi med immunterapi som vedligeholdelsesbehandling. Den rigtige sammenligning af OS må derfor være af disse to muligheder.

En narrativ analyse af de relevante subgrupper i de to studier indikerer i absolutte tal en længere overlevelse på [redacted] til fordel for avelumab. Denne forskel er også uden at medregne tiden patienterne var på kemoterapi.

Begge sammenligninger (JB100 vs hhv. IMvigor210 og IMvigor130) overskrider den mindste klinisk relevante forskel og bør derfor resultere i en kategorisering af positiv klinisk merværdi. Som diskuteret ovenfor er der væsentlige forskelle i de to patientpopulationer, der besværliggør en fornuftig sammenligning. Men selv hvis disse usikkerheder inddrages, er det vores vurdering at overlevelsesevinsten er så stor, at den bør repræsentere en klinisk merværdi omend af ukendt størrelse.

#### *Progressionsfri overlevelse*

En narrativ sammenligning mellem JB100 og IMvigor210 kohorte 1 indikerer en PFS-gevinst på [redacted] måneder, hvilket ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Der er således ingen klinisk merværdi.

#### *Uønskede hændelser af grad 3-4*

##### JB100 vs IMvigor210 kohorte 1

Umiddelbart tyder de registrerede hyppigheder af uønskede bivirkninger af grad 3-4 i de to studier på, at der er en forskel på [redacted]. Da mindste klinisk relevante forskel ikke er overskredet indikerer sammenligningen ingen klinisk merværdi mellem de to immunterapier.

##### JB100 vs IMvigor130

En narrativ sammenligning indikerer en forskel mellem de to studier på [redacted]. Dette bekræfter ovenstående resultat, at der ikke er tale om klinisk merværdi mellem de to immunterapier.

Disse resultater skal tages med det væsentlige usikkerhedsforbehold, at der er tale om en narrativ sammenligning på tværs af studier. For den enkelte patient vil det dog også være højest relevant at tage tiden på kemoterapi med i betragtning. Atezolizumab blev i 2018 af medicinrådet vurderet til at have vigtig klinisk merværdi mht. behandlingsrelaterede bivirkninger over for carboplatin-gemcitabine i blærekræft. Dette forhold må formodes stadig at være gældende og kan derfor, hvis fagudvalget medregner kemoterapi og også vælger at vurdere behandlingsrelaterede bivirkninger, resultere i en kategorisering som negativ klinisk merværdi for carboplatin-gemcitabine efterfulgt af avelumab sammenlignet med atezolizumab.

#### *Livskvalitet*

Det er ikke muligt at lave en sammenlignende analyse af helbredsrelateret livskvalitet, da hverken IMvigor130 eller IMvigor210 rapporterer på dette effektmål for atezolizumab monoterapi. Effektmålet kan derfor ikke kategoriseres.

## Konklusion klinisk spørgsmål 2

Det er meget svært at drage konklusioner om de to studiers indbyrdes effektforhold, da der er store usikkerhed forbundet med patientpopulationernes sammenlignelighed. Vi mener imidlertid, at gevinsten ved vedholdelsesbehandling for det kritiske effektmål overlevelse er af en sådan størrelse, at den bør udgøre en klinisk merværdi, omend af ukendt størrelse.

Tabel 9	Merværdikategorisering
Overlevelse	Merværdi af ukendt størrelse
Progressionsfri overlevelse	Ingen
Uønskede hændelser af grad 3-4	Ingen
livskvalitet	Kan ikke kategoriseres
Samlet	Merværdi af ukendt størrelse

Samlet set vurderer vi, at avelumab som vedligeholdelsesbehandling bidrager med merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med atezolizumab som monoterapi.

## 6 References

1. *Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma.* Powles, T et al. 2020, New England Journal of Medicine.
2. *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.* Galsky, Matt D, et al. s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2021. abst 434.
3. *Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma: KEYNOTE-361.* Alva, Ajjai, et al. s.l. : European Society of Medical Oncology, 2020.
4. *Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* Galsky, Matthew, et al. s.l. : Lancet, 2020.
5. *Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial.* Balar, Arjun, et al. s.l. : Lancet, 2016.
6. *Avelumab 1L maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone with 1L chemotherapy for advanced urothelial carcinoma: subgroup analyses from JAVELIN Bladder 100.* Grivas, Petros, et al. s.l. : ESMO, 2020.
7. *Patient-reported outcomes from JAVELIN Bladder 100: avelumab first-line maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma.* Powles, T et al. 2020. ESMO.
8. *Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up.* Fradet, Y, et al. 6, s.l. : Ann Oncol, 2019, Årg. 30. 970-976.
9. *Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: postprogression.* Necchi, A, et al. 2017.

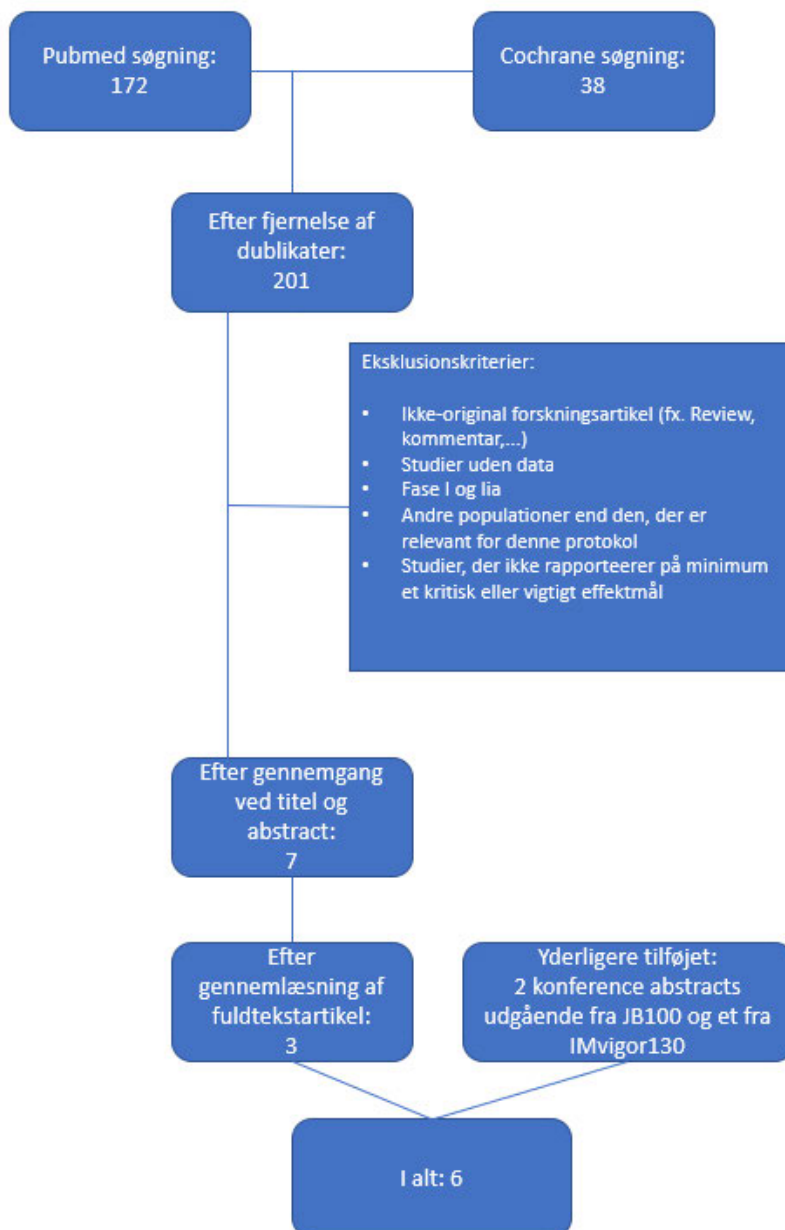
10. *Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study.* **Omland, Lise H, et al.** s.l. : European Urology Open Science, 2021, Årg. 24.
11. **EPAR, European Public Assessment report.** *Avelumab as maintenance treatment in urothelial carcinoma.* 2021.
12. *Association of response to first-line chemotherapy with the efficacy of atezolizumab in patients with metastatic urothelial carcinoma.* **Tural, Deniz, Olmez, Fatih Omer og Sumbul, Ahmet Taner.** s.l. : Genitourinary Cancers Symposium, 2021. abstr. 409.
13. **EPAR, European Public Assessment report.** *Tecentriq.* 2017.
14. *First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study.* **Balar, Arjun, Castellano, D og O'Donnell, PH.** s.l. : Lancet Oncology, 2017.
15. *PD-L1 Antibody Comparison in Urothelial Carcinoma.* **Rijnders, Maud, et al.** s.l. : European Urology, 2019. 538-540.
16. *Concordance among four commercially available, validated programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma.* **Zajac, Magdalena, et al.** s.l. : Diagnostic Pathology, 2019. 14:99.
17. *Concordance of PD-L1 expression in matched urothelial bladder cancer specimens.* **de Jong, Joep J. , et al.** s.l. : Histopathology, 2018, Årg. 73. 983-989.
18. *Concordance study of PD-L1 expression in primary and metastatic bladder carcinomas: comparison of four commonly used antibodies and RNA expression.* **Tretiakova, Maria, et al.** s.l. : Modern Pathology, 2018, Årg. 31. 623-632.
19. *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, Jonathan E, et al.** s.l. : Lancet, 2016.
20. *Atezolizumab therapy for locally advanced/metastatic urinary tract carcinoma in patients with poor performance status: Analysis of the prospective global SAUL study.* **Castellano, D., et al.** Chicago : ASCO, 2020. 5035.
21. *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (Checkmate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial.* **Sharma, Padmanee, et al.** s.l. : Lancet Oncology, 2017.
22. *Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or metastatic Urothelial carcinoma.* **Powles, Thomas, et al.** s.l. : JAMA oncology, 2017.
23. *Avelumab as second-line therapy for metastatic, platinum-treated urothelial carcinoma in the phase Ib JAVELIN Solid Tumor study: 2-year updated efficacy and safety analysis.* **Apolo, Andrea B, et al.** s.l. : Journal of Immunotherapy of Cancer, 2020, Årg. 8.
24. *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, Thomas, et al.** s.l. : Lancet, 2017.

25. *Durvalumab alone and durvalumab plus tremelimumab versus chemotherapy in previously untreated with unresectable, locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (DANUBE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.* **Powles, Thomas, et al.** s.l. : Lancet Oncology, 2020, Årg. 21. 1574-88.
26. *Five-Factor Prognostic Model for Survival of Post-Platinum Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Receiving PD-L1 Inhibitors.* **Sonpavde, Guru, Manitz, Juliane og Gao, Chen.** s.l. : Journal of Urology, 2020, Årg. 204. 1173-1179.
27. *Analytical Validatin and Clinical Utility of an Immunohistochemical Programmed Death Ligand-1 Diagnostic Assay and Combined Tumor and Immune Cell Scoring Algorithm for Durvalumab in Urothelial Carcinoma.* **Zajac, Magdalena, et al.** s.l. : Arch Pathol Lab Med, 2019, Årg. 143. 722-731.
28. *Avelumab first-line (1L) maintenance + best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced urothelial carcinoma (UC): association between clinical outcomes and exploratory biomarkers.* **Powles, Thomas, et al.** s.l. : European Society for Medical Oncology, 2020.
29. *Tumor Microenvironment Biomarkers Associated With Overall Survival From the Phase III IMvigor130 Study in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer.* **Galsky, Matthew, Banchereau, Romain og Hamibi, Habib.** s.l. : J Clin Oncol 38: , 2020. (suppl; abstr 5011).
30. *Summary of Produkt Characteristics - Bavencio.* **EMA.** 2021.
31. *Changing Body Weight-based Dosing to a flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell Carcinoma and Advanced Urothelial Carcinoma.* **Novakovic, AM, et al.** 3, s.l. : Clin. Pharmacol Therapy, 2020, Årg. 107. 588-596.

## 7 Appendix

### 7.1 Litteratursøgning

Vedr. Klinisk spørgsmål 2 har to videnskabelige medarbejdere hos hhv. Pfizer og Merck udført litteratursøgningen mellem 6. og 11. januar 2021 efter Medicinrådets anbefalinger. Enkelte mindre uoverensstemmelser blev løst ved konsensus. Enkelte yderligere referencer blev tilføjet. PRISMA flowdiagram ses herunder.



Reference	Inkluderet eller ikke?
<b>Powles T et al, Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2020 Sep 24;383(13):1218-1230.</b>	<b>Inkluderet.</b> Eneste publikation, der leverer data på avelumab som vedligeholdelsesbehandling i blærekræft. Subgruppetata, der matcher patientpopulationen i klinisk spørgsmål 2 er anvendt.
<b>Balar AV et al, First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492.</b>	Ekskluderet, da der findes opdaterede data fra samme studie.
<b>Balar AV et al. IMvigor210 Study Group. 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 Jan 7;389(10064):67-76.</b>	Inkluderet
<b>Galsky MD et al, Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020 May 16;395(10236):1547-1557</b>	Inkluderet, da et conferenceabstract udgående fra dette studie er relevant i forhold til klinisk spørgsmål 2
<b>Vuky J et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. J Clin Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2658-2666.</b>	Kunne Inkluderes (se dog nedenstående)
<b>Vander Velde N et al Comparative Effectiveness of Non-cisplatin First-line Therapies for Metastatic Urothelial Carcinoma: Phase 2 IMvigor210 Study Versus US Patients Treated in the Veterans Health Administration. Eur Urol Oncol. 2019 Feb;2(1):12-20.</b>	Ekskluderet. Studiet sammenligner data fra Balar et al, 2017 med real-world data og bidrager på den måde ikke med nye studiedata.
<b>Grivas P et al. J. Pembrolizumab as First-line Therapy in Cisplatin-ineligible Advanced Urothelial Cancer (KEYNOTE-052): Outcomes in Older Patients by Age and Performance Status. Eur Urol Oncol. 2020 Jun;3(3):351-359.</b>	Ekskluderet, da der ikke rapporteres på den relevante patientpopulation

Fagudvalget accepterer, at der kun bruges et af lægemidlerne pembrolizumab og atezolizumab som komparator i klinisk spørgsmål 2, da begge lægemidler er anbefalet som standardbehandling. Dog skal datatilgængelighed ligge til grund for valg af komparator. Nedenstående skema skitserer hvilke publikationer, der rapporterer på de effektmål, fagudvalget har defineret i protokollen i relevante patientpopulationer.

Tabel 10	OS	PFS	TEAE Grad 3-4	Livskvalitet
Atezolizumab Imvigor210 cohort 1	Balar, 2017 (5)	EPAR 2017 (13)	Rapporteret for ITT-populationen Balar 2017 (5)	Ikke rapporteret
Atezolizumab monoterapi IMvigor130	Galsky et al, ASCO GU 2021 (2)	Ikke rapporteret	Rapporteret for ITT-populationen Galsky et al, Lancet 2020 (4)	Ikke rapporteret
Pembrolizumab Keynote 052	Vuky, 2020	EPAR, 2017	Rapporteret for ITT populationen i EPAR'en 2017	Ikke rapporteret

Alle studierne rapporterer OS fra den ønskede population, mens PFS for den relevante population kun præsenteres i EPAR'erne relateret til fase 2 studierne IMvigor 210 kohorte 1 og KN052. Uønskede hændelser af grad 3-4, der opstår i løbet af behandlingen, men ikke nødvendigvis er relateret til den, er kun rapporteret for atezolizumab. Pembrolizumabstudiet har kun rapporteret på behandlingsrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret livskvalitet fra IMvigor130 på European Society Medical Oncology 2020, men ikke for atezolizumab monoterapi. Det bekræftende fase 3 studie med pembrolizumab (Keynote361) er indtil videre kun tilgængeligt som konferenceabstract og ekskluderes derfor.

Atezolizumab har således rapporteret relevante data i to studier, hvoraf det ene er et randomiseret fase 3 studie. Pembrolizumab har kun rapporteret fagfællebedømte data i et single-arm fase 2 studie. På denne baggrund vælges atezolizumab derfor som komparator i klinisk spørgsmål 2.



## 7.2 Studiekarakteristika for inkluderede studier

### JAVELIN BLADDER 100 (JB100)

Trial name	JAVELIN Bladder 100 (JB100)
NCT number	NCT02603432
Objective	To investigate if maintenance treatment with avelumab results in clinical benefit in adult patients with urothelial carcinoma who did not progress on first line platinum containing chemotherapy.
Publications – title, author, journal, year	Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma, T Powles et al, NEJM, 2020 (1)
Study type and design	International, open-label phase 3 study where patients were randomized 1:1 centrally allocated across all centers using an Interactive Response Technology (IRT) system (an interactive web-based response system) to receive avelumab 10mg/kg Q2W + BSC or BSC alone. Crossover was not allowed as a part on the study but as 2L immunotherapy with PD-(L)1 inhibitors were widely available, there is a high effective crossover rate.
Follow-up time	Median follow-up time is more than 19 months in each treatment group
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><b>Inclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologically confirmed, unresectable locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium</li> <li>• Stage IV disease at the start of first-line chemotherapy</li> <li>• Measurable disease (per RECIST v1.1) prior to the start of first-line chemotherapy</li> <li>• Prior first-line chemotherapy must have consisted of at least 4 cycles and no more than 6 cycles of gemcitabine + cisplatin and/or gemcitabine + carboplatin</li> <li>• No evidence of progressive disease following completion of first-line chemotherapy (i.e., ongoing CR, PR, or SD per RECIST v1.1 guidelines)</li> </ul> <p><b>Exclusion Criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior adjuvant or neoadjuvant systemic therapy within 12 months of randomization</li> <li>• Prior immunotherapy with IL-2, IFN-<math>\alpha</math>, or an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or CTLA 4 antibody (including ipilimumab), or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or immune checkpoint pathways</li> <li>• Persisting toxicity related to prior therapy (Grade &gt;1 NCI CTCAE v4.0); however, alopecia, sensory neuropathy (Grade 2 or less), or other (Grade 2 or less) adverse events not constituting a safety risk based on the investigator's judgement are acceptable.</li> <li>• Patients with known symptomatic central nervous system (CNS) metastases requiring steroids</li> <li>• Diagnosis of any other malignancy within 5 years prior to randomization, except for adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, carcinoma in situ of the breast or of the cervix, low grade prostate cancer on surveillance without any plans for treatment intervention, or prostate cancer that has been adequately treated with prostatectomy or radiotherapy and currently with no evidence of disease or symptoms.</li> </ul>

<b>Intervention</b>	<i>The avelumab group contained 350 patients who received avelumab 10/kg Q2W until disease progression or unacceptable toxicity</i>			
<b>Baseline characteristics</b>			<i>ITT</i>	
			<i>Avelumab Group (N = 350)</i>	
			<i>Control Group (N = 350)</i>	
	<i>age, yr</i>	<i>median</i>	<i>68</i>	<i>69</i>
		<i>range</i>	<i>37-90</i>	<i>32-89</i>
	<i>site of primary tumor, n (%)</i>	<i>upper</i>	<i>106 (30,3)</i>	<i>81 (23,1)</i>
		<i>lower</i>	<i>244 (69,7)</i>	<i>269 (76,9)</i>
	<i>Gender, n (%)</i>	<i>male</i>	<i>266 (76)</i>	<i>275 (78,6)</i>
	<i>Site of baseline metastasis before chemotherapy, n (%)</i>	<i>visceral</i>	<i>191 (54,6)</i>	<i>191 (54,6)</i>
		<i>non-visceral</i>	<i>159 (45,4)</i>	<i>159 (45,4)</i>
	<i>PD-L1 status, n (%)</i>	<i>positive</i>	<i>189 (54)</i>	<i>169 (48,3)</i>
		<i>negative</i>	<i>139 (39,7)</i>	<i>131 (37,4)</i>
		<i>unknown</i>	<i>22 (6,3)</i>	<i>50 (14,3)</i>
	<i>First-line chemotherapy regimen, n (%)</i>	<i>Gemcitabine + cisplatin</i>	<i>183 (52,3)</i>	<i>206 (58,9)</i>
		<i>Gemcitabine + carboplatin</i>	<i>147 (42,0)</i>	<i>122 (34,9)</i>
	<i>Gemcitabine + cisplatin or carboplatin</i>	<i>20 (5,7)</i>	<i>20 (5,7)</i>	
	<i>not reported</i>	<i>0</i>	<i>2 (0,6)</i>	
<i>best response to first-line chemotherapy, n (%)</i>	<i>complete or partial response</i>	<i>253 (72,3)</i>	<i>252 (72)</i>	
	<i>stable disease</i>	<i>97 (27,7)</i>	<i>98 (28)</i>	
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<p><i>Primary endpoint: Overall Survival [ Time Frame: Up to approximately 40 months ]. Overall survival (OS) is defined as the time from the date of randomization to the date of death due to any cause. Patients last known to be alive will be censored at date of last contact.</i></p> <p><i>Secondary endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Progression-Free Survival [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Progression-free survival (PFS) is defined as the time from randomization to the date of the first documentation of objective progression of disease (PD) or death due to any cause, whichever occurs first.</i></li> <li>• <i>Objective Response [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Objective response (OR) is defined as a complete response (CR) or partial response (PR) according to RECIST v1.1 recorded from date of randomization until disease progression or death due to any cause.</i></li> <li>• <i>Duration of Response [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Duration of response (DR) is defined, for patients with an objective response per RECIST v1.1, as the time from the first documentation of objective tumor response (CR or PR) to the first documentation of objective tumor progression or death due to any cause, whichever occurs first.</i></li> <li>• <i>Disease Control [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Disease control (DC) is defined as CR, PR, non-CR/non-PD, or stable disease (SD)</i></li> </ul>			

	<p>according to the RECIST v.1.1 recorded from randomization until disease progression or death due to any cause.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cmax</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] <i>Cmax</i> defined as the maximum plasma concentration of avelumab.</li> <li>• <i>Ctrough</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] <i>Ctrough</i> is defined as the trough plasma concentrate at the end of an avelumab dosing interval.</li> <li>• <i>Incidence of Anti-Drug Antibody</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Percentage of patients receiving avelumab with positive anti-Drug Antibody (ADA) and neutralizing antibodies.</li> <li>• <i>Tumor Tissue Biomarkers</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] Analyses to evaluate candidate predictive biomarkers of sensitivity or resistance to avelumab, including but not limited to PD-L1 expression.</li> <li>• <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Bladder Cancer</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] To assess disease-related symptoms.</li> <li>• <i>EuroQoL EQ-5D</i> [ Time Frame: Up to approximately 60 months ] To assess health status.</li> </ul>
<b>Method of analysis</b>	<p>Overall survival and progression-free survival were estimated by the Kaplan–Meier method. To account for the group-sequential design, twosided repeated confidence intervals were constructed for the hazard ratio in the analysis of overall survival, and unadjusted 95% confidence intervals were also reported. Exact two-sided 95% confidence intervals for objective response according to treatment group were calculated by the Clopper–Pearson method. Stratified odds ratios for objective response were calculated by the Mantel–Haenszel method, which is analogous to logistic regression.</p>
<b>Subgroup analyses</b>	<p>For each analysis, provide the following information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- characteristics of included population</li> <li>- method of analysis</li> <li>- prespecified or post hoc</li> <li>- assessment of validity, including statistical power of the analysis.</li> </ul>

*IMvigor210 kohorte 1*

Trial name	<i>IMvigor 210 kohorte 1</i>
NCT number	<i>NCT02951767</i>
Objective	<i>To investigate efficacy and safety of atezolizumab in urothelial cancers</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Balar AV et al. IMvigor210 Study Group. 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 Jan 7;389(10064):67-76.</i>
Study type and design	<i>International, multi-center single-arm phase II study</i>
Follow-up time	<i>At time of report, median follow up was 17,2 months</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Histologically or cytologically documented locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (including renal pelvis, ureters, urinary bladder, urethra)</i></li> <li>• <i>Representative tumor specimens as specified by the protocol</i></li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1</i></li> <li>• <i>Life expectancy greater than or equal to (&gt;=) 12 weeks</i></li> <li>• <i>Measurable disease, as defined by RECIST v1.1</i></li> <li>• <i>Adequate hematologic and end organ function</i></li> <li>• <i>Cohort 1-Specific Inclusion Criteria</i></li> <li>• <i>No prior chemotherapy for inoperable locally advanced or metastatic or recurrent urothelial carcinoma</i></li> <li>• <i>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</i></li> </ul> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Any approved anti-cancer therapy within 3 weeks prior to initiation of study treatment</i></li> <li>• <i>Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical trial with therapeutic intent within 28 days prior to enrollment</i></li> <li>• <i>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</i></li> <li>• <i>Leptomeningeal disease</i></li> <li>• <i>Uncontrolled tumor-related pain</i></li> <li>• <i>Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently)</i></li> <li>• <i>Uncontrolled hypercalcemia (greater than [&gt;] 1.5 millimoles per liter [mmol/L] ionized calcium or Ca &gt; 12 milligrams per deciliter [mg/dL] or corrected serum calcium &gt; upper limits of normal [ULN]) or symptomatic hypercalcemia requiring continued use of bisphosphonate therapy or denosumab</i></li> <li>• <i>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</i></li> </ul>

	<p>or death treated with expected curative outcome or incidental prostate cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnant and lactating women</li> <li>• History of autoimmune disease</li> <li>• History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan</li> <li>• Serum albumin less than (&lt;) 2.5 grams per deciliter (g/dL)</li> <li>• Positive test for human immunodeficiency virus (HIV) and/or active hepatitis B or hepatitis C or tuberculosis</li> <li>• Severe infections within 4 weeks prior to Cycle 1, Day 1</li> <li>• Significant cardiovascular disease</li> <li>• Major surgical procedure other than for diagnosis within 28 days prior to Cycle 1, Day 1</li> <li>• Prior allogeneic stem cell or solid organ transplant</li> <li>• Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before Cycle 1, Day 1</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>
<b>Intervention</b>	Atezolizumab 1200 mg Q3W
<b>Baseline characteristics</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• All patients (n=119)</li> <li>• Age (years) 73 (51–92)</li> <li>• Aged ≥80 years 25 (21%)</li> <li>• Sex</li> <li>• Male 96 (81%)</li> <li>• Female 23 (19%)</li> <li>• PD-L1 status on immune cells</li> <li>• IC2/3 32 (27%)</li> <li>• IC1 48 (40%)</li> <li>• IC0 39 (33%)</li> <li>• Primary tumour site†</li> <li>• Bladder or urethra 85 (71%)</li> <li>• Renal pelvis or ureter 33 (28%)</li> <li>• Metastatic disease 110 (92%)</li> <li>• Lymph node only 31 (26%)</li> <li>• Visceral sites‡ 78 (66%)</li> <li>• Liver sites 25 (21%)</li> <li>• Prior tobacco use</li> <li>• Current 7 (6%)</li> <li>• Former 77 (65%)</li> <li>• Never 35 (29%)</li> <li>• Previous treatment</li> <li>• Radiotherapy 12 (10%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperative chemotherapy§ 22 (18%)</li> <li>• Cisplatin ineligibility criteria</li> <li>• Renal impairment¶ 83 (70%)</li> <li>• Hearing loss of <math>\geq 25</math> dB   17 (14%)</li> <li>• Peripheral neuropathy, grade <math>\geq 2</math> 7 (6%)</li> <li>• ECOG PS 2 24 (20%)</li> <li>• Renal impairment and ECOG PS 2 8 (7%)</li> </ul>
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Primary endpoint:</i></li> <li>• <i>Percentage of Participants With a Confirmed Objective Response of Complete Response (CR) or Partial Response (PR) as Assessed by the Independent Review Facility (IRF) According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>Tumor response was assessed by the IRF according to RECIST v1.1. CR was defined as disappearance of all target and non-target lesions and (if applicable) normalization of tumor marker levels. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to less than (&lt;) 10 millimeters (mm). PR was defined as greater than or equal to (<math>\geq</math>) 30 percent (%) decrease in sum of longest diameter (LD) of target lesions in reference to Baseline sum LD. Response was to be confirmed <math>\geq 4</math> weeks after the initial assessment of CR or PR. The percentage of participants with a confirmed objective response of CR or PR was reported. The exact 95% confidence interval (CI) was calculated using the Clopper-Pearson method.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>Secondary Outcome Measures :</i></li> <li>• <i>Duration of Response (DOR) as Assessed by the IRF According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>DOR was defined as the time from the initial occurrence of documented CR or PR (whichever occurred first) until documented disease progression or death due to any cause on study, whichever occurred first. Tumor response was assessed by the IRF according to RECIST v1.1. CR was defined as disappearance of all target and non-target lesions and (if applicable) normalization of tumor marker levels. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to &lt;10 mm. PR was defined as <math>\geq 30\%</math> decrease in sum of LD of target lesions in reference to Baseline sum LD. Response was to be confirmed <math>\geq 4</math> weeks after the initial assessment of CR or PR.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>DOR as Assessed by the Investigator According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>DOR was defined as the time from the initial occurrence of documented CR or PR (whichever occurred first) until documented disease progression or death due to any cause on study, whichever occurred first. Tumor response was assessed by the investigator according to RECIST v1.1. CR was defined as disappearance of all target and non-target lesions and no new measurable or</i></li> </ul>

	<p>unmeasurable lesions. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to &lt;10 mm. PR was defined as <math>\geq 30\%</math> decrease in sum of LD of target lesions in reference to Baseline sum LD.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• <i>Percentage of Participants With Death or Disease Progression as Assessed by the IRF According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>Tumor response was assessed by the IRF according to RECIST v1.1. Disease progression or PD was defined as <math>\geq 20\%</math> increase in sum LD in reference to the smallest on-study sum LD, or the appearance of new lesions. In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>Progression-Free Survival (PFS) as Assessed by the IRF According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>PFS was defined as the time from start of treatment to the first event of death or PD. Tumor response was assessed by the IRF according to RECIST v1.1. Disease progression or PD was defined as <math>\geq 20\%</math> increase in sum LD in reference to the smallest on-study sum LD, or the appearance of new lesions. In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>Percentage of Participants With Death or Disease Progression as Assessed by the Investigator According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>Tumor response was assessed by the investigator according to RECIST v1.1. Disease progression or PD was defined as <math>\geq 20\%</math> increase in sum LD in reference to the smallest on-study sum LD, or the appearance of new lesions. In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm. The percentage of participants who died or experienced PD was reported.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>PFS as Assessed by the Investigator According to RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</i></li> <li>• <i>PFS was defined as the time from start of treatment to the first event of death or PD. Tumor response was assessed by the investigator according to RECIST v1.1. Disease progression or PD was defined as <math>\geq 20\%</math> increase in sum LD in reference to the smallest on-study sum LD, or the appearance of new lesions. In addition to the relative increase of 20%, the sum must also demonstrate an absolute increase of at least 5 mm.</i></li> <li>•</li> <li>• <i>Percentage of Participants With a Confirmed Objective Response of CR or PR as Assessed by the Investigator According RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline</i></li> </ul>
--	--

	<p>until confirmed disease progression or death, whichever occurred first (assessed at every 9 weeks for the first 12 months, thereafter every 12 weeks until data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor response was assessed by the investigator according to RECIST v1.1. CR was defined as disappearance of all target and non-target lesions and (if applicable) normalization of tumor marker levels. Any pathological lymph nodes (whether target or non-target) must have reduction in short axis to &lt;10 mm. PR was defined as <math>\geq 30\%</math> decrease in sum of LD of target lesions in reference to Baseline sum LD. Response was to be confirmed <math>\geq 4</math> weeks after the initial assessment of CR or PR. The percentage of participants with a confirmed objective response of CR or PR was reported. The exact 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson method.</li> <li>•</li> <li>• Percentage of Participants Who Died [ Time Frame: Baseline until death (data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</li> <li>• The percentage of participants who died from any cause was reported.</li> <li>•</li> <li>• Overall Survival (OS) [ Time Frame: Baseline until death (data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</li> <li>• OS was defined as the time from start of treatment to the time of death from any cause on study.</li> <li>•</li> <li>• Percentage of Participants Alive at 1-year [ Time Frame: 1-year ]</li> <li>• Maximum Serum Concentration (Cmax) of Atezolizumab [ Time Frame: Pre-dose (0 hours) and 30 minutes post-dose on Day 1 of Cycle 1 (Cycle length = 21 days) ]</li> <li>• Minimum Serum Concentration (Cmin) of Atezolizumab [ Time Frame: Pre-dose (0 hours) on Day 1 of Cycles 1, 2, 3, 4, 8 (Cycle length = 21 days) ]</li> <li>• Percentage of Participants Positive for Anti-therapeutic Antibodies (ATA) to Atezolizumab [ Time Frame: Day 1 of all cycles (Cycle length = 21 days) and at treatment discontinuation (data cutoff date 04 July 2016, up to maximum length of follow-up of 23.52 months) ]</li> <li>•</li> </ul>
<b>Method of analysis</b>	<p>Survival was described by the Kaplan-Meier method. Safety was assessed by the Common Terminology Criteria version 4.0. PD-L1 was assessed by the VENTANA SP142 kit with a positive cutpoint of 5% of immune cells.</p>
<b>Subgroup analyses</b>	<p>Subgroup analysis for OS were performed as described above on PD-L1 positive population.</p>



*IMvigor130*

Trial name	<i>IMvigor130</i>
NCT number	<i>NCT02807636</i>
Objective	<i>Study of Atezolizumab as Monotherapy and in Combination With Platinum-Based Chemotherapy in Participants With Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>Galsky et al, Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial, Lancet 2020: 1547-57</i>
Study type and design	<i>multicentre, phase 3, randomised trial,</i>
Follow-up time	<i>11,8 måneder</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p><i>Inclusion Criteria</i></p> <p><i>Considered to be eligible to receive platinum-based chemotherapy, in the investigator's judgment</i></p> <p><i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of less than or equal to (&lt;/=) 2</i></p> <p><i>Histologically documented, locally advanced (T4b, any N; or any T, N2-3) or metastatic urothelial carcinoma (mUC) (M1, Stage IV) (also termed transitional cell carcinoma [TCC] or urothelial cell carcinoma [UCC] of the urinary tract; including renal pelvis, ureters, urinary bladder, and urethra)</i></p> <p><i>Representative formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tumor specimens in paraffin blocks (blocks preferred) or at least 15 unstained slides, with an associated pathology report, for central testing and determined to be evaluable for tumor PD-L1 expression prior to study enrollment; participants who have fewer than 15 unstained slides available at baseline (but no less than [&lt;] 10) may be eligible following discussion with the Medical Monitor</i></p> <p><i>No prior chemotherapy for inoperable locally advanced or mUC</i></p> <p><i>For participants who received prior adjuvant/neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for urothelial carcinoma, a treatment-free interval more than (&gt;) 12 months between the last treatment administration and the date of recurrence is required in order to be considered treatment naive in the metastatic setting</i></p> <p><i>Prior local intravesical chemotherapy or immunotherapy is allowed if completed at least 4 weeks prior to the initiation of study treatment</i></p> <p><i>Measurable disease, as defined by RECIST v1.1</i></p> <p><i>Adequate hematologic and end-organ function</i></p> <p><i>For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive methods that result in a failure rate of &lt;1% per year during the treatment period and for at least 6 months after the last dose of carboplatin, cisplatin, or gemcitabine or for 5 months after the last dose of atezolizumab</i></p> <p><i>For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures and agreement to refrain from donating sperm</i></p> <p><i>Exclusion Criteria:</i></p> <p><i>Any approved anti-cancer therapy, including chemotherapy or hormonal therapy, within 3 weeks prior to initiation of study treatment</i></p>

	<p>Treatment with any other investigational agent or participation in another clinical study with therapeutic intent within 28 days prior to enrolment</p> <p>Active or untreated CNS metastases as determined by computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging evaluation during screening and prior radiographic assessments</p> <p>Participants with treated asymptomatic central nervous system (CNS) metastases are eligible, provided they meet all of the following criteria: * Evaluable or measurable disease outside the CNS * No metastases to midbrain, pons, medulla, or within 10 mm of the optic apparatus (optic nerves and chiasm) * No history of intracranial or spinal cord hemorrhage * No ongoing requirement for corticosteroid as therapy for CNS disease; anti-convulsants at a stable dose are allowed * No evidence of significant vasogenic edema * No stereotactic radiation, whole-brain radiation or neurosurgical resection within 4 weeks prior to Cycle 1, Day 1 * Radiographic demonstration of interim stability (i.e., no progression) between the completion of CNS-directed therapy and the screening radiographic study * Screening CNS radiographic study <math>\geq</math> 4 weeks since completion of radiotherapy or surgical resection and <math>\geq</math> 2 weeks since discontinuation of corticosteroids</p> <p>Prior treatment with CD137 agonists, anti-CTLA-4, anti-programmed death-1 (PD-1), or anti-PD-L1 therapeutic antibody or pathway-targeting agents</p> <p>Treatment with systemic corticosteroids or other systemic immunosuppressive medications (including but not limited to prednisone, dexamethasone, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor [TNF] agents) within 2 weeks prior to Cycle 1, Day 1 or anticipated requirement for systemic immunosuppressive medications during the study</p> <p>Leptomeningeal disease</p> <p>Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently)</p> <p>Uncontrolled tumour-related pain or hypercalcemia</p> <p>Significant cardiovascular disease including known left ventricular ejection fraction (LVEF) <math>&lt;</math> 40%</p> <p>Severe infections within 4 weeks before randomization or therapeutic oral or IV antibiotics within 2 weeks before randomization</p> <p>Major surgical procedure within 4 weeks prior to randomization or anticipation of need for a major surgical procedure during the course of the study other than for diagnosis</p> <p>Malignancies other than urothelial carcinoma within 5 years prior to Cycle 1, Day 1</p> <p>Life expectancy of <math>&lt;</math> 12 weeks</p> <p>Pregnant or lactating, or intending to become pregnant during the study</p> <p>Serum albumin <math>&lt;</math> 25 gram per liter (g/L)</p> <p>History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins</p> <p>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>Participants with prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation</p> <p>History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis), drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia (i.e., bronchiolitis obliterans, cryptogenic organizing pneumonia), or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan</p> <p>Positive test for human immunodeficiency virus (HIV)</p> <p>Active hepatitis B or hepatitis C</p> <p>Active tuberculosis</p> <p>Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before Cycle 1, Day 1</p>
--	---

Intervention	<p><i>Arm A: Atezolizumab 1200 mg Q3W I combination med platinbaseret kemoterapi</i>  <i>ArmB: Atezolizumab 1200 mg Q3W som monoterapi</i>  <i>ArmC: platinbaseret kemoterapi</i></p>
Baseline characteristics	<p><b>Group A (n=451) Group B (n=362) Group C (n=400)</b>  Age, years 69 (62–75) 67 (62–74) 67 (61–73)  Age group, years  &lt;65 153 (34%) 142 (39%) 153 (38%)  ≥65 298 (66%) 220 (61%) 247 (62%)  Sex  Female 113 (25%) 82 (23%) 102 (26%)  Male 338 (75%) 280 (77%) 298 (75%)  Race  White 346 (77%) 260 (72%) 304 (76%)  Black or African American 6 (1%) 1 (&lt;1%) 1 (&lt;1%)  Asian 90 (20%) 94 (26%) 85 (21%)  American Indian or Alaska Native 4 (1%) 2 (1%) 3 (1%)  Native Hawaiian or other Pacific Islander 0 1 (&lt;1%) 0  Multiple races 0 1 (&lt;1%) 0  Unknown 5 (1%) 3 (1%) 7 (2%)  Tobacco use history  Never 150 (33%) 134 (37%) 157 (39%)  Current 76 (17%) 51 (14%) 69 (17%)  Former 225 (50%) 177 (49%) 174 (44%)  Primary tumour site  Bladder 312 (69%) 265 (73%) 293 (73%)  Urethra 10 (2%) 6 (2%) 5 (1%)  Renal pelvis 64 (14%) 53 (15%) 58 (15%)  Ureter 59 (13%) 36 (10%) 42 (11%)  Other 2 (&lt;1%) 0 1 (&lt;1%)  Missing 4 (1%) 2 (1%) 1 (&lt;1%)  Disease status  Locally advanced 51 (11%)* 43 (12%) 34 (9%)  Metastatic 401 (89%)* 319 (88%) 366 (92%)  Site of metastatic disease  Lymph node only 80 (18%) 70 (19%) 67 (17%)  Visceral † 259 (57%) 201 (56%) 239 (60%)  Liver 95 (21%) 85 (23%) 91 (23%)  ECOG performance status  0 182 (40%) 157 (43%) 173 (43%)  1 209 (46%) 174 (48%) 187 (47%)  2 60 (13%) 31 (9%) 40 (10%)  Haemoglobin concentration &lt;100 g/L ‡ 53 (12%) 38 (11%) 53 (13%)  Bajorin risk factor score§  0 176 (39%) 151 (42%) 162 (41%)  1 169 (37%) 134 (37%) 149 (37%)  2 106 (24%) 77 (21%) 89 (22%)  Previous adjuvant or neoadjuvant regimen 54 (12%) 43 (12%) 64 (16%)  Programmed death-ligand 1 status on immune cells  IC2/3 108 (24%) 88 (24%) 91 (23%)  IC1 195 (43%) 160 (44%) 179 (45%)  IC0 148 (33%) 114 (31%) 130 (33%)  Cisplatin ineligibility per Galsky criteria¶ 263 (58%) 192 (53%) 222 (56%)  Renal impairment   222 (49%) 172 (48%) 202 (51%)  Hearing loss of ≥25 dB 16 (4%) 11 (3%) 8 (2%)  Peripheral neuropathy grade ≥2 6 (1%) 2 (1%) 3 (1%)  ECOG performance status 2 60 (13%) 31 (9%) 40 (10%)  Investigator choice of chemotherapy**</p>

	<p>Carboplatin 314 (70%) 227 (63%) 264 (66%)  Cisplatin 137 (30%) 135 (37%) 136 (34%)</p>
<b>Primary and secondary endpoints</b>	<p><i>Primary Outcome Measures :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Progression-Free Survival (PFS) Assessed by Investigator Using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 in Participants Treated with Atezolizumab Combination Therapy Compared With Placebo Arm [ Time Frame: Baseline up to disease progression, death, or loss of follow-up, whichever occurs first (assessed at baseline, every 9 weeks for 54 weeks and every 12 weeks thereafter up to 44 months) ]</i></li> <li>2. <i>Overall Survival (OS) [ Time Frame: Baseline until death due to any cause (up to 44 months) ]</i></li> <li>3. <i>Percentage of Participants with Adverse Events (AEs) Assessed Using National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [ Time Frame: Baseline up to 44 months ]</i></li> </ol> <p><i>Secondary Outcome Measures :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Percentage of Participants with Best Overall Response of Complete Response (CR) or Partial Response (PR) Assessed by Investigator Using RECIST v1.1 [ Time Frame: Baseline up to disease progression, death, or loss of follow-up, whichever occurs first (assessed at baseline, every 9 weeks for 54 weeks and every 12 weeks thereafter up to 44 months) ]</i></li> <li>2. <i>Duration of response (DOR) Assessed by Investigator Using RECIST v1.1 [ Time Frame: From first documented objective response (CR or PR) to disease progression, death, or loss of follow-up, whichever occurs first (assessed at baseline, every 9 weeks for 54 weeks and every 12 weeks thereafter up to 44 months) ]</i></li> <li>3. <i>IRF-PFS as determined by blinded independent central review using RECIST v1.1 [ Time Frame: Randomization to first documented disease progression or death from any cause (up to 44 months) ]</i></li> <li>4. <i>Percentage of Participants Who Were Alive at Year 1 [ Time Frame: Year 1 ]</i></li> <li>5. <i>Percentage of Participants Who Were Alive and Progression Free at Year 1 Using RECIST v1.1 [ Time Frame: Year 1 ]</i></li> <li>6. <i>Median Time to Deterioration in Global Health Status as Measured by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality-of-Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) Score [ Time Frame: Cycle 1 Day 1 (cycle length = 21 days), on Day 1 of each subsequent cycle up treatment discontinuation visit (up to 44 months) ]</i></li> <li>7. <i>Median Time to Deterioration in Physical Function as Measured by the EORTC QLQ-C30 Score [ Time Frame: Cycle 1 Day 1 (cycle length = 21 days), on Day 1 of each subsequent cycle up treatment discontinuation visit (up to 44 months) ]</i></li> <li>8. <i>Maximum Atezolizumab Serum Concentration [ Time Frame: Pre-dose, 30 min post-end of infusion (infusion length=60min) on Cycle 1 Day 1 (1 cycle=21days), pre-dose on Day 1 of Cycles 2,3,4,8 and every 8th cycle thereafter (up to 44months), 120 days after last dose or treatment discontinuation visit (up to 44 months) ]</i></li> <li>9. <i>Minimum Atezolizumab Serum Concentration [ Time Frame: Pre-dose on Day 1 (1 cycle = 21 days) of Cycles 1,2,3,4,8 and every 8th cycle thereafter (up to 44 months) ]</i></li> </ol>

	<p>10. <i>Percentage of Participants With Anti-Therapeutic (Anti-Atezolizumab) Antibodies (ATAs) [ Time Frame: Baseline up to 44 months ]</i></p> <p>11. <i>Investigator-Assessed Progression-Free Survival (INV-PFS) Assessed by Investigator Using RECIST v1.1 in Participants Treated with Atezolizumab Monotherapy Compared With Placebo Arm [ Time Frame: Baseline up to disease progression, death, or loss of follow-up, whichever occurs first (assessed at baseline, every 9 weeks for 54 weeks and every 12 weeks thereafter up to 44 months) ]</i></p>
<b>Method of analysis</b>	<i>Progression-free survival and overall survival were compared between trial groups using the stratified log-rank test. Progression-free survival and overall survival were compared between trial groups using the stratified log-rank test.</i>
<b>Subgroup analyses</b>	<i>Subgroup analysis for OS were performed as described above on PD-L1 positive population.</i>

### 7.3 Resultater per studie – klinisk spørsmål 1

#### JAVELIN BLADDER 100

Trial name: JAVELIN BLADDER 100											
NCT number: NCT02603432											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
Median overlevelse	Avelumab + BSC	350	<b>22,1 måneder</b> (19,0; 26,1)	7,5 måneder			HR: 0.70	0,56;0,86	<0.001	The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.	(11)
	BSC	350	<b>14,6 måneder</b> (12,8; 17,8)								
12 måneders overlevelse	Avelumab + BSC	350	<b>71,9%</b> (66,7; 76,4)	14,2%-point							
	BSC	350	<b>57,7%</b> (52,1; 63,0)								
Median Progressionsfri overlevelse	Avelumab + BSC	350	<b>3,7 måneder</b> (3,5;5,5)	1,7 måneder			HR: 0,62	0,52;0,75	<0,001		
	BSC	350	<b>2,0 måneder</b> (1,9;2,7)								
12 måneders progressionsfri overlevelse	Avelumab + BSC	350	<b>30%</b> (24,4;35,0)	17%-point							
	BSC	350	<b>13%</b> (9,2;17,8)								

							<i>PFS is based in independent radiology review</i>	
<i>Grad 3-4 uønskede hændelser (Safety analysis set)</i>	<i>Avelumab + BSC</i>	<i>163/344</i>	<b><i>47,4%</i></b> <i>(42,1;52,7)</i>	<i>22,2%-point</i>	<i>15,2;29,2</i>	<i>RR=1,88</i>	<i>1,52;2,33</i>	<i>Adverse events were recorded according to Common Terminology Criteria version 4.03</i>
	<i>BSC</i>	<i>87/345</i>	<b><i>25,2%</i></b> <i>(20,6;29,8)</i>					
<i>Livskvalitet</i>	<i>Avelumab + BSC</i>	<i>310</i>	<i>0,77</i>	<i>0,01 point</i>	<i>Ikke rapporteret</i>			<i>EQ5D-5L utility index is calculated based on UK weights. Values are rounded.</i>
	<i>BSC</i>	<i>298</i>	<i>0,76</i>					<i>(7)</i>

## 7.4 Resultater per studie – klinisk spørgsmål 2

### IMvigor210 kohorte 1 – subgruppe af PD-L1+ patienter

Trial name: <i>IMvigor210 kohorte 1</i>											
NCT number: <i>NCT02951767</i>											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>median overlevelse</i>	<i>NA</i>	<i>32</i>	<b><i>12,3 måneder</i></b> <i>(6,0; NE)</i>							<i>Overlevelse blev beskrevet ved Kaplan-Meier metoden</i>	<i>(5)</i>
<i>12 måneders overlevelse</i>	<i>NA</i>	<i>32</i>	<b><i>52%</i></b> <i>(35;70)</i>								
<i>Median Progressionsfri overlevelse</i>	<i>NA</i>	<i>32</i>	<b><i>2,92 måneder</i></b> <i>(2,10; 4,17)</i>							<i>Progressionsfri overlevelse blev beskrevet ved Kaplan-Meier metoden</i>	<i>(13)</i>
<i>12 måneders progressionsfri overlevelse</i>			<i>Ikke rapporteret</i>								
<i>Livskvalitet</i>			<i>Ikke rapporteret</i>								
<i>Grad 3-4 uønskede hændelser (ITT)</i>	<i>NA</i>	<i>54/119</i>	<b><i>45,4%</i></b> <i>(36,4;54,3)</i>							<i>Uønskede hændelser blev beskrevet ved CTC version 4.0</i>	<i>(5)</i>



*IMvigor130*

Trial name: <i>IMvigor130 arm B vs C</i>											
NCT number: <i>NCT02807636</i>											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>median overlevelse (Cis-unfit, PD-L1+)</i>	<i>Atezolizumab</i>	<i>50</i>	<i>18,6 (13,1; NE)</i>	<i>8,6 måneder</i>			<i>HR = 0,53</i>	<i>0,30; 0,94</i>		<i>The median survival is based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.</i>	<i>(1)</i>
	<i>chemotherapy</i>	<i>43</i>	<i>10,0 (7,4; 19,1)</i>								
<i>12 måneders overlevelse</i>		<i>Not reported</i>									
<i>Median Progressionsfri overlevelse</i>		<i>Not reported</i>									
<i>12 måneders progressionsfri overlevelse</i>		<i>Not reported</i>									
<i>Grad 3-4 uønskede hændelser (Safety analysis set)</i>	<i>Atezolizumab</i>	<i>148/354</i>	<i>41,8% (36,7; 46,9)</i>	<i>43,8%-point</i>	<i>37,6; 50,0</i>						
	<i>chemotherapy</i>	<i>334/390</i>	<i>85,6% (82,1; 89,1)</i>								
<i>Livskvalitet</i>		<i>Not reported</i>									

*JB100 subgruppe, cis-unfit, PD-L1 positiv (data on file)*

Trial name:		JAVELIN BLADDER 100											
NCT number:		NCT02603432											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References		
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value				
median overlevelse	Avelumab + BSC									[Redacted]	(1), data on file		
	BSC												
12 måneders overlevelse	Avelumab + BSC												
	BSC												
Median Progressionsfri overlevelse	Avelumab + BSC												
	BSC												
12 måneders progressionsfri overlevelse	Avelumab + BSC												
	BSC												
Grad 3-4 uønskede hændelser (Safety analysis set)	Avelumab + BSC												
	BSC												
Livskvalitet (ITT)	Avelumab + BSC	310	0,77									EQ5D-5L utility index is calculated based on UK weights. Values are rounded.	(7)
	BSC	298	0,76	0,01 point									

## 7.5 Resultater per PICO, klinisk spørgsmål 2

### JB100 subgruppe vs IMvigor210 kohorte 1

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.						
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median samlet overlevelse	(5) (1)						
12 måneders overlevelse							
Median progressionsfri overlevelse							
12 måneders progressionsfri overlevelse							
Uønskede hændelser af grad 3-4							
livskvalitet		Ikke rapporteret for atezolizumab					

*JB100 vs IMvigor130*

Results per outcome	Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.						
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect		
Difference		CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Median samlet overlevelse</i>	Subgroup analysis from (1) and (2)	██████████					
<i>12 måneders overlevelse</i>		Ikke rapporteret for atezolizumab					
<i>Median progressionsfri overlevelse</i>		Ikke rapporteret for atezolizumab					
<i>12 måneders progressionsfri overlevelse</i>		Ikke rapporteret for atezolizumab					
<i>Uønskede hændelser af grad 3-4</i>		██████████			██████████	██████████	
<i>livskvalitet</i>		Ikke rapporteret for atezolizumab					

## 7.6 PD-L1 i blærekræft

Pfizer-Merck Alliancen mener ikke, at PD-L1 bør anvendes som biomarkør i forbindelse med valg af behandling til patienter med avanceret blærekræft. Dertil er usikkerheden omkring biomarkøren for stor. Vi vil begrunde denne holdning i dette afsnit med baggrund i den tilgængelige evidens. Denne evidens vil yderligere understøtte, at PD-L1 i højere grad er prognostisk end egentlig prædiktiv for effekt af behandling. Dette gøres i følgende underpunkter.

- PD-L1 assays, analysemetoder og inter-assay konkordans
- PD-L1 udtryk er dynamisk
- PD-L1 er i højere grad prognostisk end prædiktiv
- PD-L1 i JB100
- Vores konklusion omkring PD-L1

### PD-L1 assays, analysemetoder og inter-assay konkordans

Der er i forbindelse med udviklingen af alle FDA-godkendte anti-PD-1 eller anti-PD-L1 antistoffer til avanceret blærekræft også udviklet immunhistokemiske assays til at analysere og beskrive PD-L1 udtryk. Disse analyser baserer sig på forskellige detektionsantistoffer og platforme, celletype, der undersøges for PD-L1, algoritme for bestemmelse af udtryk samt cutpoint for positivitet. Dette er opsamlet i tabellen herunder for de lægemidler, der er relevante i forhold til denne ansøgning.

Tabel 11	Assay	Celletype	Algoritme	Cutpoint
Avelumab (1)	SP263 VENTANA	IC/TC	Antal af tumorceller/antal af immunceller	>25% IC eller >25% TC
Atezolizumab (5)	SP142 VENTANA	IC	Areal af tumorassocierede immunceller	IC≥5%
Pembrolizumab (14)	22c3 DAKO	IC + TC	$\frac{IC^+ + TC^+}{TC}$	CPS≥10

Der er således store forskelle på hvordan de enkelte studier, der undersøger effekt af PD-(L)1 inhibitorer selekterer for PD-L1+ populationer. Der er imidlertid udført konkordansstudier hvoraf et har undersøgt 139 blærekræftbiopsier. Dette studie finder, at der er enighed mellem SP263 og hhv. SP142 og 22c3 om hvorvidt en biopsi er positiv eller negativ i 86% og 88% af tilfældene (15). Et andet studie udført på 335 arkivsamples finder en konkordans mellem de nævnte assays på hhv. 69,9% og 81,5% (16).

Der er altså en vis usikkerhed forbundet med antagelsen om at de nævnte assays identificerer de samme patienter som PD-L1 positive.

### PD-L1 udtryk er dynamisk

Tumorer udvikler sig dynamisk som en del af deres vækstmønster og metastisering samt ved respons på stimuli som f.eks. systemisk behandling. Disse forhold påvirker genekspressionen herunder også PD-L1 udtryk. En række studier har undersøgt PD-L1 udtryk i hhv. primærtumor og metastaser. De beskriver samstemmende, at der ikke er 100% konkordans imellem de parrede samples. Således bliver der i et studie observeret 81% konkordans mellem samples fra radikal cystektomi og metastaser i lymfeknuder målt med SP142 (17). Et andet studie finder 90% konkordans i 79 parrede samples fra primær og metastatisk blærekræft (18). Det er vores forståelse efter samtale med kliniske eksperter i Danmark, at PD-L1 status ofte baseres på væv rekvireret ved TUR-B på et relativt tidligt tidspunkt i patientens sygdomsforløb, fordi recidivstatus baseres på aspirationscytologisk materiale, som det ikke er muligt at udføre PD-L1 analyse på.

Overvejende negativ PD-L1 status i TUR-B materialet udelukker således ikke signifikant ekspresion af biomarkøren i det metastatiske tumurvæv som immunterapien primært er rettet mod.

### PD-L1 er i højere grad prognostisk end prædiktiv

De ovennævnte forhold beskriver usikkerhed omkring den enkelte PD-L1 undersøgelse og udtrykket hos den enkelte patient. Dette har naturligvis også været gældende forhold da de enkelte kliniske studier blev gennemført, så det vigtige spørgsmål er derfor hvor god biomarkøren er til at forudsige effekt af behandling.

Detaljerede resultater for PD-L1 som biomarkør i blærekræft er kun publiceret for pembrolizumab i KN052 (14). Heri er en ROC-kurve baseret på de første 100 patienter præsenteret. Arealet under en ROC-kurve for den optimale biomarkør vil være 1, mens "ingen sammenhæng" mellem biomarkør og respons på behandling repræsenteres af diameterlinjen,  $AUC=0,5$ . De kliniske eksperter, vi har talt med, vurderer en fornuftig biomarkør til at have en AUC-værdi omkring 0,8. PD-L1 som biomarkør blev i KN052 rapporteret til at have en AUC-værdi på 0,67 (14) og den prædiktive værdi er altså væsentligt lavere end hvad der er anset som en fornuftig biomarkør af danske kliniske eksperter.

Der er således i den PD-L1 negative population i KN052 set en responsrate på 22,7% og 2,7% opnåede komplet respons på behandlingen. Lignende observationer er gjort i alle de andre single-arm studier nævnt i tabellen herunder: der ses også responderende patienter i den PD-L1 negative population og enkelte patienter oplever totalt tumorsvind.

Single-arm studier, der er publiceret til dato og som har ligget til grund for 1L anbefalingerne fra Medicinrådet, giver et forholdsvis ensartet billede af en korrelation mellem PD-L1 udtryk og bedre effekt af behandling med immunterapi: generelt er responsrater højere blandt PD-L1 positive patienter og overlevelsen er længere. Undtagelsen er IMvigor210 kohorte 1, hvor billedet er lidt mere uklart: Median OS er væsentlig kortere for PD-L1+ vs PD-L1-, men 12m OS er sammenlignelig mellem grupperne. Responsraten er dog højere i den PD-L1 positive population (5).

Tabel 12			
Lægemiddel	Studie	Population	Korrelation?*
Atezolizumab	IMvigor210 kohorte 1 (5)	1L Cis-unfit	Nej – invers?
	IMvigor210 kohorte 2 (19)	2L efter platin	Ja
	SAUL (20)	2L efter platin	Ja
Pembrolizumab	KN052 (14)	1L Cis-unfit	Ja
Nivolumab	CM275 (21)	2L efter platin	Ja
Durvalumab	Fase 1/2 (22)	1L/2L	Ja
Avelumab	JAVELIN solid tumor fase 1b (23)	1L/2L	Ja

\* Der er ikke tale om statistiske test, men blot numeriske angivelse af om der er observeret højere effekt i den PD-L1 positiv populatin sammenlignet med ITT og/eller den PD-L1 negative population.

Når man kigger bredt over de fase 3 studier med immunterapi i blærekræft, der har søgt at bekræfte data fra fase 2 studierne, bliver billedet imidlertid et andet. I skemaet herunder er opsummeret effektdata fra fase 3 studier, hvor immunterapi som monoterapi er sammenlignet med kemoterapi. For hvert effektmål mOS, 12m OS og responsrate (ORR, medtaget, da OS er følsom for evt. efterfølgende behandlinger) er forskellen mellem PD-L1+ og ITT populationen angivet.

Tabel 13		Forskel i effekt mellem PD-L1+ og ITT population					
Lægemiddel	Studie/ population	ORR, %-point		mOS, måneder		12m OS, %-point	
		IC	CT	IC	CT	IC	CT
<b>Atezolizumab</b>	IMvigor211 2L efter platin (24)	<b>9,6</b> (23-13,4)	<b>7,8</b> (21,6-13,4)	<b>2,5</b> (11,1-8,6)	<b>2,6</b> (10,6-8,0)	<b>7,2</b> (46,4-39,2)	<b>8,8</b> (41,2-32,4)
	IMvigor130 1L (4)	<b>16</b> (39-23)	<b>0</b> (44-44)	<b>?</b> (NE-15,7)	<b>4,5</b> (17,6-13,1)	NR	NR
<b>Pembrolizumab</b>	KN045 2L efter platin (8)	<b>-0,8</b> (20,3-21,1)	<b>-4,3</b> (6,7-11)	<b>-2,1</b> (8,0-10,1)	<b>-2,4</b> (4,9-7,3)	<b>-4,2</b> (40,0-44,2)	<b>-2,9</b> (26,9-29,8)
	KN361 1L alle patienter (3)	NR for PD- L1+	NR for PD- L1+	<b>0,5</b> (16,1-15,6)	<b>0,9</b> (15,2-14,2)	<b>2,7</b> (58,7-56,0)	<b>1,6</b> (57,6-56,0)
<b>Durvalumab</b>	DANUBE (25)	<b>2,0</b> (28-26)	<b>-1</b> (48-49)	<b>1,2</b> (14,4-13,2)	<b>0</b> (12,1-12,1)	<b>3</b> (55-52)	<b>0</b> (51-51)

**IC: immunterapi som monoterapi, CT: kemoterapi, NR: ikke rapporteret. Tallene i parentes er punktestimer for hhv. PD-L1+ og ITT population for hver enkelt effektmål**

Som der fremgår af ovenstående tabel er der for IMvigor211 set en 9,6%-point højere responsrate i den PD-L1 positive population (ORR 23%) behandlet med immunterapi sammenlignet med ITT populationen (ORR 13,4). Der er imidlertid set omtrent samme stigning (7,8%-point) i responsrate blandt PD-L1 positive patienter behandlet med kemoterapi (ORR 21,6%) sammenlignet med ITT populationen (ORR 13,4%). En PD-L1+ cancer lader altså til i højere grad at være disponeret for effekt af behandling uanset om denne er immunterapi eller kemoterapi. Samme ensartede stigning for de to behandlinger kan ses mht. OS. For de andre studier ses lignende observationer: Både responsrate og overlevelse i kontrolarmene ændrer sig sammenligneligt med de eksperimentelle immunterapiarme når man sammenligner PD-L1 positive og ITT populationer.

Undtagelsen er IMvigor130, hvor der ses en berigelse af respondere i den PD-L1 positive population behandlet med immunterapi (16%-point), mens denne forskel ikke ses blandt patienter behandlet med kemoterapi (0%-point). Gevinsten ved mOS kan forventes at være længere for patienter i immunterapi sammenlignet med kemoterapi, omend data ikke er rapporteret endnu. Alligevel er det også for IMvigor130 værd at bemærke, at mOS i den PD-L1 positive population behandlet med kemoterapi er 4,5 måned længere end for ITT populationen. Det er bemærkelsesværdigt, at denne korrelation i IMvigor130 er det modsatte af hvad der blev observeret med samme lægemiddel i samme patientpopulation i IMvigor210 kohorte 1. I modsætning til IMvigor130 lader PD-L1 udtryk til at have en negativ indflydelse på både responsrate og overlevelse for både immunterapi og kemoterapi i KN045 studiet, mens resultaterne af både KN361 og DANUBE lader til ikke at være påvirket af PD-L1 udtryk. Dette tyder på en vis grad af tilfældighed over korrelationen mellem PD-L1 udtryk og overlevelse.

Alt i alt indikerer den tilgængelige evidens, at i hvert fald en del af en korrelation mellem PD-L1 udtryk og effekt af immunterapi, der blev observeret ved single-arm studierne med immunterapi, også vil kunne ses ved behandling med kemoterapi. Vi vurderer derfor på baggrund af ovenstående fem fase 3 forsøg, at PD-

L1 i højere grad er prognostisk markør og kun i ringe grad er i prædiktiv. Dette er i øvrigt i god overensstemmelse med den ROC-kurve, der er lavet i forbindelse med pembrolizumab i KN052. Det er i øvrigt bemærkelsesværdigt, at en række af verdens førende forskere inden for blærekræft for nylig har publiceret en prædiktiv model for effekt af immunterapi i blærekræft. I modellen indgår fem faktorer og PD-L1 udtryk er ikke blandt dem (26).

### PD-L1 i JB100

PD-L1 er i JB100 målt ved baseline før behandling med kemoterapi og det var ikke et inklusionskriterium at patienterne kunne levere en valid PD-L1 test. PD-L1 blev målt ved SP263 og en sample blev betragtet som positiv hvis PD-L1 positive immunceller eller tumorceller udgjorde mere end 25% (27).

Baseline karakteristika for hhv. PD-L1 positive og PD-L1 negative patienter i JB 100 er rapporteret i EPAR'en (11) og gengivet i skemaet herunder. For 72/700 (10,3%) af patienterne var det ikke muligt at lave en PD-L1 valid test.

Tabel 14		
Baseline karakteristika i PD-L1 positive og negative populationer (11)	Subjects with PD-L1 positive tumors (N=358)	Subjects with PD-L1 negative tumors (N=270)
<b>Age (years), n (%)</b>		
<65 years	111 (31.0)	95 (35.2)
≥65 years	247 (69.0)	175 (64.8)
65-<75 years	145 (40.5)	120 (44.4)
75-<85 years	98 (27.4)	52 (19.3)
≥85 years	4 (1.1)	3 (1.1)
<b>Mean (SD)</b>	68.1 (9.78)	67.4 (8.75)
<b>Q1</b>	62.00	62.00
<b>Median</b>	70.00	68.00
<b>Q3</b>	75.00	73.00
<b>Range (min, max)</b>	(32.0, 90.0)	(38.0, 89.0)
<b>Race, n (%)</b>		
Black or African American	1 (0.3)	1 (0.4)
American Indian or Alaska Native	0	0
Asian	75 (20.9)	57 (21.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0
White	240 (67.0)	186 (68.9)
Other	19 (5.3)	14 (5.2)
Unknown	23 (6.4)	12 (4.4)
<b>Gender, n (%)</b>		
Male	274 (76.5)	211 (78.1)
Female	84 (23.5)	59 (21.9)
<b>Ethnicity, n (%)</b>		
Hispanic or Latino	12 (3.4)	11 (4.1)



Not Hispanic or Latino	298 (83.2)	225 (83.3)
Not reported	42 (11.7)	32 (11.9)
Unknown	6 (1.7)	2 (0.7)
<b>Pooled Geographic Region, n (%)</b>		
North America	16 (4.5)	15 (5.6)
Europe	212 (59.2)	171 (63.3)
Asia	71 (19.8)	53 (19.6)
Australasia	44 (12.3)	22 (8.1)
Rest of the World	15 (4.2)	9 (3.3)
<b>Best response to first-line chemotherapy (IRT)</b>		
CR or PR	267 (74.6)	192 (71.1)
SD	91 (25.4)	78 (28.9)
<b>Site of metastasis (IRT)</b>		
Visceral	167 (46.6)	172 (63.7)
Non-Visceral	191 (53.4)	98 (36.3)
<b>Histopathological classification</b>		
Carcinoma	300 (83.8)	239 (88.5)
Carcinoma with Squamous	21 (5.9)	16 (5.9)
Carcinoma with Glandular	9 (2.5)	5 (1.9)
Carcinoma with Variant	28 (7.8)	10 (3.7)
Other	0	0
<b>ECOG performance status</b>		
0	221 (61.7)	155 (57.4)
1	135 (37.7)	113 (41.9)
2	1 (0.3)	0
3	1 (0.3)	2 (0.7)
4	0	0
Not reported	0	0
<b>First-line chemotherapy regimen</b>		
Cisplatin	0	0
Gemcitabine	0	0
Cisplatin+Gemcitabine	199 (55.6)	143 (53.0)
Carboplatin+Gemcitabine	128 (35.8)	118 (43.7)
Carboplatin+Cisplatin+Gemcitabine	29 (8.1)	9 (3.3)
Not reported		0
<b>Creatinine clearence</b>		
≥60 ml/min	201 (56.1)	130 (48.1)
<60 ml/min	154 (43)	136 (50.4)

Som det fremgår af tabellen, er patienterne i de hhv. PD-L1 positive og negative populationer ensartet fordelt mht. baseline karakteristika. Det er dog værd at bemærke, at relativt flere PD-L1 negative patienter

havde viscerale metastaser sammenlignet med de PD-L1 positive patienter (63,7% vs 46,6). Flere PD-L1 negative end PD-L1 positive patienter havde dårlig nyrefunktion målt ved creatinine clearance under 60ml/min og flere blev behandlet med carboplatin+gemcitabine. En vis skævvridning er altså til stede mellem de to populationer.

I forbindelse med klinisk spørgsmål 1 efterspørges specifikt subgruppeanalyser på hhv. PD-L1 positive og negative patientgrupper. Disse er tilgængelige i EPAR'en (11) og angivet herunder:

Tabel 15	Subjects with PD-L1 positive tumors (N=358)		Subjects with PD-L1 negative tumors (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)	
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)	

Som det fremgår af tabellen er der klinisk relevante forskelle i effekt ved behandling med avelumab+BSC i sammenligning med BSC alene både i PD-L1 positive og negative patientgrupper. Overlevelsen er signifikant forøget ved avelumab-behandling i den PD-L1 positive gruppe og også numerisk forøget i den PD-L1 negative (median forskel 5,5 måneder til fordel for avelumab), men de bredere konfidensintervaller, der er resultatet af subgruppeanalyser, krydser 1 og forskellen er således ikke statistisk signifikant for denne gruppe. Progressionsfri overlevelse er både klinisk relevant forøget og statistisk signifikant for begge grupper.

Responrater i JB100 skal tages med det faktum in mente, at patienterne for at kunne indgå i studiet skulle have haft effekt (CR/PR/SD) af initial behandling med kemoterapi. Responrater i JB100 er derfor forholdsvis lave og altså udtryk for patienter, der udvikler SD→PR/CR eller PR→CR. Det er værdt bemærke, at der i avelumab+BSC armen af den PD-L1 negative population blev observeret en responstrate på 9,4%, heraf var 2,9%-point komplette responser. I BSC-armen af den PD-L1 negative population blev der observeret en responstrate på 3,8%. Vedligeholdelsesbehandling med avelumab er altså også effektivt i den PD-L1 negative population (11).

I øvrigt ses et mønster lignende det, der er beskrevet ovenfor for de andre fase 3 studier, hvor PD-L1 udtryk er undersøgt i blærekræft: median OS er længere i begge PD-L1 positive populationer (avelumab+BSC vs BSC) sammenlignet med de tilsvarende PD-L1 negative populationer. Det bemærkes at median OS er 4,1 måned længere ved BSC i den PD-L1 positive population sammenlignet den PD-L1 negative population. Dette kan ikke udelukkende tilskrives efterfølgende behandling med immunterapi, da andelen af patienter, der ikke har haft en PFS-event ved 12 måneder, er dobbelt så stor i den PD-L1 positive population som i den PD-L1 negative. PD-L1 udtryks rolle som biomarkør i JB100 virker til at være den samme som i andre studier: hovedsageligt prognostisk og den prædiktive værdi er lav.

### Konklusion vedrørende PD-L1 som biomarkør.

På baggrund af de præsenterede og diskuterede data fra studier i avanceret blærekræft, hvor PD-L1 har været undersøgt er det vores vurdering at PD-L1 ikke bør anvendes i forbindelse med behandlingsvalg i dansk klinisk praksis. Dertil er markørers prædiktive værdi for lav. Der blev i JB100 set klinisk relevante forskelle i effekt for både PD-L1 positive og negative populationer og resultatet af en analyse af PD-L1 udtryk er således ikke i stand til at forudsige hvilke patienter, der vil have gavn af behandlingen.

Ved ESMO i 2020 blev der præsenteret en planlagt, explorativ biomarkøranalyse fra JB100 (28). Heri blev det undersøgt om PD-L1, tumor mutation burden, gen-ekspressionsprofiler eller Fc-receptorvarianter eller -kopiantal alene eller i kombination kunne forudsige hvilke patienter, der ville have gavn af behandlingen. Ingen af de undersøgte markører gav et entydigt svar, men flere af dem bør undersøges i fremtidige forsøg. Disse resultater er generelt i overensstemmelse med en lignende analyse fra IMvigor130, hvor hverken PD-L1, Tumor mutationsbyrde eller andre biomarkører alene var i stand til at forudsige hvilke patienter, der ville have gavn af hhv. Immun- eller kemoterapi (29). Biomarkørområdet i blærekræft er efter vores vurdering et område, der endnu ikke har fået sit gennembrud og mere forskning på området er nødvendig.

### *Konsekvens for denne ansøgning og implementering i dansk klinisk praksis*

Som nævnt ovenfor mener vi ikke, at PD-L1 bør være diskriminerende markør for behandlingsvalg i blærekræft. Der er imidlertid to behandlinger, der er godkendt af EMA og senere anbefalet af Medicinrådet i Danmark på baggrund af PD-L1 udtryk, nemlig pembrolizumab og atezolizumab. Derfor vil en vis pragmatisk tilgang være nødvendig. Vi ser det ikke som en optimal løsning at lade PD-L1 udgå som markør i dansk klinisk praksis, da det, jvf gældende EMA-indikationer for immunterapi i 1L, vil betyde, at de immunterapier ikke kan anvendes og patienterne således fratages en behandlingsmulighed. Omvendt finder vi heller ikke, at det er rimeligt at lade en vurdering af en ny behandlingsmulighed hvile på et så usikkert grundlag som PD-L1 udtryk. Vi anbefaler derfor at udelade klinisk spørgsmål 2 og lade implementeringen af avelumab som vedligeholdelsesbehandling hvile alene på klinisk spørgsmål 1. Der vil så, i fald avelumab anbefales som vedligeholdelsesbehandling, være tre behandlingsmuligheder med immunterapi for patienter, der ikke tåler cisplatin og er positive for PD-L1: immunterapi monoterapi med pembrolizumab eller atezolizumab eller carboplatin-gemcitabine efterfulgt af avelumab som vedligeholdelsesbehandling.

## 7.7 Rationale for fast dosering af avelumab

JB100 er udført med en vægtbaseret dosering på 10 mg/kg Q2W, mens den af EMA godkendte dosering er 800 mg Q2W uafhængig af patientens vægt (30).

Godkendelsen af fast 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 (31).

Farmakokinetiske data blev opsamlet fra 1.827 patienter, der var indrullet i tre kliniske forsøg med avelumab, (NCT01772004, NCT01943461, og NCT02155647). Her blev minimum og maximum serumkoncentration ved første cyklus såvel som steady state målt. Simuleringer af eksponering, der sammenligner vægtbaseret og flad dosering efter den første cyklus og ved steady state blev udført ved hjælp af tidligere udviklede og validerede populations-PK-modeller.

Den flade dosis forventes at give eksponering i patienterne, der er sammenlignelig med den, der er observeret ved vægtbaseret dosering, omend med lidt lavere variabilitet. Simuleringerne resulterede i forventning om sammenlignelig exposure:safety- og exposure:efficacy-forhold for hhv. Fast dosis og vægtbaseret dosering. (31)

## 7.8 Betydning af vedligeholdelsesbehandling for patient og sygehus

Vedligeholdelsesbehandling med avelumab er forbundet med fordele og ulemper for patient og sygehus, som skal opvejes når der vælges om en patient skal tilbydes vedligeholdelsesbehandling. Det må betragtes som en fordel, at overlevelsen ved vedligeholdelsesbehandling er forlænget med median 7,5 måneder sammenlignet med at vente på progression og der vurderer, om patienten er i stand til at modtage 2L behandling. Progressionsfri overlevelse er ligeledes længere ved vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Det er vores erfaring fra oplæg fra patienter samt samarbejde med patientforeninger at netop progressionfrihed i høj grad er ensbetydende med håb. Denne værdi for den enkelte patient kan ikke måles med forhåndenværende metoder og kan således ikke kvantificeres. Overlevelsesgevinsten sker på baggrund af en tolerabel behandling, der, som forventet af en aktiv behandling, giver anledning til flere bivirkninger end observation. Omend disse bivirkninger kan være alvorlige for den enkelte patient og bør behandles som sådan, er det ikke noget, der er gået ud over patienternes livskvalitet.

Disse fordele skal holdes op imod det faktum, at patienten modtager behandling hver 14. dag og således skal bruge en del tid på hospitalet og nogle vil givetvis derved blive mindet om deres sygdom mere end de finder behageligt. Sammenlignet med observation vil vedligeholdelsesbehandling også medføre et øget resourceforbrug på hospitalerne, omend dette i det lange løb kan betragtes som et positivt problem, da det stammer fra det faktum, at patienterne lever længere.

Bavencio® (avelumab) til 1. linje  
vedligeholdelsesbehandling af voksne  
patienter med lokalt fremskreden eller  
metastatisk urotelialkræft, som er progressionsfri  
efter platinbaseret kemoterapi (i 1. linje)

## Omkostning pr. patient og budgetkonsekvensanalyse

---

Ansøgning til Medicinrådet

22 februar, 2021

Pfizer kontakt:

Daniel Sloth Hauberg

+45 2670 9423

DanielSloth.Hauberg@pfizer.com

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup


# Indholdsfortegnelse

Forkortelser anvendt i analysen .....	4
1 Baggrund.....	6
1.1 Avelumab.....	7
1.2 Patientpopulation i Danmark .....	8
1.3 Dansk klinisk praksis .....	9
1.4 Kliniske spørgsmål .....	9
2 Metode .....	9
2.1 Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 1.....	10
2.1.1 Beskrivelse af CU-modellen .....	10
2.1.2 Population til klinisk spørgsmål 1 .....	14
2.1.3 Intervention .....	14
2.1.4 Komparator.....	15
2.1.5 Analysens perspektiv .....	15
2.1.6 Tidshorisont .....	15
2.1.7 Diskontering.....	15
2.1.8 Mortalitet .....	16
2.1.9 Progressionsfri overlevelse.....	19
2.1.10 Behandlingslængde .....	22
2.1.11 Medicinomkostninger.....	27
2.1.12 Hospitalsomkostninger.....	33
2.1.13 Patientomkostninger .....	41
2.1.14 Følsomhedsanalyser .....	46
2.1.15 Oversigt over basisantagelser i analysen til klinisk spørgsmål 1 .....	50
2.2 Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.....	51
2.2.1 Beskrivelse af de tilgængelige data .....	51
2.2.2 Rationale bag at udarbejde en omkostningsanalyse.....	52
2.2.3 Estimering af den gennemsnitlige behandlingslængde.....	53
2.2.4 Beskrivelse af omkostningsmodellen .....	56
2.2.5 Population til klinisk spørgsmål 2 .....	58
2.2.6 Intervention .....	58
2.2.7 Komparator.....	58
2.2.8 Analysens perspektiv .....	58

2.2.9	Diskontering.....	59
2.2.10	Behandlingslængde .....	59
2.2.11	Medicinomkostninger.....	60
2.2.12	Hospitalsomkostninger.....	61
2.2.13	Patientomkostninger .....	65
2.2.14	Følsomhedsanalyser .....	66
2.2.15	Oversigt over basisantagelser i analysen til klinisk spørgsmål 2 .....	68
3	Resultater .....	69
3.1	Resultater: Omkostning pr. patient for klinisk spørgsmål 1.....	69
3.1.1	Hovedanalysen .....	69
3.1.2	Følsomhedsanalyser .....	72
3.2	Resultater: Omkostning pr. patient for klinisk spørgsmål 2.....	74
3.2.1	Hovedanalysen .....	74
3.2.2	Følsomhedsanalyser .....	77
3.3	Resultater: Budgetkonsekvensanalyse for klinisk spørgsmål 1.....	78
3.3.1	Budgetkonsekvens i 'real-world' scenariet .....	79
3.3.2	Budgetkonsekvens i 'protokol' scenariet .....	80
3.4	Resultater: Budgetkonsekvensanalyse for klinisk spørgsmål 2.....	80
3.4.1	Budgetkonsekvens i 'real-world' scenariet .....	81
3.4.2	Budgetkonsekvens i 'uptake-all' scenariet .....	82
4	Konklusion .....	83
5	Referencer .....	84
6	Appendix A.....	0

## Forkortelser anvendt i analysen

1LM	Førstelinje vedligeholdelsesbehandling
2L	Andenlinjebehandling
AE	Bivirkninger
AIC	Akaike Information Criterion
AIP	Apotekets indkøbspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BICR	Blinded independent central review
BSA	Overfladeareal
BSC	Placebo
CaG	Gemcitabin+carboplatin
CR	Komplet respons
CU	Cost-utility
DaBlaCa	Dansk Blærecancer Udvalg
DRG	Diagnose relaterede grupper
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GC	Gemcitabin+cisplatin
Gns	Gennemsnitlig
IO	Immunterapi
irAE	Immunrelaterede bivirkning
IPD	Individuelle patientdata
IV	Intravenøst
JB100	Javelin Bladder 100
KM	Kaplan-Meier
LCC	Leeds Cancer Center
LMV	Laboratoriemedicinsk vejledning
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
OS	Overlevelse
OWSA	Envejs-følsomhedsanalyser



PFS	Progressionsfri overlevelse
PPS	Progredierende
PR	Partiel respons
RWD	Real-world data (observationelle data)
SD	Stabil sygdom
SmPC	Produktresumé
SoC	Standardbehandling
TEAE	Behandlingsrelaterede bivirkninger
TTD	Tid til behandlingsophør
Tx lines	Behandlingslinje
UC	Urotelialkræft

# 1 Baggrund

Urotelialt karcinom (UC) er en samlet betegnelse, som dækker over kræft opstået i blæren eller i den øvrige del af urinvejene (1). Før publicering af fase 3 studiet Javelin Bladder 100 (JB100), var det næsten 20 år siden et fase 3 studie sidst kunne rapportere en signifikant forbedret OS i førstelinjebehandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC (2–6).

Omkring 90% af tilfældene opstår i blæren, mens de resterende 10% opstår i den øvrige del af urinvejene (7). Fra 2014-2018 blev ca. 2.100 patienter ramt af UC pr. år, hvilket betød, at UC var den syvende mest hyppige kræftform i Danmark i perioden (8). Dødeligheden i samme periode var ca. 470 patienter pr. år, og dermed var UC den niende mest hyppige cancerrelaterede dødsårsag (9). Ved udgangen af 2016 levede omkring 19.200 personer med diagnosen (prævalens), herunder ca. 14.200 mænd og 5.000 kvinder (10).

Som beskrevet ovenfor dækker betegnelsen UC både over blærekræft og kræft opstået i den øvrige del af urinvejene. Der findes en række risikofaktorer, som påvirker sandsynligheden for at få blærekræft. De risikofaktorer kan opdeles i to typer: Risikofaktorer som kan påvirkes (modificerbare), og risikofaktorer som ikke kan påvirkes (ikke-modificerbare). De modificerbare risikofaktorer inkluderer rygning, eksponering til visse typer kemikalier, visse typer medicin, arsenik i drikkevand og/eller ikke at drikke nok væske (11–13). De ikke-modificerbare faktorer som påvirker sandsynligheden for at få UC, er bl.a. etnicitet, alder, køn, kroniske blæreinfektioner, tidligere diagnosticeret med blærekræft, medfødte defekter af blæren, genetisk disposition samt tidligere behandling med visse typer kemoterapi og/eller strålebehandling (13).

Ifølge data fra Dansk Blærecancer Udvalg (DaBlaCa) vil ca. 50% af nydiagnosticerede blærekræftpatienter have invasive tumorer (stadie T1a-T4b) på diagnosetidspunktet, svarende til ca. 1.000 patienter pr. år. Blandt denne gruppe af patienter er ca. 74% mænd, med en medianalder på 74 år (14). Den yngste patient diagnosticeret med invasiv blærecancer siden september 2014 var 31 år (14). Af de ca. 1.000 patienter, som har en invasiv tumor, bliver ca. 50% diagnosticeret med muskelinvasiv blærecancer (stadie T2a-T4b), svarende til ca. 500 patienter pr. år (14,15). Af dem vil ca. 20% have metastaser på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at der om året er ca. 100 nye blærekræftpatienter med metastaser på diagnosetidspunktet (15).

Udover patienter med blærekræft vil patienter med kræft i de øvrige urinveje ligeledes være en del af den samlede UC-population. Som beskrevet ovenfor drejer det sig om ca. 10%, svarende til 10 patienter, som har metastaserende kræft i de øvrige urinveje på diagnosetidspunktet.

1-års overlevelsen for patienter diagnosticeret med T1 blærekræft er 85-87% mens 1-års overlevelsen for patienter med T2-T4b er 60-65% (14). Ubehandlet er medianoverlevelsen (OS) for patienter med metastatisk UC mellem 3-6 måneder (14), mens et nyligt publiceret retrospektivt studie af Omland m.fl. (2021) på danske patienter diagnosticeret med lokalavanceret eller metastatisk UC finder en median OS på 11,7 måneder, for patienter som modtager systemisk onkologisk behandling. Studiet er baseret på journalgennemgang, og inkluderer både patienter behandlet med gemcitabin+cisplatin (GC) og gemcitabin+carboplatin (CaG). For patienter behandlet med GC er median OS 14,0 måneder, mens patienter behandlet med CaG har en median OS på 9,8 måneder (16). Udenlandske studier har tidligere fundet en median OS mellem 9-14 måneder (2–6).

Bavencio® (avelumab) vedligeholdelsesbehandling introducerer en ny behandlingsmulighed til patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC. Formålet med denne analyse er at estimere omkostningen pr.

patient samt den samlede budgetkonsekvens ved at introducere avelumab vedligeholdelsesbehandling på det danske marked.

## 1.1 Avelumab

Den 21. januar godkendte Europa-kommissionen Bavencio<sup>®</sup> (avelumab) til følgende indikation (17):

*Bavencio er indiceret som monoterapi ved førstelinje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom (UC), som er progressionsfrie efter platinbaseret kemoterapi.*

Avelumab er et humant immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof rettet mod liganden for programmeret celledød 1 (PD-L1). Avelumab binder sig til PD-L1 og blokerer påvirkningen mellem PD-L1 og receptorer for programmeret celledød 1 (PD-1) og B7.1. Dette fjerner de undertrykkende virkninger af PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler, hvilket fører til genetablering af T-celle antitumorrespons. Avelumab har også vist sig at inducere naturel killer celler (NK) direkte tumorcellelyse via antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) (18).

Den godkendte dosis for avelumab er 800 mg administreret intravenøst (IV) over 60 minutter hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (17).

Fase 3 studiet JB100 havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed ved avelumab som vedligeholdelsesbehandling til patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC (19). Studiet viste, at avelumab vedligeholdelsesbehandling medførte en signifikant forlænget overlevelse for alle patienter med en reduktion i risikoen for at dø på 31% sammenlignet med patienter, som modtog BSC (placebo). Tilsvarende forlængede avelumab median OS med 7,5 måneder og medførte desuden en statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse (PFS). På trods af at patienter i BSC behandlingsarmen ikke modtog aktiv behandling havde de en estimeret livskvalitet, som var tilsvarende livskvaliteten observeret hos patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling. Desuden var bivirkningerne generelt tolerable og håndterbare (19).

Tabel 1 indeholder en kort beskrivelse af de vigtigste karakteristika ved avelumab.

Tabel 1: Beskrivelse af avelumab

<b>Handelsnavn</b>	<b>Bavencio®</b>
<b>Generisk navn (lægemiddelstof)</b>	Avelumab
<b>Indikation</b>	Bavencio er indiceret som monoterapi ved førstelinje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom (UC), som er progressionsfrie efter platinbaseret kemoterapi.
<b>Styrke og dosering</b>	Den anbefalede dosis af Bavencio som monoterapi er 800 mg, administreret intravenøst over 60 minutter hver 2. uge. Administration af Bavencio skal fortsætte i henhold til den anbefalede dosering, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
<b>ATC-kode</b>	L01XC31
<b>Udleveringsgruppe</b>	BEGR
<b>Pakning</b>	10 ml. konc. til infusionsvæske, opl. 20 mg/ml
<b>Markedsføringstilladelse</b>	21. januar 2021
<b>Opbevaring</b>	Uåbnet hætteglas: 3 år. Opbevares i køleskab mellem 2-8 °C

Kilde: Bavencio SmPC (17).

## 1.2 Patientpopulation i Danmark

I tillæg til de 110 patienter som årligt bliver diagnosticeret med lokalavanceret eller metastatisk UC, jf. afsnit 1, vil nogle patienter, som tidligere har modtaget kurativt intenderet behandling, udvikle metastatisk sygdom, ligesom nogle patienter med lavere sygdomsstadie ved diagnosetidspunktet, vil progredierte (15). Derfor vurderer fagudvalget, at den samlede population med lokalavanceret eller metastatisk UC er ca. 150 patienter pr. år. Af dem vurderer fagudvalget, at ca. 75%, svarende til ca. 110 patienter, vil opnå sygdomskontrol (enten stabil sygdom, partiel respons eller komplet respons) som følge af førstelinje induktionsbehandling med platinbaseret kemoterapi (GC eller CaG), og dermed vil være mulige kandidater til vedligeholdelsesbehandling (15). Artiklen af Omland m.fl. (2021) finder en gennemsnitlig årlig incidens af patienter, som vil være kandidater til vedligeholdelsesbehandling på 78 for på perioden 1. januar 2010 til 31. marts 2016.

Da de fleste patienter diagnosticeret med UC på et tidspunkt vil progredierte (20,21), er der rationale for at indføre en vedligeholdelsesbehandling for denne patientgruppe, jf. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af UC (15).

## 1.3 Dansk klinisk praksis

For at opnå viden om dansk klinisk praksis indenfor behandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC, herunder særligt ressourceforbrug til brug i den sundhedsøkonomiske analyse, har vi kontaktet en klinisk ekspert med indgående kendskab til behandling af UC i Danmark. Eksperten vi har benyttet, er overlæge på onkologisk afdeling på et dansk universitetshospital, og har indgående kendskab til dansk klinisk praksis. Formålet med denne dialog er at sikre, at den indsendte sundhedsøkonomiske analyse med dertil hørende behandlingsomkostninger i så høj grad som muligt, afspejler dansk klinisk praksis. Den kliniske ekspert ønsker at være anonym i rapporten, men har ikke modtaget nogen betaling fra Pfizer i forbindelse med sin rådgivning.

Som følge af den nuværende COVID-19 pandemi, hvor sygehusafdelingerne oplever et stort pres, har vi ikke ønsket at kontakte flere klinikere for at bede dem svare på spørgsmål omhandlende klinisk praksis. Alle steder i hovedanalyserne, hvor vi baserer estimatet på udsagn fra klinikeren, udarbejder vi følsomhedsanalyser, for på den måde at afdække en eventuel usikkerhed i estimaterne.

## 1.4 Kliniske spørgsmål

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet i henhold til de følgende to kliniske spørgsmål præsenteret i Medicinrådets protokol (15):

- **Klinisk spørgsmål 1:** Hvilken værdi har avelumab som vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med BSC (placebo) efter 1. linjebehandling med platinbaseret kemoterapi?
- **Klinisk spørgsmål 2:** Hvilken værdi har avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin sammenlignet med atezolizumab eller pembrolizumab som 1. linjebehandling?

## 2 Metode

Omkostning pr. patient- og budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 1 bygger på en Excel-baseret cost-utility (CU) model tilpasset danske forhold. Formålet med modellen er at estimere de inkrementelle omkostninger for patienter behandlet med hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling og BSC. Modellen er udviklet af Evidera for Pfizer Inc, og i dette afsnit vil modellens funktionalitet, brugerflade og input blive beskrevet.

For klinisk spørgsmål 2 har det ikke været muligt at identificere data for komparator, som har gjort det muligt at udvikle en CU-model. Derfor har vi været i dialog med Medicinrådets sekretariat, og har i samarbejde med dem aftalt at omkostning pr. patient- og budgetkonsekvensanalysen for klinisk spørgsmål 2, vil blive besvaret ved en mere simpel omkostningsmodel udviklet til formålet. Dette dokument vil ligeledes beskrive funktionalitet og input for den mere simple omkostningsmodel.

De to modeller fremsendes til Medicinrådet i samme Excel-fil. Filen åbner i fanen kaldet 'Klinisk spørgsmål 1'. Alle faner relateret til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 findes fra denne fane og indtil fanen 'klinisk

spørgsmål 2'. Alle faner efter denne fane anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 2. Metodebeskrivelsen for hver af de to modeller vil være opdelt i dette tekniske dokument.

## 2.1 Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 1

### 2.1.1 Beskrivelse af CU-modellen

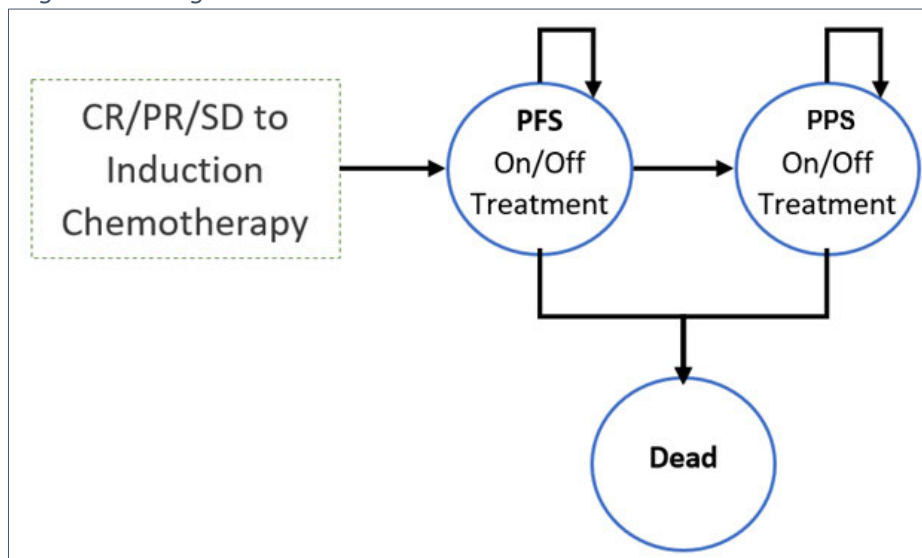
I dette afsnit beskriver vi den CU-model, vi har anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 1.

#### 2.1.1.1 CU-modellens struktur

CU-modellen er en partition-survival model, som bruger ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) og OS til at beregne andelen af patienter i hver tilstand over tid. De tre tilstande patienter kan befinde sig i er hhv. PFS, patienter i live efter progression (PPS) og død.

Modellen estimerer omkostningerne efter førstelinje induktionskemoterapi, for de patienter som enten opnåede komplet respons (CR), partiel respons (PR) eller stabil sygdom (SD) på dette. Figur 1 præsenterer en oversigt over modellens struktur.

Figur 1: Oversigt over CU-modellens struktur

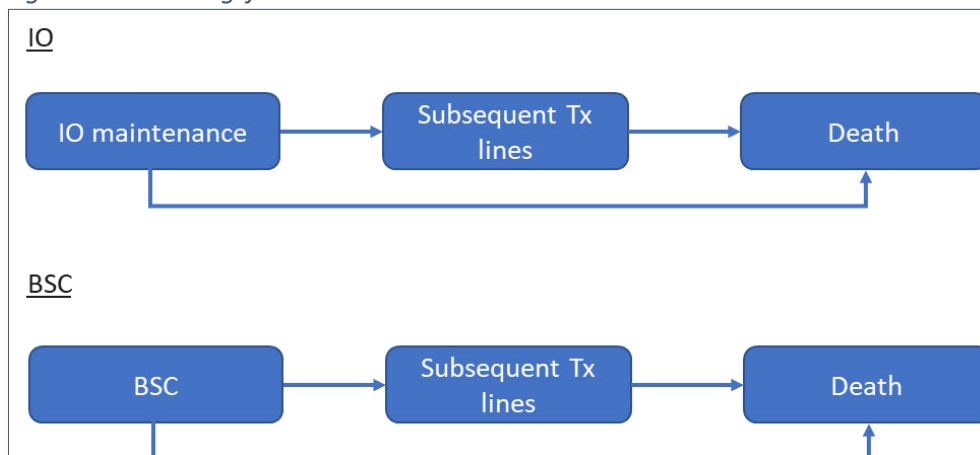


Note: CR=komplet respons, PR=partiel respons, SD= stabil sygdom, PFS=progressionsfri overlevelse, PPS=patienter i live efter progression

Kilde: CU-modellen

Behandlingslængden for både avelumab og BSC kan modelleres uafhængigt af PFS, hvilket gør det muligt at patienter kan modtage behandling både i kortere eller længere tid. Efter progression er det muligt for patienterne at fortsætte til andenlinjebehandling, modelleret som en samlet fordeling mellem godkendte andenlinje behandlinger (basket of treatments). Behandlingsflowet i modellen fremgår af figur 2.

Figur 2: Behandlingsflow i CU-modellen




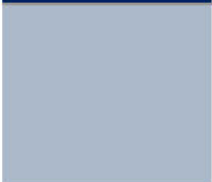




Note: IO maintenance=immunoterapi (avelumab vedligeholdelsesbehandling), Tx lines=behandlingslinje  
Kilde: CU-modellen.

### 2.1.1.2 CU-modellens brugerflade

CU-modellen kan estimere både effekt (utility) og omkostninger. I tilpasningen af den globale model til danske forhold har vi kun benyttet omkostningsdelen af modellen. Det har vi, fordi det ikke var krævet af Medicinrådet at inkludere utility-gevinsten ved behandlingen, da vi påbegyndte ansøgningsprocessen i 2020. Vi har dog ikke slettet input relateret til utility fra modellen, for at undgå eventuelle fejl i beregningerne af resultaterne det kunne medføre. Modellens cyklus er én uge, og i tabel 2 præsenterer vi en oversigt over de farvekoder, som benyttes til CU-modellens faner, inkl. en overordnet beskrivelse af indholdet som hver farvekode dækker over.

Tabel 2: Oversigt over farvekoder benyttet til fanerne i CE-modellen

Farvekode (faner)	Beskrivelse
	Farven dækker de to faner, som hhv. præsenterer formålet med modellen ('Introduction') og de mulige indstillinger ('Settings'). Introduktionsfanen indeholder en overordnet beskrivelse af modellen, mens det i fanen 'Settings' er muligt for brugeren at ændre i de overordnede indstillinger i modellen som fx diskontering og tidshorisont.
	Farven dækker over alle modelinput som fx behandlingens længde og omkostninger. I disse faner kan brugeren justere de mere detaljerede indstillinger i modellen som bl.a. ressourceforbrug og parametriske ekstrapolationer.
	Her findes modellens resultater beregnet på baggrund af de valgte indstillinger.
	Farven dækker over detaljerede beregninger for både effekt og omkostninger som er relevante, hvis man fx benytter en mikrobaseret omkostningstilgang. Men det er også i disse faner bl.a. medicinpriserne indtastes.
	Indeholder detaljerede resultater, som modellen bl.a. bruger til at lave relevante figurer og tabeller. Brugeren bør ikke ændre i disse faner.
	Fanen indeholder prædefinerede scenarier, og gør det muligt at overskrive alle justeringer brugeren har foretaget i modellens øvrige faner. Fanen bør ikke bruges af brugeren.

Som skitseret i tabel 2 er modellen opbygget således at de faner, der indeholder detaljerede beregninger for både effekt og omkostninger (blå-grå faner) ligeledes indeholder en række input, som benyttes af modelinputfanerne (gule faner). Derfor er det også i fanen 'Micro Costing' at brugeren kan justere medicinpriser, enhedsomkostningen ved medicinadministration samt enhedsomkostningen for ressourceforbrug, mens omkostninger og behandlingsmønster til behandling af bivirkninger kan justeres i fanen 'AE Costing'.

Udover farvekoderne benyttet til modellens faner, vil cellerne i hver fane også indeholde forskellige farvekoder. Cellernes farvekode er beskrevet i tabel 3.

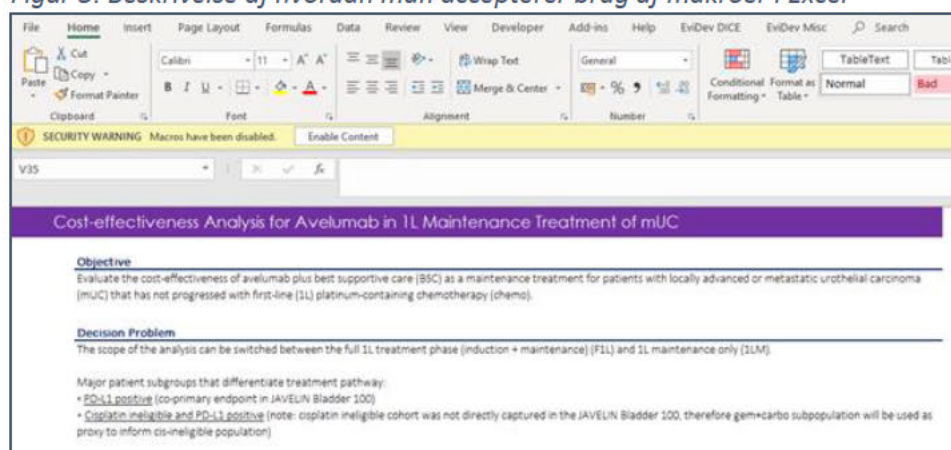


Tabel 3: Oversigt over farvekoder benyttet til cellerne i CE-modellen

Farvekode (celler)	Beskrivelse
	Celler med lysegrøn farve og sort skrift er inputceller, hvor brugeren kan foretage ændringer. Det kan fx være ændringer i forhold til ressourceforbrug (frekvens) og omkostningsestimater.
	Celler med mørkegrøn farve og sort tekst er drop-down lister, hvor brugeren kan vælge mellem forskellige præspecificerede input, som fx om bivirkninger skal beregnes ved brug af en mikrobaseret tilgang eller DRG-rater.
	Hvide celler med sort skrift er beregningsceller, og bør ikke ændres af brugeren.
	Mørkeblå celler med hvid skrift er data, som er linket fra andre steder i modellen. Benyttes i fanen 'Patient costs', som vi har inkluderet i modeltilpasningen for at sikre, at modellen lever op til Medicinrådets 'Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren' (22).

Det er værd at bemærke, at brugeren skal acceptere, at CU-modellen må anvende makroer, da det er et krav før modellen fungerer. Det er derfor muligt, man som bruger ser advarslen i den gule bjælke fra figur 3, når man åbner modellen. For at få den fulde funktionalitet af modellen, skal man her klikke på den grå boks med 'enable content'.

Figur 3: Beskrivelse af hvordan man accepterer brug af makroer i Excel



Modellen bruger makroerne til at beregne resultater og gennemføre følsomhedsanalyser. Derfor opdaterer resultaterne i modellen sig heller ikke automatisk, når input justeres, og det er i stedet nødvendigt at brugeren klikker på knappen 'Run Results' øverst i fanen 'Deterministic Results' efter justering af inputs i modellen for at få det opdaterede omkostning pr. patient resultat. Dette skyldes den fremgangsmåde man har valgt ved opbygning af modellen, og kan derfor ikke ændres. I modellens fane 'Model Engine' er det

dog muligt at få et overblik over resultaterne for hhv., avelumab og BSC. I celle C3 i 'Model Engine' fanen kan man justere hvilken behandling (avelumab eller BSC) der regnes på. Står der 1 i cellen regnes på avelumab mens 2 angiver BSC, og ændres denne værdi opdateres resultaterne i 'Model Engine' fanen med det samme.

### 2.1.2 Population til klinisk spørgsmål 1

For klinisk spørgsmål 1 ønsker fagudvalget at vurdere effekt og bivirkninger for den samlede population af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje, og som ikke har oplevet sygdomsprogression herefter (15).

Jf. afsnit 1 finder data fra DaBlaCa, at medianalderen på nydiagnosticerede danske UC-patienter med invasive tumorer er 74 år, hvoraf 74% er mænd. Median alderen fra DaBlaCa stemmer fint overens med informationerne i Medicinrådets protokol, som beskriver, at medianalderen blandt danske UC-patienter på diagnosetidspunktet er 73 år (15). Omland m.fl. (2021) finder en medianalder for hele populationen på 69 år (16), hvilket er sammenligneligt med populationen inkluderet i JB100. I JB100 var medianalderen ligeledes 69 år, mens andelen af mænd var en smule højere (77,29% i JB100 vs. 72,1% i Omland m.fl. (2021)) (16,18).

Ud fra de få baseline karakteristika der er tilgængelig i både JB100 og Omland m.fl. (2021) er det vores vurdering, at patientpopulationerne er sammenlignelige mht. alder, køn og histologi. Dog er der flere patienter i den danske kliniske virkelighed i relativ dårlig performancestatus. Dette er ikke uventet, da kliniske afprøvninger sædvanligvis har en række in- og eksklusionskriterier, som begrænser patientpopulationen, og det var således et krav i JB100, at patienterne skulle have ECOG PS 0-1. Populationen i JB100 udgør alligevel en væsentlig del af den danske population, og vi vurderer, at patientpopulationen og behandlingspraksis i forbindelse med og omkring JB100 er sammenligneligt med dansk klinisk praksis. Studiets resultater kan således umiddelbart overføres til danske forhold.

For at tage højde for at flere danske patienter er i dårligere performancestatus, hvilket er negativt korreleret med overlevelse, på diagnosetidspunktet gennemfører vi en følsomhedsanalyse, hvor vi benytter den ekstrapolation, som estimerer den laveste gennemsnitlige overlevelse. På den måde at estimerer vi effekten på de inkrementelle omkostninger hvis overlevelsen blandt danske patienter er lavere som følge af dårligere performancestatus.

### 2.1.3 Intervention

Interventionen i klinisk spørgsmål 1 er avelumab som vedligeholdelsesbehandling administreret som enten 800 mg, eller 10 mg/kg (maks. 800 mg), som intravenøs infusion hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger (15).

I vores analyse benytter vi en fast dosis på 800 mg som intravenøs infusion hver anden uge, jf. Bavencio SmPC (17).

Vi gennemfører dog en følsomhedsanalyse hvor vi anvender den relative dosisintensitet (RDI) fra JB100 på [REDACTED]. RDI måler forholdet mellem mængden af avelumab, der blev givet i studiet, og den mængde der

burde været givet. Dermed kan RDI ses som et mål for i hvor høj grad patienterne følger behandlingen. Vi forventer at patienter i dansk klinisk praksis, vil have en RDI som er sammenlignelig med patienterne fra JB100.

#### 2.1.4 Komparator

For klinisk spørgsmål 1 er komparator BSC (15).

#### 2.1.5 Analysens perspektiv

I analysen opgøres ressourceforbruget ud fra et samfundsperspektiv med begrænsninger, jf. Medicinrådets Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren (22). Det betyder, at vi i analysen inkluderer følgende omkostninger:

- Medicinomkostninger
- Hospitalsomkostninger (herunder bl.a. omkostninger til indlæggelser, ambulante besøg og administrationsomkostninger)
- Bivirkningsomkostninger
- Omkostninger til palliativ pleje
- Patientomkostninger
- Transportomkostninger for patienten.

Analysen inkluderer ikke produktionstab/gevinster, jf. metodevejledningen (22) ligesom vi vurderer, at en eventuel forskel i tværsektorielle sundhedsomkostninger (fx egen læge, hjemmepleje og genoptræning), samt omkostninger for patienten til køb af receptpligtig medicin mellem intervention og komparator vil være meget begrænset, hvorfor det ekskluderes fra analysen.

#### 2.1.6 Tidshorisont

Jf. metodevejledningen skal analysens tidshorisont være lang nok til at fange alle vigtige forskelle i omkostningerne mellem interventionen og komparator, således at en yderligere forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i væsentlig grad (22).

I vores hovedanalysen har vi derfor valgt en tidshorisont på 20 år, da det er en del længere end den forventede restlevetid for patienterne. Vi inkluderer derudover en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender medianopfølgningstiden fra JB100 ved data cut-off 19. januar 2020, som er på omkring 23 måneder. Det gør vi for at gennemføre en analyse hvor den kliniske og sundhedsøkonomiske ansøgning, har samme opfølgningstid.

#### 2.1.7 Diskontering

Alle omkostninger afholdt efter analysens første år tilbagediskonteres med den gældende diskonteringsrente på 3.5% fra Finansministeriet (23).

## 2.1.8 Mortalitet

For at estimere langtidsoverlevelsen for patienter behandlet med hhv. avelumab og BSC udover studieperioden i JB100, blev en parametrisk overlevelsesanalyse gennemført på OS Kaplan-Meier (KM) data. I modellen er seks standardekstrapolationer (weibull, log-normal, log-logistic, exponential, generalized gamma og gompertz) inkluderet, og valget af den parametriske fordeling, som bedst stemte overens med de observerede overlevelsesdata fra JB100, fulgte følgende tre skridt:

- Visuel inspektion af data og hvordan det stemte overens med observerede data (grafisk fit)
- Goodness-of-fit test (Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC))
- Klinisk plausibilitet af de langsigtede fremskrivninger.

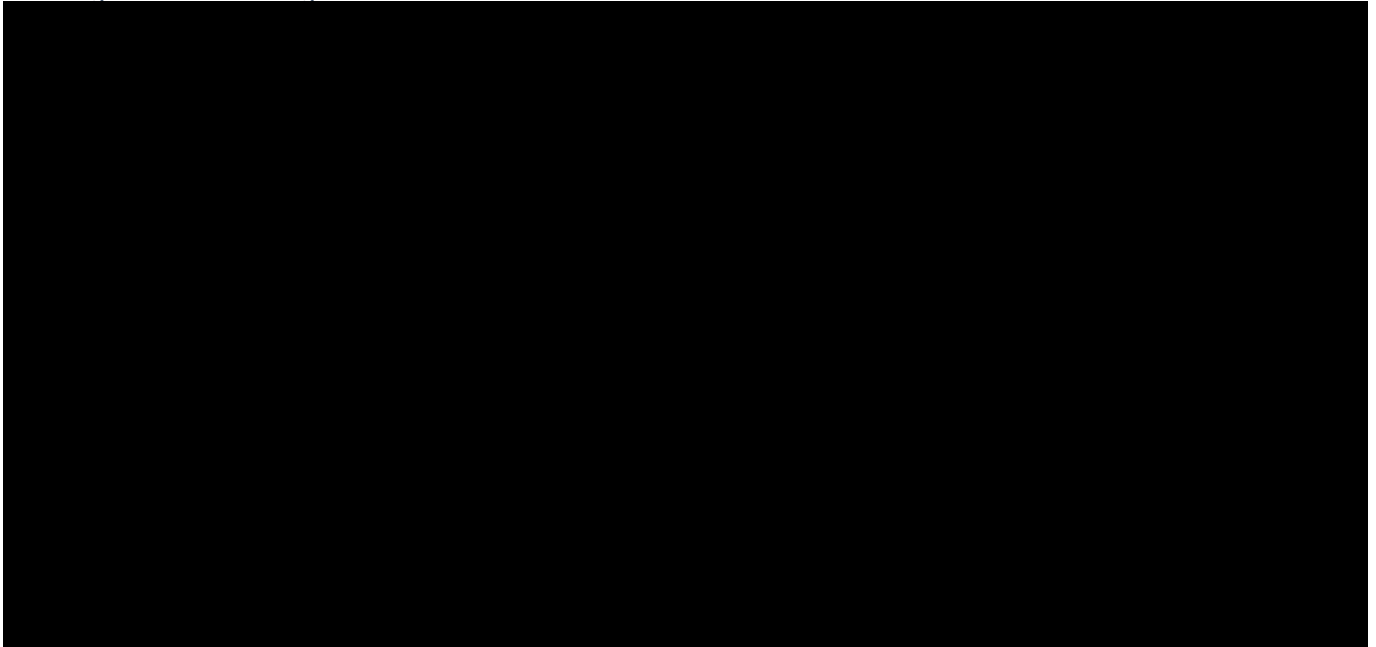
Som følge af COVID-19 situationen, har det ikke været muligt for os at få valideret ekstrapolatorerne hos danske kliniske eksperter. Som en del af udviklingen af den globale CE-model er de valgte ekstrapoleringer dog blevet valideret af interne kliniske eksperter hos Pfizer samt eksterne eksperter i modellering af sundhedsdata. Derudover er de langsigtede fremskrivninger af overlevelsen for patienter i BSC behandlingsarmen fra JB100 BSC blevet sammenholdt både med et observationelt studie (RWD) fra Leeds Cancer Center (LCC) og med overlevelsesdata fra to randomiserede studier gennemført af European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Data fra LCC indeholder ca. 5-års OS data, mens EORTC-data indeholder ca. 6-års OS data (5,21,24). Da data fra LCC og EORTC ikke er begrænset til patienter, som opnår sygdomskontrol (CR, PR eller SD) på kemoterapi, og fordelingen af patienter behandlet med hhv. GC og CaG varierer mellem studierne, er sammenligningen mellem overlevelsesdata for patienter i BSC behandlingsarmen fra JB100, LCC og EORTC dog ikke perfekt. For at sikre en højere grad af overensstemmelse mellem overlevelsesdata, er fordelingen fra LCC og EORTC vægtes for at matche andelen af patienter på hhv. GC og CaG fra JB100. For at begrænse populationen i LCC og EORTC til kun at inkludere de patienter, som har gaven af behandling med kemoterapi, blev overlevelsesdata kun inkluderet for patienter i live efter 21 uger. Det er den gennemsnitlige tid fra første infusion med kemoterapi til start på vedligeholdelsesbehandling. Efter disse justeringer var forskellen i den estimerede overlevelse mellem patienter i BSC behandlingsarmen fra JB100 og patienter fra LCC-studiet mindre end 10% efter 54 måneder, for ekstrapoleringen af BSC OS data med det bedste fit (log-normal), mens forskellen er ca. 1% efter 55 måneder sammenlignet med de to EORTC-studier. Dermed kan det konkluderes, at der er en høj grad af overensstemmelse mellem langtidsdata for overlevelsen fra både LCC og EORTC sammenlignet med estimerede data fra JB100.

### 2.1.8.1 Avelumab

De seks standardekstrapolationer stemte alle overens med det observerede data, jf. figur 4. Tabel 4 præsenterer et overblik over resultaterne for de gennemførte goodness-of-fit tests, og her har log-normal, bedste fit, da den har den laveste værdi af AIC og BIC. I hovedanalysen benytter vi log-normal ekstrapolator til at estimere den forventede langsigtede overlevelse for danske patienter, som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling. Dette er også den anbefalede ekstrapolator hos de interne kliniske eksperter og de eksterne eksperter i modellering af sundhedsdata. Den modellerede mediane overlevelse ved log-normal, for patienter behandlet med avelumab, er [redacted] måneder, hvilket skal sammenholdes med de observerede 22,1 måneder i JB100. Som beskrevet i afsnit 2.1.2 udarbejder vi en følsomhedsanalyse med den laveste gennemsnitlige overlevelse. Derudover gennemfører vi også en følsomhedsanalyse, hvor vi benytter den ekstrapolator, som prædikerer den højeste gennemsnitlige

overlevelse. Det gør vi for at dække usikkerheden i den estimerede overlevelse, særligt som følge af vores begrænsede adgang til input fra kliniske eksperter.

*Figur 4: Kaplan-Meier og ekstrapolering af OS for patienter der har modtaget avelumab vedligeholdelsesbehandling*



Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

*Tabel 4: Goodness-of-fit test for ekstrapolering af OS for patienter der har modtaget avelumab vedligehold*

The table area is completely blacked out, indicating that the goodness-of-fit test results are not visible in this document version.

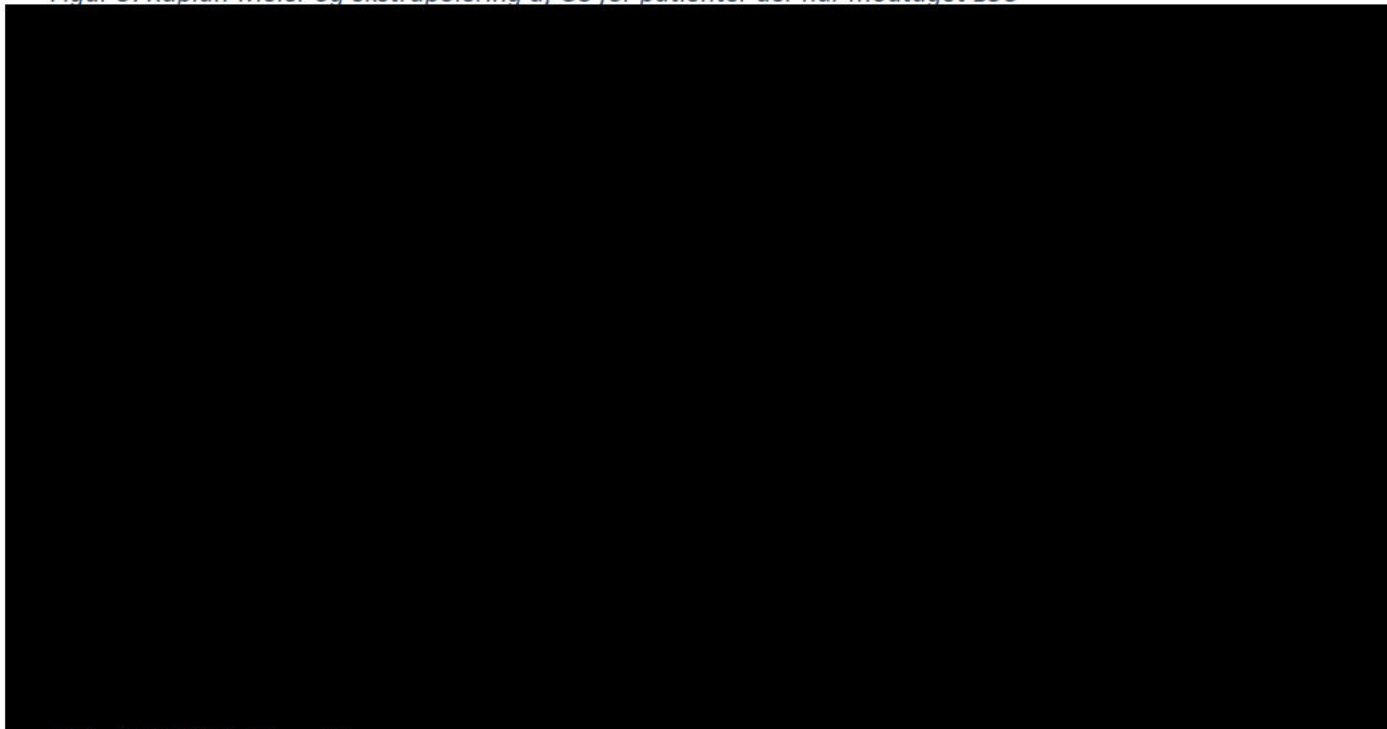
Note: AIC= Akaike Information Criterion; BIC= Bayesian Information Criterion.  
Kilde: CU-modellen.

#### 2.1.8.2 BSC

For patienter behandlet med BSC blev alle seks ekstrapolationer igen vurderet plausible baseret på deres grafiske fit. I forhold til goodness-of-fit test havde generalized gamma bedste fit med lavest AIC og BIC, men fordi den krydser den langsigtede fremskrivning af log-normal fremskrivningen for patienter i avelumab vedligeholdelsesbehandling, blev den ikke vurderet til at være klinisk plausibel. Derudover er AIC og BIC for

log-normal fremskrivningen lig AIC og BIC for generalized gamma, og i hovedanalysen benytter vi derfor log-normal ekstrapolationen til at estimere overlevelsen for danske patienter, som modtager BSC. Den modellerede mediane overlevelse ved log-normal, for patienter der modtager BSC, er [redacted] måneder, hvilket skal sammenholdes med de observerede 14,3 måneder i JB100. Følsomhedsanalyserne for ekstrapolering af OS for BSC følger dem identificeret for patienter behandlet med avelumab, da det er her den største variation i de estimerede omkostninger findes.

*Figur 5: Kaplan-Meier og ekstrapolering af OS for patienter der har modtaget BSC*



Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

*Tabel 5: Goodness-of-fit test for ekstrapolering af OS for patienter der har modtaget BSC*

Ekstrapolering	AIC	BIC
----------------	-----	-----

<b>Weibull</b>	
<b>Log-normal</b>	
<b>Log-logistic</b>	
<b>Exponential</b>	
<b>Generalized gamma</b>	
<b>Gompertz</b>	

Note: AIC= Akaike Information Criterion; BIC= Bayesian Information Criterion.  
 Kilde: CU-modellen.

## 2.1.9 Progressionsfri overlevelse

I vores hovedanalyse benytter vi blinded independent central review (BICR) KM data for PFS fra JB100, og valget mellem de mulige parametriske ekstrapolationer følger beskrivelsen fra afsnit 2.1.8.

Baseret på det observerede PFS-data har vi vurderet, at et såkaldt piece-wise fit havde større grad af overensstemmelse med det observerede PFS-data, og altså dermed et bedre grafisk fit. Piece-wise modellering er, i modsætning til single-fit modellering, mere fleksibel, fordi de muliggør modellering af funktioner med forskellig hældning (hazards) over tid (26). I dette tilfælde giver en opdeling i hhv. de første 8 uger og perioden herefter den bedste goodness-of-fit test.

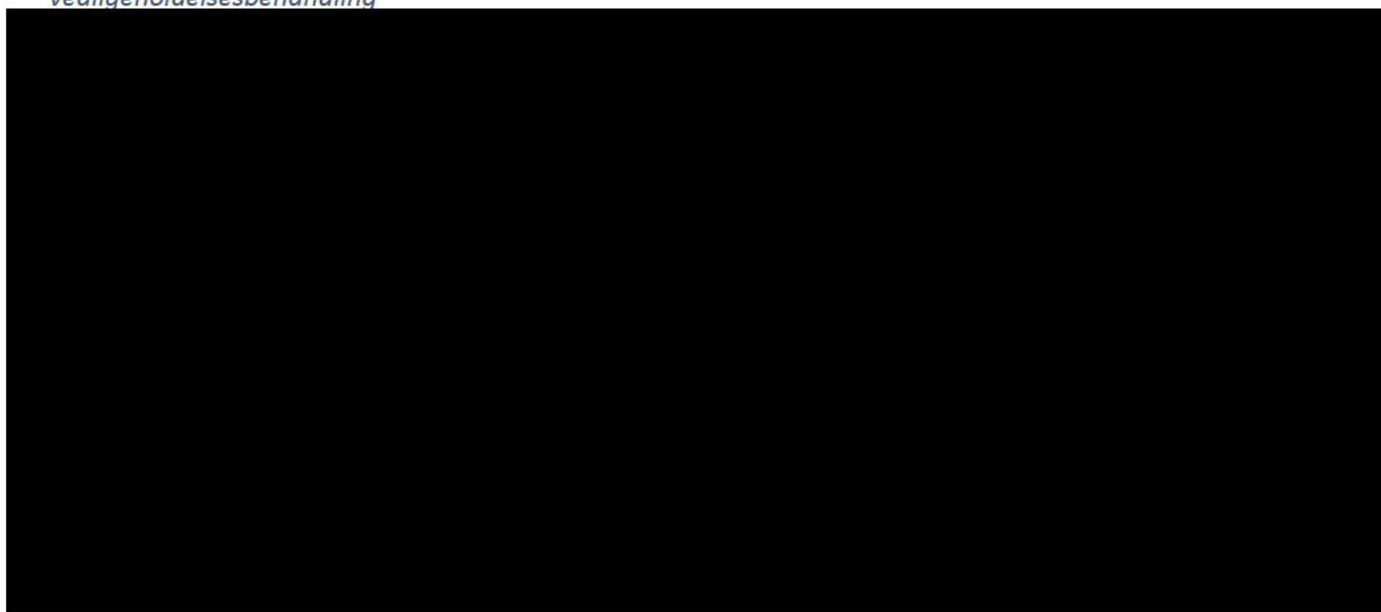
Som det også var tilfældet ved ekstrapoleringen af mortalitet, er de langsigtede fremskrivninger blevet sammenholdt med ekstern data fra EORTC og valideret af interne kliniske eksperter hos Pfizer samt eksterne eksperter i modellering af sundhedsdata. Fra EORTC-studierne er det imidlertid kun muligt at finde KM data for PFS for patienter behandlet med GC. I et forsøg på at undersøge graden af konsistens mellem PFS fra JB100 og fra EORTC antog vi, at KM kurven for PFS, for patienter behandlet med CaG, ville have samme form og fordeling, som den KM kurve for PFS der var præsenteret i EORTC for patienter behandlet med GC. Herefter skalerede vi kurven, så median PFS i figuren stemte overens med median PFS rapporteret for patienter behandlet med CaG fra EORTC-studierne. Den beregnede KM kurve, for patienter behandlet med CaG, blev valideret mod to fase 2 studier, heriblandt et dansk/svensk studie af Holmsten m.fl. (2019), som begge præsenterede PFS kurver for patienter behandlet med CaG, og i valideringen fandt vi stor overensstemmelse mellem data (27,28). De to PFS-kurver fra EORTC blev herefter vægtet med andelen af patienter behandlet med hhv. GC og CaG fra JB100 for at producere en enkelt PFS-kurve, ligesom kun patienter i live efter 21 uger blev inkluderet i estimationen, jf. beskrivelsen i afsnit 2.1.8. Baseret på disse justeringer og antagelser var uoverensstemmelsen mellem PFS-data fra EORTC-studierne og den ekstrapolerede PFS for patienter i BSC behandlingsarmen fra JB100 med bedste fit ca. 1% efter 55 måneder.

### 2.1.9.1 Avelumab

Figur 6 præsenterer KM data for PFS fra JB100 inkl. ekstrapolation af PFS på baggrund af de seks valgte parametriske funktioner. Baseret på visuel inspektion stemmer exponential fordelingen ikke overens med det observerede data, og i tabel 6 ses det også, at den har det dårligste fit målt på AIC og BIC. Tilsvarende ses det i tabellen, at for de første 8 uger har ekstrapoleringen af PFS baseret på gompertz det bedste

statistisk fit baseret på AIC og BIC, mens det i perioden efter de første 8 uger er log-normal. I hovedanalysen benytter vi derfor gompertz i de første 8 uger, mens vi i perioden herefter anvender log-normal ekstrapolationen til at estimere den forventede PFS for danske patienter, som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling. Den modellerede mediane PFS ved log-normal, for patienter behandlet med avelumab, er [redacted] måneder, hvilket skal sammenholdes med de observerede 3,7 måneder i JB100. Ligesom ved estimering af overlevelse gennemfører vi også følsomhedsanalyser for PFS. Igen udarbejder vi to følsomhedsanalyser hvor vi benytter den ekstrapolation som forudsiger hhv. den længste og korteste periode med PFS. Det gør vi for, som beskrevet i afsnit 2.1.8.1, at dække usikkerheden i den estimerede PFS som følge af den nuværende COVID-19 situation.

*Figur 6: Kaplan-Meier og ekstrapolering af PFS for patienter der har modtaget avelumab vedligeholdelsesbehandling*



Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

*Tabel 6: Goodness-of-fit test for ekstrapolering af PFS for patienter der har modtaget avelumab vedligeholdelsesbehandling*

Ekstrapolering	Første 8 uger		Efter de første 8 uger	
	AIC	BIC	AIC	BIC



<b>Weibull</b>	
<b>Log-normal</b>	
<b>Log-logistic</b>	
<b>Exponential</b>	
<b>Generalized gamma</b>	
<b>Gompertz</b>	

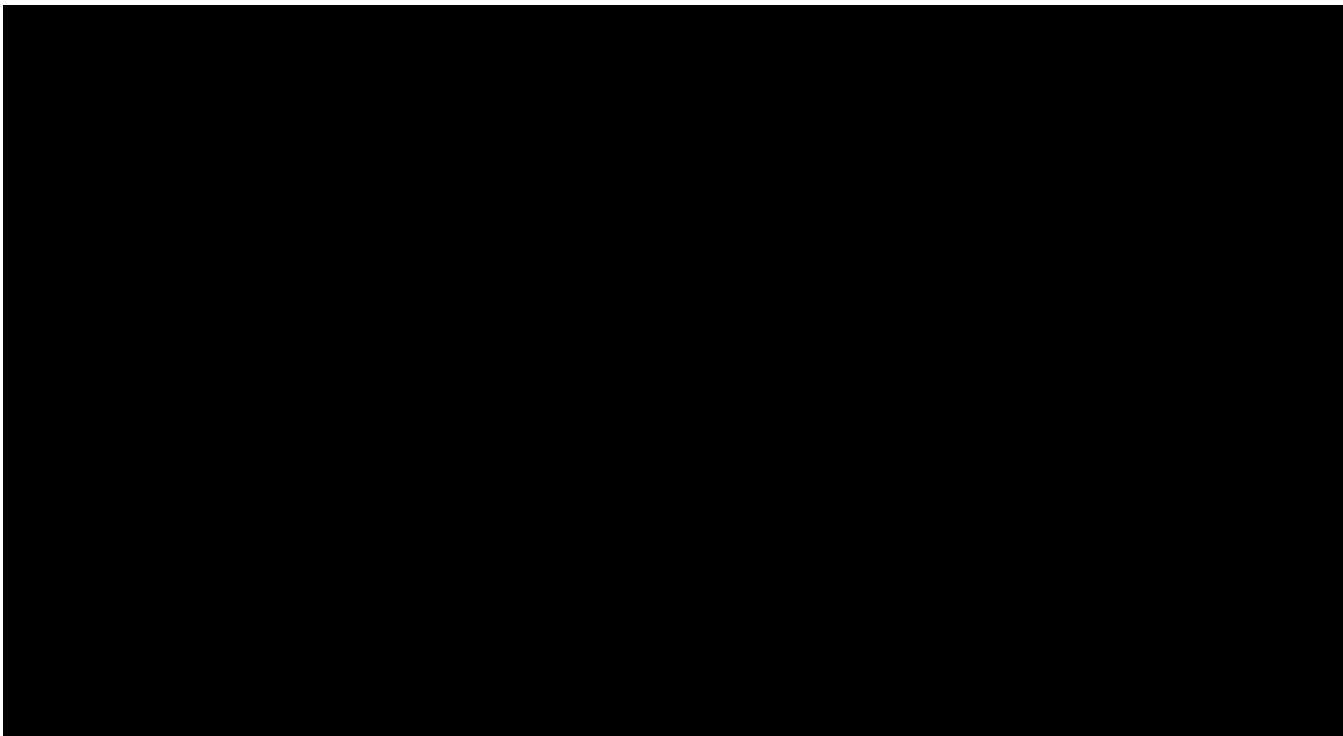
Note: AIC= Akaike Information Criterion; BIC= Bayesian Information Criterion.

Kilde: CU-modellen.

### 2.1.9.2 BSC

Som det fremgår af figur 7 har ekstrapolering af PFS baseret både på exponential og generalized gamma fordelingen et dårligt grafisk fit ift. det observerede data. Det er da også de fordelinger, som samlet har det dårligst fit over hele perioden, hvor det end ikke er muligt at beregne et goodness-of-fit test for generalized gamma efter de første 8 uger. Som det var tilfældet ved ekstrapoleringen af PFS for patienter behandlet med avelumab, har gompertz det bedste fit de første 8 uger, mens det er log-normal, som har det bedste fit (målt ved lavest AIC og BIC) i den efterfølgende periode. I hovedanalysen benytter vi derfor gompertz i de første 8 uger og log-normal ekstrapolationen herefter til at estimere den observerede PFS for danske patienter, som modtager BSC. Følsomhedsanalyserne for ekstrapolering af PFS for BSC følger dem identificeret for patienter behandlet med avelumab, da det er her den største variation i de estimerede omkostninger findes. Den modellerede mediane PFS ved log-normal, for patienter der udelukkende modtager BSC, er [redacted] måneder, hvilket skal sammenholdes med de observerede 2,0 måneder i JB100.

Figur 7: Kaplan-Meier og ekstrapolering af PFS for patienter der har modtaget BSC



Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

*Tabel 7: Goodness-of-fit test for ekstrapolering af PFS for patienter der har modtaget BSC*

Ekstrapolering	Første 8 uger		Efter de første 8 uger	
	AIC	BIC	AIC	BIC
<b>Weibull</b>				
<b>Log-normal</b>				
<b>Log-logistic</b>				
<b>Exponential</b>				
<b>Generalized gamma</b>				
<b>Gompertz</b>				

Note: AIC= Akaike Information Criterion; BIC= Bayesian Information Criterion.  
Kilde: CU-modellen.

### 2.1.10 Behandlingslængde

I modellen kan tid til behandlingsophør (TTD) for patienter, der modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling modelleres ved tre forskellige metoder, som er:

- **Metode 1:** Behandling indtil progression, således behandlingslængden er lig den estimerede PFS

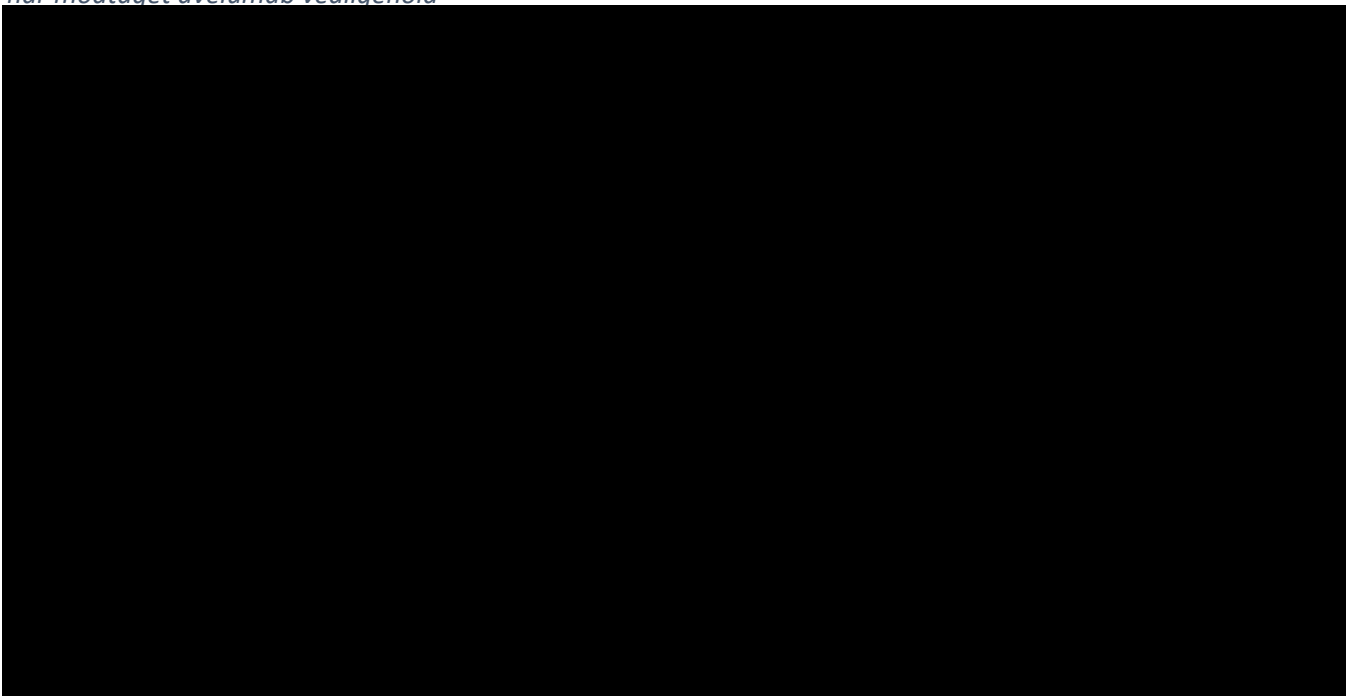
- **Metode 2:** Eksponentielfordelingen, så den estimerede mediane behandlingslængde stemmer overens med medianbehandlingslængden fra JB100
- **Metode 3:** At benytte den parametriske fordeling, som har det bedste fit med KM-data fra JB100 for TTD.

Vi har været i dialog med den kliniske ekspert for at få input til behandlingslængden, for patienter som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling. Den kliniske ekspert oplyste, at i dansk klinisk praksis behandles progressionsfrie patienter med immunterapi i op til 2 år. Baggrunden for at begrænse behandlingslængden er, at et behandlingsstop vil give klinikerne mulighed for at reinducere patienterne med immunterapi ved sygdomsprogression, og derved optimere den samlede behandlingssekvens patienterne kan modtage. I vores analyse betyder det, at patienter, som ikke har oplevet progression, kan modtage 2 års behandling med avelumab. Dette er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Den maksimale behandlingslængde for avelumab og BSC kan justeres i fanen 'TxDur\_All'. Vi har ikke begrænset behandlingslængden for patienter, som modtager BSC, da de godt kan modtage behandling i mere end 2 år, og det ingen effekt har på de inkrementelle omkostninger. I modellen er 'Treatment duration cap' sat til 20 år for BSC-patienter.

Desuden fortalte den kliniske ekspert, at nogle patienter ikke vil modtage behandling med avelumab indtil progression, men derimod afbryde behandlingen tidligere. Det kan bl.a. skyldes toksicitet ved behandlingen, eller blot at patienten ikke ønsker at modtage yderligere behandling. Det betyder, at den første modelleringsmetode beskrevet ovenfor vil overestimere behandlingslængden sammenlignet med dansk klinisk praksis.

For de øvrige to metoder skitseret ovenfor benytter vi de tre skridt beskrevet i afsnit 2.1.8, hvor første skridt er at vurdere det grafiske fit. Fra figur 8 er det klart at metode 2 to, som stemmer overens med medianbehandlingslængden fra JB100 har et dårligt grafisk fit i forhold til det observerede data. På trods af at metoden korrekt vil estimere TTD for medianpatienten fra JB100, peger KM-data i retning af, at TTD-fordelingen er højreskæv, og at den gennemsnitlige TTD dermed ligger over medianværdien. At gennemsnittet er højere end medianen, vil fx være tilfældet, hvis halvdelen af patienterne hurtigt falder ud af behandlingen, samtidig med den resterende halvdel har stor gavn af behandlingen, og bliver behandlet længe. Dette scenarie er ofte tilfældet i time-to-event data, og implikationen af dette er, at en funktion med konstant hazard over tid, som eksponentialfunktionen, ikke er passende at anvende. Metode 2 vil underestimere den gennemsnitlige TTD fra JB100. Den gennemsnitlige beregnede behandlingslængde ved metode 2 er [redacted] uger, hvilket skal sammenholdes med den gennemsnitlige behandlingslængde baseret på data-on-file fra JB100 på [redacted] uger. Dette estimat er beregnet ved data cut-off 21. oktober 2019, og kan på den ene side underestimere behandlingslængde, hvis nogle patienter stadig modtager behandling efter denne dato. På den anden side er patienterne inkluderet i JB100 i bedre performancestatus sammenlignet med danske patienter, jf. afsnit 2.1.2, hvilket kan reducere behandlingslængden i dansk klinisk praksis ift. den gennemsnitlige behandlingslængde i JB100. Vi vurderer derfor, at den beregnede gennemsnitlige behandlingslængde fra JB100 ikke vil underestimere den gennemsnitlige behandlingslængde observeret i dansk klinisk praksis. [redacted]

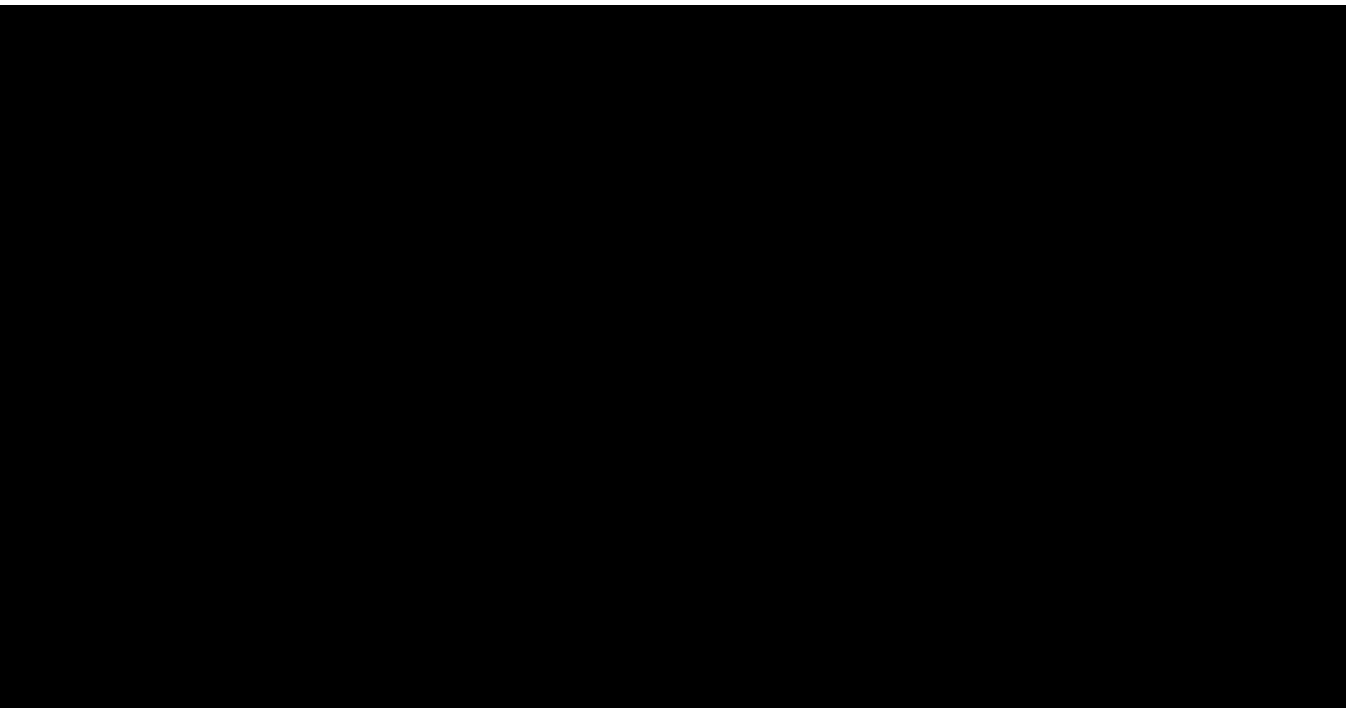
Figur 8: Kaplan-Meier og eksponentielfordeling baseret på median tid til behandlingsophør for patienter der har modtaget avelumab vedligehold



Note: TTD= Tid til behandlingsophør.

Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

Den sidste tilgængelige metode i modellen er at benytte samme metodiske fremgangsmåde som ved estimering af PFS og OS, og benytte den parametriske fordeling af TTD-data, som bedste matcher den observerede TTD-kurve fra JB100. Figur 9 viser, at alle ekstrapolationer har et rimelig grafisk fit med observerede data, hvor generalized gamma har bedste fit, jf. tabel 8.



Kilde: JB100 (25) & CU-modellen.

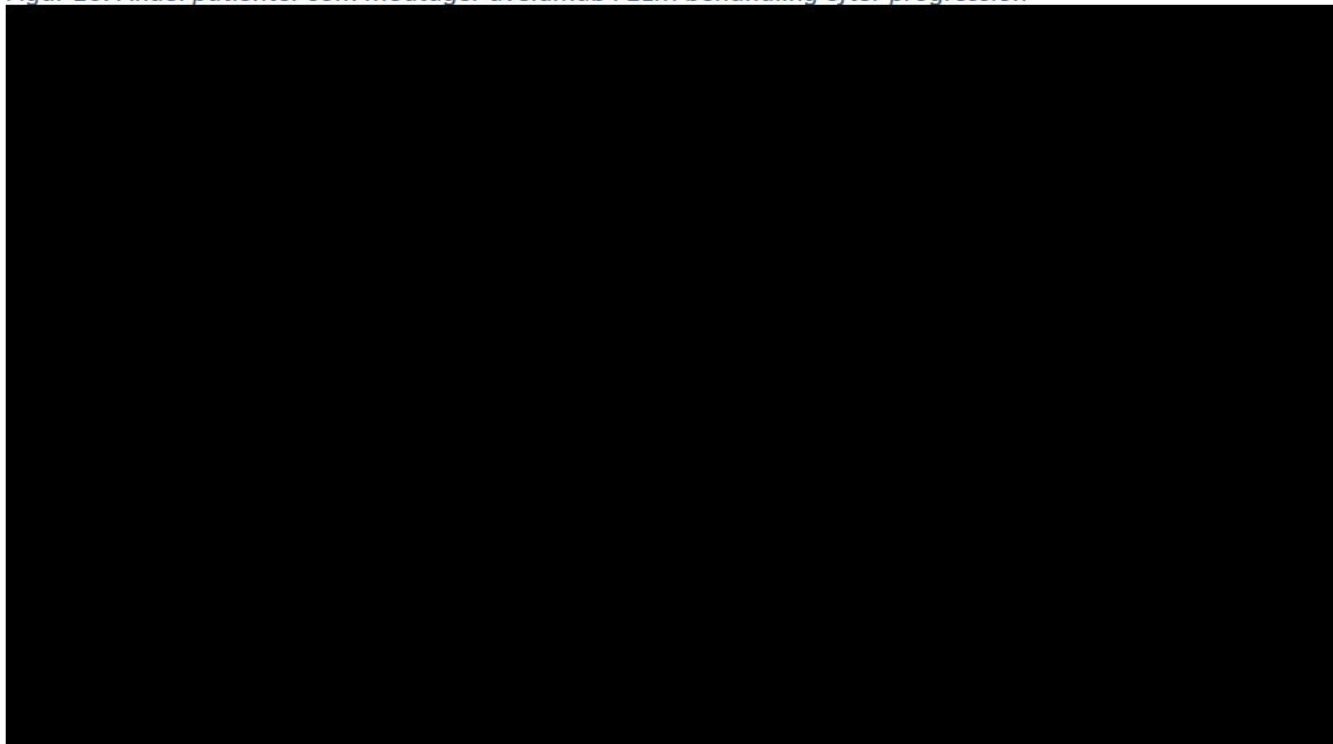
Tabel 8: Goodness-of-fit test for ekstrapolering af TTD for patienter der har modtaget avelumab vedligehold

Ekstrapolering	AIC	BIC
Weibull		
Log-normal		
Log-logistic		
Exponential		
Generalized gamma		
Gompertz		

Note: TTD= Tid til behandlingsophør.  
 Kilde: CU-modellen.

Alle parametriske fremskrivninger modellerer, at en del progredierede patienter stadig vil modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling og når vi anvender generalized gamma, som er den parametriske fremskrivning, der har det bedste fit med data, viser figur 10, at fra måned 2-16 vil op til [redacted] af de patienter, som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling være progredierede. Da alle ekstrapolationer både estimerer en længere gennemsnitlig behandlingstid sammenlignet med den observerede i JB100, og prædikterer at andelen af progressionsfrie patienter er lavere end andelen af patienter i behandling fra ca. måned 2 til måned 16 i modellen, stemmer denne metode til at estimere behandlingens længde ikke overens med dansk klinisk praksis, da progression er et udtryk for, at behandlingen ikke virker, og man vil derfor skifte patienten til en anden behandling som følge af progression. Derudover er den gennemsnitlige behandlingens længde ved denne metode [redacted] uger, hvilket er [redacted] end den estimerede behandlingens længde fra JB100, svarende til at patienterne ved denne metode i gennemsnit modtager ca. [redacted] avelumab administrationer end patienterne i JB100.

Figur 10: Andel patienter som modtager avelumab i 1LM behandling efter progression



Note: 1LM=Førstelinge vedligeholdelsesbehandling  
Kilde: CU-modellen.

Konklusion på ovenstående er altså, at hvis behandlingens længde sættes lig PFS vil det overestimere behandlingens længde. Dette er netop også hvad data viser, da den gennemsnitlige tid patienter er progressionsfrie i modellen er [redacted] uger og dermed ca. [redacted] end den observerede gennemsnitlige behandlingens længde fra JB100 – svarende til [redacted]. Den gennemsnitlige behandlingens længde fra JB100 er baseret på safety analysis set, og indeholder således alle de n=[redacted] patienter, som modtog mindst en dosis avelumab. Baserer vi i stedet på den observerede mediane behandlingens længde, underestimerer vi gennemsnittet. Dog er det i den sammenhæng værd at bemærke, at danske patienter er i lidt dårligere performancestatus sammenlignet med de patienter, som blev inkluderet i JB100. Den sidste metode, som ekstrapolerer behandlingens længde baseret på bedste parametriske fit, prædikerer at en stor del af patienterne på avelumab vedligeholdelsesbehandling stadig modtager behandling på trods af progression. Noget som ikke er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

I vores hovedanalyse sætter vi behandlingens længde til at være lig PFS, selvom vi er klar over, at det vil overestimere behandlingens længde for danske patienter. Ved at benytte denne metode antager vi altså at en dansk patient med metastatisk eller lokalavanceret UC, i gennemsnit vil modtage vedligeholdelsesbehandling i [redacted] uger, hvilket dog er relativt tæt på det observerede gennemsnit fra JB100 på [redacted] uger. Derudover gennemfører vi en følsomhedsanalyse hvor vi benytter metode 2, som rammer medianbehandlingens længde fra JB100. Det gør vi, fordi vi tror, at denne estimerede behandlingens længde vil være den som bedst stemmer overens med dansk klinisk praksis, jf. argumentationen ovenfor. Vi udarbejder derudover også en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender metode 3, som er den parametriske ekstrapolation. Det gør vi for at inkludere et øvre estimat for den gennemsnitlige behandlingens længde.

## 2.1.11 Medicinomkostninger

I følgende afsnit beskriver vi de estimerede medicinomkostninger relateret både til førstelinje vedligeholdelsesbehandling og den efterfølgende behandling.

### 2.1.11.1 Medicinomkostninger for førstelinje vedligeholdelsesbehandling

Tabel 9 præsenterer en oversigt over pakkeprisen i AIP-niveau for avelumab. Oversigten indeholder derudover også information om administrationsmetode, styrke og pakningsstørrelse. For fuldstændighedens skyld har vi desuden medtaget BSC, hvor AIP-prisen er sat til 0.

*Tabel 9: Medicinpriser for 1LM behandlingsregimer, AIP-niveau*

Behandlingsregime	Produkt	Adm. form	Styrke	Pakning	Pakkepris, AIP (DKK)
<b>Avelumab (1LM)</b>	Avelumab	IV	20 mg/1ml	10 ml	DKK 6.609
<b>BSC</b>	BSC	-	-	-	DKK 0

Note: AIP=Apotekets indkøbspris, 1LM=Førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

Kilde: Medicinpriser.dk, 18. januar 2021.

I CU-modellen er det muligt at beregne doseringsomkostningen ved behandling med avelumab på fire forskellige metoder. De fire metoder er:

- Vægtbaseret dosering (10 mg/kg) uden deling af hætteglas (vial sharing)
- Vægtbaseret dosering (10 mg/kg) med deling af hætteglas (vial sharing)
- Fast dosis uden deling af hætteglas (vial sharing) (800 mg)
- Fast dosis med deling af hætteglas (vial sharing) (800 mg).

Dog bør det bemærkes, at vælges fast dosis har antagelsen om deling af hætteglas ingen betydning for resultaterne, da der ikke vil være overskydende medicin, som kan gives videre i dette tilfælde.

I hovedanalysen benytter vi fast dosering uden deling af hætteglas. Det gør vi, fordi det er den godkendte dosering til lokalavanceret eller metastatisk UC, jf. SmPC for Bavencio (17).

I tabel 10 præsenterer vi en oversigt over medicinomkostningen pr. administration for hhv. avelumab og BSC førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

*Tabel 10: Medicinomkostning pr. administration for inkluderede 1LM behandlingsregimer, AIP-niveau*

Behandlingsregime	Produkt	Dosis pr. adm. (mg)	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Medicinomkostning pr. administration, AIP (DKK)
<b>Avelumab (1LM)</b>	Avelumab	800	1	2	DKK 26.436
<b>BSC</b>	BSC	-	-	-	DKK 0

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig. AIP=Apotekets indkøbspris, 1LM=Førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

Kilde: Bavencio SmPC & Medicinpriser.dk, 18. januar 2021 (17,29)

Jf. SmPC for Bavencio skal patienter præmedicineres med et antihistamin, og med paracetamol før de første 4 infusioner af Bavencio (30). Jf. SmPC for metoclopramide er den maksimale behandlingstid 5 dage (31), og derfor benyttes 5 dages præmedicinering i analysen. De samlede præmedicineringsomkostninger før infusion med avelumab er 14 kr., jf. tabel 11.

*Tabel 11: Præmedicineringsomkostninger pr. administration før første fire infusioner med avelumab, AIP-niveau*

Præparat	Styrke pr. tablet (mg)	Pakke (stk.)	Antal tabletter pr. dag	Antal behandlingsdage	AIP pr. pakke (DKK)	Medicinomkostning pr. administration, AIP (DKK)
<b>Metoclopramide</b>	10 mg	100	3	5	DKK 50	DKK8
<b>Paracetamol</b>	500 mg	300	8	5	DKK 49	DKK6

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig. AIP=Apotekets indkøbspris. Jf. SmPC for Bavencio skal patienter præmedicineres med et antihistamin, og med paracetamol før de første 4 infusioner af Bavencio. Jf. SmPC for metoclopramide er den maksimale behandlingstid 5 dage, og derfor benyttes 5 dages præmedicinering i analysen. Kilde: Bavencio SmPC, metoclopramide SmPC, paracetamol SmPC & Medicinpriser.dk, 18. januar 2021 (17,29)

#### 2.1.11.2 Medicinomkostninger for efterfølgende behandling (andenlinjebehandling)

I tilfælde af sygdomsprogression vil en andel af patienterne i begge behandlingsarme (hhv. avelumab 1LM og BSC) modtage efterfølgende behandling – andenlinjebehandling. I dette afsnit præsenterer vi medicinomkostningen for de præparater, der kan anvendes som andenlinjebehandling inkl. en oversigt over hvor stor en andel af patienterne der modtager andenlinjebehandling, hvor længe de modtager andenlinjebehandling, og hvilken behandling de modtager. I analysen antager vi, at deling af hætteglas mellem patienterne ikke finder sted.

Som beskrevet i afsnit 2.1.1.1 benytter CU-modellen en fordeling mellem godkendte andenlinjebehandlinger til at estimere omkostningerne ved efterfølgende behandling. Omkostningen inkluderes som en engangsomkostning for den andel af patienterne i hver behandlingsarm, som modtager efterfølgende behandling. Den estimerede gennemsnitlige behandlingstid for patienter som modtager immunterapi (IO) eller kemoterapi i andenlinje, er baseret på data on file fra JB100 (25). Da der implicit allerede tages højde for overlevelsesgevinsten som følge af andenlinjebehandling i fremskrivningen af OS, modelleres der ikke separate overlevelseskurver for patienter, som modtager andenlinjebehandling. Det er værd at bemærke, at brugerens valg vedrørende deling af hætteglas, jf. afsnit 2.1.11.1, også vil ligge til grund for de beregnede medicinomkostninger for efterfølgende behandling. Det betyder, at hvis brugeren har valgt at medicinomkostningsberegningen skal baseres på en antagelse om deling af hætteglas for førstelinjebehandling vil de beregnede medicinomkostninger for andenlinjebehandling også være baseret på en antagelse om deling af hætteglas.

En større andel af patienter behandlet med BSC modtog andenlinjebehandling, jf. tabel 12. Af tabellen fremgår det også, at langt flere patienter behandlet med BSC modtog immunterapi, og blev behandlet med immunterapi i længere tid i andenlinje, sammenlignet med de patienter som fik avelumab vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget er opmærksomme på, at den højere forekomst af immunterapi i andenlinje hos patienter som modtog BSC i førstelinje kan bidrage til den estimerede effekt hos patienterne



i BSC behandlingsarmen (15). Der var ikke stor forskel på behandlingstid ved standardbehandling (SoC), som består af en række forskellige kemoterapier.

*Tabel 12: Andel af progredierede patienter som modtager 2L behandling inkl. type og behandlingstid*

Behandlingsregime	Patienter som modtager 2L behandling, %	Patienter i 2L behandling som modtager IO, %	Gns. behandlingstid på 2L IO, uger	Gns. behandlingstid på 2L SoC, uger
<b>Avelumab (1LM)</b>	██████	██████	██████	██████
<b>BSC</b>	██████	██████	██████	██████

Note: IO=Immunterapi, 2L=Andenlinje behandling, Gns.=Gennemsnitlig, SoC=standardbehandling (kemoterapi).

Kilde: Data on file fra JB100 (25).

Tabel 13 viser fordelingen af patienter på hver af de inkluderede andenlinjebehandlinger. Fordelingen som vi bruger i vores hovedanalyse, er baseret på input fra den kliniske ekspert, og afspejler dansk klinisk praksis. Det er værd at bemærke at den kliniske ekspert estimerer, at en væsentlig andel af de patienter, som modtog avelumab vedligeholdelsesbehandling, vil modtage en immunterapi (atezolizumab) i andenlinje. Dette skyldes bl.a. at den maksimale behandlingstid med avelumab muliggør reinduktion med en ny immunterapi ved progression under forudsætning af, at patienten ikke længere modtog avelumab vedligeholdelsesbehandling da patienten progredierede. Denne antagelse er helt i tråd med de kliniske retningslinjer ved behandling med kemoterapi, hvor det er beskrevet, at patienter med recidiv/progressiv efter førstelinjebehandling med CG og et progressionsfrit interval på mindst 6 måneder, kan tilbydes reinduktion med GC (32)

Den samlede fordeling både for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling og BSC, summer til mere en 100%, hvilket skyldes, at gemcitabine ofte gives i kombination med enten cisplatin eller carboplatin. For patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er det antaget, at de altid vil modtage kombinationsbehandling med enten GC eller CaG, mens det for patienter behandlet med BSC er antaget, at 6% modtager kombinationsbehandling mens 4% modtager gemcitabine monoterapi.

Da den gennemsnitlige behandlingstid fra tabel 12 er estimeret på baggrund af den observerede andenlinje fordelingsfordeling fra JB100, er der en mulighed for, at den opdaterede fordeling, som i stedet afspejler dansk klinisk praksis, ville medføre en anden gennemsnitlig behandlingstid. Derfor gennemfører vi en følsomhedsanalyse, hvor vi benytter fordelingsfordelingen fra JB100, for at synliggøre konsekvensen af, at vi anvender en fordeling der repræsenterer dansk klinisk praksis i hovedanalysen. Behandlingsfordelingen fra JB100 findes i modellens fane 'Micro Costing' række 143.

Tabel 13: Fordeling af patienter på hver af de inkluderede 2L behandlinger

	Avelumab (1LM)	BSC	
<b>Immunterapi</b>	Atezolizumab	50,0%	85,0%
	Nivolumab	0,0%	0,0%
	Pembrolizumab	0,0%	0,0%
	Durvalumab	0,0%	0,0%
<b>Kemoterapi</b>	Cisplatin	16,7%	3,0%
	Carboplatin	16,7%	3,0%
	Gemcitabine	33,3%	10,0%
	Docetaxel	0,0%	0,0%
	Paclitaxel	0,0%	0,0%
	Pemetrexed	0,0%	0,0%
	Vinflunin	16,7%	5,0%

Kilde: Dansk klinisk ekspert (33).

Jf. tabellen ovenfor er der en del mulige præparater inkluderet, som kan anvendes til andenlinjebehandling. For en del af dem er dosis afhængig af patientens vægt eller overfladeareal (BSA). I de tilfælde er den beregnede dosering baseret på en kumulativ normalfordeling, der estimerer andelen af patienter med en given vægt eller BSA. Gennemsnitsværdier og standardafvigelse brugt til at estimere fordelingen er baseret på data fra JB100, og fremgår af tabel 14.

Tabel 14: Patientkarakteristika: Gennemsnitlig vægt og BSA inkl. SD

	Patientvægt (kg.)	Patient BSA	GFR
<b>Gennemsnit</b>			
<b>SD</b>			

Note: BSA=overfladeareal (body surface area), SD=standardafvigelse.

Kilde: Data on file fra JB100 (25).

Derudover indeholder tabellen også information om det gennemsnitlige GFR-niveau for patienterne inkluderet i JB100. GFR er et mål for nyrefunktionen, og i modellen er dosis for carboplatin baseret på Calvert-formlen, hvor bl.a. GFR-niveauet for patienten skal inkluderes. Calvert-formlen kan opskrives som:

$$\text{Dosis (mg)} = \text{AUC-mål (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{GFR ml/min} + 25]$$

Hvor AUC er en forkortelse for 'area under the curve', som angiver infusionshastighed og -koncentration pr. minut mens GFR er et mål for nyrefunktionen. Ved at benytte Calvert-formlen til at estimere doseringen af carboplatin følger modellen den metode som blev anvendt i IMvigor130. I IMvigor130 anvendte man en AUC-dosis på 4,5 mg/ml x min, hvilket også benyttes i modellen, og som mål for GFR anvender vi den gennemsnitlige GFR målt blandt patienterne i JB100, jf. tabel 14.

Tabel 15 præsenterer pakkeprisen i AIP-niveau for alle inkluderede andenlinje præparater. Nogle af præparaterne findes i forskellige pakningsstørrelser, men i tabellen har vi kun inkluderet det alternativ med den laveste pris pr. mg, da de beregnede omkostninger er baseret på dette. Dog optræder durvalumab to gange i tabellen, fordi begge pakninger benyttes til at beregne omkostningen for netop dette produkt.

Table 15: Medicinpriser for inkluderede 2L behandlinger, AIP-niveau

Præparat	Adm. form	Styrke	Pakning	Pakkepris, AIP (DKK)
<b>Atezolizumab</b>	IV	60 mg/1ml	20 ml	DKK 31.940
<b>Nivolumab</b>	IV	10 mg/1ml	24 ml	DKK 22.568
<b>Pembrolizumab</b>	IV	25 mg/1ml	4 ml	DKK 23.800
<b>Durvalumab</b>	IV	50 mg/1ml	2,4 ml	DKK 4.720
<b>Durvalumab</b>	IV	50 mg/1ml	10 ml	DKK 19.496
<b>Cisplatin</b>	IV	1 mg/1ml	50 ml	DKK 100
<b>Carboplatin</b>	IV	10 mg/1ml	45 ml	DKK 203
<b>Gemcitabine</b>	IV	10 mg/1ml	200 ml	DKK 385
<b>Docetaxel</b>	IV	20 mg/1ml	4 ml	DKK 150
<b>Paclitaxel</b>	IV	6 mg/1ml	50 ml	DKK 2.200
<b>Pemetrexed</b>	IV	100 mg	100 mg	DKK 2.114
<b>Vinflunin</b>	IV	25 mg/1ml	10 ml	DKK 8.764

Note: AIP=Apotekets indkøbspris, 2L=Andenlinjebehandling. For atezolizumab, nivolumab, cisplatin, carboplatin, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel og pemetrexed er flere pakningsstørrelser tilgængelige, og her benytter vi den pakningsstørrelse med laveste pris pr. mg. Durvalumab optræder med begge tilgængelige pakningsstørrelser, da begge benyttes af modellen.  
Kilde: Medicinpriser.dk, 18. januar 2021.

I tabel 16 præsenterer vi en oversigt over medicinomkostningen pr. uge for de inkluderede andenlinjebehandlinger. Det er værd at bemærke at kolonnen 'dosis pr. adm. (mg)' angiver den præcise dosering pr. administration, men som beskrevet tidligere i dette afsnit, antager vi ingen deling af hætteglas. Den ugentlige medicinomkostning er beregnet ud fra denne antagelse.

Tabel 16: Medicinomkostning pr. uge for inkluderede 2L behandlinger

Præparat	Dosis pr. adm. (mg)	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Medicinomkostning pr. uge, AIP (DKK)
Atezolizumab	1.200 mg	1	3	DKK 10.647
Nivolumab	480 mg	1	4	DKK 11.284
Pembrolizumab	200 mg	1	3	DKK 15.866
Durvalumab		1	2	DKK 16.056
Cisplatin		1	3	DKK 103
Carboplatin		1	3	DKK 68
Gemcitabine		2	3	DKK 330
Docetaxel		1	3	DKK 144
Paclitaxel		1	3	DKK 944
Pemetrexed		1	3	DKK 6.929
Vinflunin		1	3	DKK 8.537

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig. AIP=Apotekets indkøbspris, 2L=Andenlinje behandling. For atezolizumab, nivolumab, cisplatin, carboplatin, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel og pemetrexed, hvor flere pakningsstørrelser er tilgængelige, er den pakningsstørrelse med laveste pris pr. mg valgt. Kilde: Medicinpriser.dk, 18. januar 2021

Som beskrevet ovenfor inkluderer modellen omkostningen ved andenlinjebehandling som en engangsomkostning. Opgjort for både de patienter som modtog avelumab vedligeholdelsesbehandling og de patienter som modtog BSC i førstelinje præsenterer tabel 17 omkostningen pr. patient, for de patienter som modtog efterfølgende behandling. Behandlingslængden til at beregne den samlede omkostning stammer fra tabel 12 mens fordelingen af patienter på de inkluderede andenlinjebehandlinger kommer fra tabel 13, og den ugentlige behandlingsomkostning fra tabel 16. Tabellen præsenterer omkostningen både for de patienter som modtager immunterapi, dem som modtager kemoterapi (angivet som SoC i modellen) og de samlede medicinomkostninger pr. patient som modtager andenlinjebehandling.

Tabel 17: Samlet medicinomkostning pr. patient som modtager behandling i 2L

Behandlingsregime	Omkostning pr. patient som behandles med IO i 2L (DKK)	Omkostning pr. patient som behandles med SoC i 2L (DKK)	Samlet medicinomkostning pr. patient som modtager behandling i 2L (DKK)
Avelumab (1LM)	DKK 88.771	DKK 24.967	DKK 113.738
BSC	DKK 227.315	DKK 7.717	DKK 235.032

Note: IO=Immunterapi, 2L=Andenlinje behandling, Gns=Gennemsnitlig, SoC=standardbehandling (kemoterapi). Omkostningerne er beregnet ud fra den gennemsnitlige behandlingslængde i tabel 12.

## 2.1.12 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostninger dækker over omkostninger relateret til medicinadministration, omkostninger til behandling af bivirkninger, omkostninger relateret til monitorering og kontrol af sygdommen samt omkostninger til palliativ pleje.

Vi benytter DRG-takster fra 2021 til at estimere de relevante hospitalsomkostninger. Det gør vi, fordi DRG-taksten afspejler sygehusenes gennemsnitlige driftsudgifter inden for hver DRG-gruppe, og således tager højde for forskelle i produktivitet, patientsammensætning og metodemæssige forskelle ved opgørelse af omkostninger på sygehusene (34). Da 90% af tilfældene af UC skyldes kræft i blæren, jf. afsnit 1, benytter vi en antagelse om, at aktionsdiagnosen er DC679M kræft i urinblæren med metastaser, når vi estimerer administrationsomkostninger og monitorerings- og kontrolomkostninger. For bivirkningsomkostninger og omkostninger til palliativ pleje anvender vi diagnosekoden DC679M som tillægsdiagnose. I dette afsnit beskriver vi de inkluderede omkostninger i modellen relateret til kategorien hospitalsomkostninger.

### 2.1.12.1 Administrationsomkostninger

Alle inkluderede præparater i modellen administreres intravenøst (IV), uanset om de anvendes i førstelinje vedligeholdelsesbehandling (dvs. avelumab), eller om de er inkluderet i modellen som en del af andenlinjebehandlingen. Som beskrevet ovenfor anvender vi DC679M som aktionsdiagnose til at estimere administrationsomkostningerne, og derudover inkluderer vi BWAA6 Medicingivning intravenøst som procedurekode. Baseret på disse valg grupperes omkostningen til DRG-gruppe 11MA98, som vi derfor anvender i vores hovedanalyse. Omkostningen pr. administration er 1.906 kr., jf. tabel 18.

*Tabel 18: Administrationsomkostning pr. infusion*

	<b>Omkostning pr. administration (DKK)</b>
<b>Intravenøs infusion</b>	DKK 1.906

Kilde: DRG-takster 2021 (35).

Tabel 19 præsenterer de estimerede omkostninger pr. administration for de inkluderede behandlingsregimer til førstelinje vedligeholdelsesbehandling, hhv. avelumab og BSC. Jf. tabellen er der ikke antaget nogen administrationsomkostning for BSC, da det ikke involverer en aktiv behandling.

*Tabel 19: Omkostning pr. administration for inkluderede 1LM behandlingsregimer*

<b>Behandlingsregime</b>	<b>Produkt</b>	<b>Antal infusioner pr. cyklus</b>	<b>Cykluslængde (uger)</b>	<b>Omkostning pr. administration (DKK)</b>
<b>Avelumab (1LM)</b>	Avelumab	1	2	DKK 1.906
<b>BSC</b>	BSC	-	-	DKK 0

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, 1LM=Førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

Kilde: Bavencio SmPC. (17)

Administrationsomkostningerne pr. uge for de inkluderede andenlinjebehandlinger præsenteres i tabel 20. Gemcitabin administreres på dag 1 og 8 i en 3 ugers cyklus, men gives altid som kombinationsbehandling med enten carboplatin eller cisplatin. Både carboplatin og cisplatin administreres på dag 1 i en 3 ugers cyklus. Fordi gemcitabin kun administreres alene én gang pr. cyklus (på dag 8), er antallet af infusioner pr. 3 ugers cyklus angivet til at være én for gemcitabin. Dette sikrer, at vi ikke inkluderer en administrationsomkostning for gemcitabin, når det administreres sammen med enten cisplatin eller carboplatin, hvilket ville føre til double counting. Da en del af produkterne har en cykluslængde, som er længere end en uge, vil den estimerede ugentlige administrationsomkostning være lavere end den faktisk administrationsomkostning pr. infusion fra tabel 18.

*Tabel 20: Administrationsomkostning pr. uge for inkluderede 2L behandlinger*

<b>Præparat</b>	<b>Antal infusioner pr. cyklus</b>	<b>Cykluslængde (uger)</b>	<b>Adm. omkostning pr. uge (DKK)</b>
<b>Atezolizumab</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Nivolumab</b>	1	4	DKK 476,50
<b>Pembrolizumab</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Durvalumab</b>	1	2	DKK 953,00
<b>Cisplatin</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Carboplatin</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Gemcitabine</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Docetaxel</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Paclitaxel</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Pemetrexed</b>	1	3	DKK 635,33
<b>Vinflunin</b>	1	3	DKK 635,33

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, 2L=Andenlinje behandling, Gemcitabin administreres 2 gange over en tre uger cyklus, men da det altid gives som en del af kombinationsbehandling med hhv. carboplatin eller cisplatin administreres gemcitabin kun alene én gang over den tre ugers cyklus.  
Kilde: De inkluderede produkters SmPC

Tabel 25 præsenterer de samlede administrationsomkostninger pr. patient som modtager andenlinjebehandling. I opgørelsen benytter vi den gennemsnitlige behandlingens længde fra tabel 12 og den estimerede ugentlige administrationsomkostning for hver af de inkluderede andenlinjebehandlinger fra tabel 20.

Tabel 21: Samlet administrationsomkostning pr. patient som modtager behandling i 2L

Behandlingsregime	Omkostning pr. patient som behandles med IO i 2L (DKK)	Omkostning pr. patient som behandles med SoC i 2L (DKK)	Samlet medicinomkostning pr. patient som modtager behandling i 2L (DKK)
<b>Avelumab (1LM)</b>	DKK 5.297	DKK 8.467	DKK 13.764
<b>BSC</b>	DKK 13.565	DKK 2.214	DKK 15.779

Note: IO=Immunterapi, 2L=Andenlinje behandling, Gns=Gennemsnitlig, SoC=standardbehandling (kemoterapi). Omkostningerne er beregnet ud fra den gennemsnitlige behandlingstid i tabel 12.

### 2.1.12.2 Bivirkningsomkostninger

I modellen er det muligt at inkludere bivirkningsomkostningerne enten ved at benytte en DRG-takst eller ved at benytte en mikrobaseret omkostningstilgang, som kræver en detaljeret oversigt over ressourceforbruget. Derudover kan bivirkningsomkostningen enten inkluderes så alle omkostninger falder som en engangsomkostning i modellens første cyklus, eller de kan inkluderes løbende pr. modelcyklus over den tidshorisont, hvor patienterne er i behandling. Det er dog vigtigt at bemærke, at anvendes denne indstilling skal man angive behandlingstid i uger i modellens 'Safety'-fane, hvor øvrige justeringer i bivirkningsomkostningerne ligeledes kan foretages.

I hovedanalysen benytter vi, som beskrevet og argumenteret for i afsnit 2.1.12, DRG-takster fra 2021, til at estimere bivirkningsomkostningerne. Desuden antager vi, at alle omkostninger falder som en engangsomkostning i modellens første cyklus, da det er mest sandsynligt at bivirkninger finder sted ved opstart af behandling.

I omkostningsanalysen har vi inkluderet bivirkninger, som opfylder ét af følgende tre kriterier:

- Grad  $\geq 3$  bivirkninger (AE), som finder sted hos  $\geq 1\%$  af patienterne ved én af de to behandlinger (avelumab førstelinje vedligeholdelsesbehandling eller BSC).
- Grad  $\geq 3$  behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE), som finder sted hos  $\geq 1\%$  af patienterne ved én af de to behandlinger (da kun patienter i behandling med avelumab modtager aktiv behandling, er det kun disse patienter, som kan opleve en behandlingsrelateret bivirkning)
- Grad  $\geq 3$  immunrelaterede bivirkning (irAE) som finder sted hos  $\geq 1\%$  af patienterne ved én af de to behandlinger (da kun patienter i behandling med avelumab modtager aktiv behandling, er det kun disse patienter, som kan opleve en immunrelateret bivirkning)

Tabel 22 præsenterer en oversigt over de bivirkninger fra JB100, der opfylder ét af de tre kriterier, og som derfor er inkluderet i omkostningsanalysen. Bivirkningerne er opdelt i de tre kategorier skitseret ovenfor. Vi har bedt den danske kliniske ekspert beskrive hvordan patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC, som oplever en af de inkluderede bivirkninger, vil blive behandlet i Danmark. Den kliniske ekspert beskrev, at for en del af bivirkningerne ville man ikke igangsætte nogen behandling, mens der for andre var behov for et ekstra ambulant besøg eller en indlæggelse.

For at estimere effekten af bivirkningsomkostningerne på de samlede inkrementelle omkostninger, gennemfører vi desuden en følsomhedsanalyse, hvor vi antager, at alle bivirkninger kræver en indlæggelse på tre dage.

Tabel 22: Behandlingsoversigt for inkluderede bivirkninger med grad  $\geq 3$  opdelt på kategori

	Bivirkning	Kræver AE behandling?	Andel behandlet ambulant	Andel indlagt	Gns. Antal ambulante besøg	Gns. antal dage indlagt
<b>AE</b>	Anaemia	Ja	100%	0%	1	0
	Asthenia	Nej				
	Back pain	Nej				
	Fatigue	Nej				
	Haematuria	Nej				
	Urinary tract infection	Ja	75%	25%	1	3
	Vomiting	Nej				
<b>TEAE</b>	Amylase increased	Nej				
	Lipase increased	Nej				
<b>irAE</b>	Immune-mediated hepatitis	Nej				
	Immune-mediated rash	Ja	100%	0%	1	0

Note: AE=bivirkninger, TEAE: behandlingsrelaterede bivirkninger, irAE=immunrelaterede bivirkninger.

Kilde: JB100 (25) & Dansk klinisk ekspert (33).

I tabel 23 præsenterer vi en oversigt over frekvensen af de bivirkninger, som er inkluderet i omkostningsanalysen samt den tilhørende omkostning. Omkostningen er opgjort både pr. ambulant besøg og pr. indlæggelse, ligesom der er regnet en vægtet omkostning til behandlingen af bivirkningen. Her er vægten andelen af patienter, som modtager hhv. ambulant behandling og indlæggelse. For bivirkninger hvor det er antaget, at behandling ikke er nødvendig, er andelen af patienter som modtager ambulant behandling eller indlæggelse begge sat til 0%, hvilket medfører, at den vægtede AE-omkostning pr. patient bliver 0 kr.



Tabel 23: Frekvens og vægtede behandlingsomkostning pr. patient pr. bivirkning

	<b>Bivirkning</b>	<b>Avelumab (1LM)</b>	<b>BSC</b>	<b>Omk. pr. ambulant besøg (DKK)</b>	<b>Omk. pr. indlæggelse (DKK)</b>	<b>Vægtet AE omk. pr. patient (DKK)</b>
<b>AE</b>	Anaemia	3,8%	2,9%	DKK 3.114	DKK 22.545	DKK 3.114
	Asthenia	0,0%	1,2%	DKK 3.987	DKK 6.142	DKK 0
	Back pain	1,2%	2,3%	DKK 1.617	DKK 19.363	DKK 0
	Fatigue	1,7%	0,6%	DKK 3.987	DKK 6.142	DKK 0
	Haematuria	1,7%	1,4%	DKK 1.906	DKK 17.362	DKK 0
	Urinary tract infection	4,4%	2,6%	DKK 1.906	DKK 24.431	DKK 7.537
	Vomiting	1,2%	0,6%	DKK 5.130	DKK 7.285	DKK 0
<b>TEAE</b>	Amylase increased	2,0%	0,0%	DKK 2.610	DKK 30.893	DKK 0
	Lipase increased	2,9%	0,0%	DKK 2.610	DKK 30.893	DKK 0
<b>irAE</b>	Immune- mediated hepatitis	1,5%	0,0%	DKK 2.610	DKK 45.316	DKK 0
	Immune- mediated rash	1,5%	0,0%	DKK 1.735	DKK 13.312	DKK 1.735

Note: AE=bivirkninger, TEAE: behandlingsrelaterede bivirkninger, irAE=immunrelaterede bivirkninger, den vægtede AE-omkostning er vægtet med andelen der modtager ambulant hhv. behandling under indlæggelse.

Kilde: Bavencio EPAR & DRG-takster 2021 (18,35).

Kombineres frekvensen med den vægtede bivirkningsomkostning fra tabellen ovenfor, kan den samlede bivirkningsomkostningen beregnes til 476 kr. og 286 kr. for hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling og BSC, jf. tabel 24

Tabel 24: Samlet bivirkningsomkostning

<b>Behandlingsregime</b>	<b>Samlet bivirkningsomkostning (DKK)</b>
<b>Avelumab (1LM)</b>	DKK 476
<b>BSC</b>	DKK 286

Kilde: CU-modellen.

### 2.1.12.3 Monitoreringsomkostninger

I dette afsnit beskriver vi de omkostninger som relaterer sig til monitorering af sygdommen, herunder ambulante kontrolbesøg på onkologisk afdeling samt de procedurer/tests patienterne gennemgår forud for kontrolbesøget.

I CU-modellen er det muligt at opgøre ressourceforbruget for forskellige sygdomsstadier. Følgende sygdomsstadier er inkluderet:

- Progressionsfri og modtager aktiv førstelinjebehandling
- Progressionsfri, men modtager ikke længere aktiv behandling
- Engangsomkostning som følge af sygdomsprogression (ressourceudløsende kontakter forbundet med sygdomsprogression)
- Progredieret og modtager aktiv andenlinjebehandling
- Progredieret, men modtager ikke aktiv behandling

Vi har fået input til frekvensen (mængden) af ressourceforbruget i hvert af de inkluderede sygdomsstadier fra vores kliniske ekspert for at sikre, at indholdet i tabellerne afspejler dansk klinisk praksis.

Enhedsomkostningerne benyttet i analysen er baseret på DRG-takster fra 2021 for procedurer som foregår på sygehus (kontrolbesøg, CT-skanning og MR-skanning), mens omkostninger til blodprøvetagning er fundet i Laboratoriemedicinsk vejledning (LMV) for Region Sjælland (36).

Klinikeren har oplyst, at patienter, behandlet i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, vil blive set af en onkolog ved et kontrolbesøg hver tredje måned, hvor alle patienter forinden har fået foretaget en CT-skanning. For en lille andel af patienterne, estimeret af klinikeren til at være 5%, vil patienten desuden få foretaget en MR-skanning. Denne procedure gennemføres hos patienter, hvor der er en særlig mistanke om metastaser i fx knogler.

Før administration af medicin (avelumab i førstelinje eller kemoterapi/immunoterapi i andenlinje) skal patienten desuden have taget en række blodprøver, for at fastslå om patienten er i stand til at modtage behandling. Disse blodprøver får patienter, som ikke modtager aktiv behandling, taget i forbindelse med kontrolbesøget som er hver tredje måned, jf. ovenfor. Derudover har klinikeren oplyst, at der ikke er nogle ressourceudløsende kontakter forbundet med sygdomsprogression. I stedet opdages progression i forbindelse med de undersøgelser der gennemføres mens patienter er i førstelinjebehandling, og kategorien 'engangsomkostning som følge af sygdomsprogression' er dermed irrelevant i en dansk kontekst.

Da ressourceforbruget ikke er afhængig af hvilken behandlingslinje patienten er i (hhv. første- eller andenlinjebehandling), men udelukkende varierer som følge af, om patienten modtager aktiv behandling eller ej, har vi, for at undgå gentagne tabeller med samme indhold, valgt at gruppere tabellerne baseret på, om patienten er i aktiv behandling eller ej. Grupperingen er foretaget på følgende baggrund:

- **Aktiv behandling:** Patienter som er progressionsfri og modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), og patienter som er progredieret og modtager aktiv andenlinjebehandling
- **Ikke aktiv behandling:** Patienter som er progressionsfri, men ikke længere modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), patienter som er progressionsfri, men er i BSC behandlingsarmen og patienter som er progredieret, men ikke modtager aktiv andenlinjebehandling.

I beskrivelsen ovenfor er aktiv førstelinjebehandling udelukkende angivet til at være behandling med avelumab. Det skyldes, at patienter i BSC behandlingsarmen ikke modtager aktiv behandling i førstelinje, og derfor indgår disse patienter i gruppen 'ikke aktiv behandling' i kategoriseringen ovenfor. Dog er det værd at bemærke, at modellens 'Resource use'-fane opgør ressourceforbruget for patienter i BSC behandlingsarmen som 'progressionsfri, og modtager aktiv førstelinjebehandling' og 'progressionsfri, men modtager ikke længere aktiv behandling' separat. Dette er udelukkende som følge af den matematiske opsætning i modellen, og er uden betydning for de estimerede omkostninger, da ressourceforbruget for disse to kategorier er ens, jf. input fra den kliniske ekspert.

Tabel 25 giver et overblik over ressourceforbruget, både i forhold til frekvens og andel af patienter som modtager en given ressourcestype samt omkostningsestimat og omkostningskode for patienter i aktiv behandling.

*Tabel 25: Ressourceforbrug og frekvens for patienter i aktiv behandling*

<b>Ressourcetype</b>	<b>Frekvens pr. måned for patienter, som er i aktiv behandling</b>	<b>Frekvens pr. måned for patienter, som ikke er i aktiv behandling.</b>
<b>Oncologist visit</b>	0,33	0,33
<b>CT - abdomen/pelvis</b>	0,33	0,33
<b>MRI - abdomen</b>	0,33	0,33
<b>Blodprøve: Full blood count</b>	2,17	0,33
<b>Blodprøve: Liver function test</b>	2,17	0,33
<b>Blodprøve: Renal function test</b>	2,17	0,33
<b>Blodprøve: Thyroid function test</b>	2,17	0,33
<b>Blodprøve: LDH</b>	2,17	0,33

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri og modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), og patienter som er progredieret og modtager aktiv andenlinjebehandling. For ressourceforbrug hvor frekvensen er hver tredje måned, er det antaget, at det svarer til  $1/3=0,33$  besøg pr. måned. Patienter får taget blodprøver før hver administration af medicin. For førstelinjebehandling med avelumab finder behandling sted hver anden uge, svarende det til der tages blodprøver 2,17 gange pr. måned (365,25 dage/12 måneder/14 dage). Da antallet af administrationer varierer for hver af de inkluderede 2L behandlingsregimer, er det antaget, at behandling i gennemsnit finder sted hver anden uge, svarende til der tages blodprøver 2,17 gange pr. måned (365,25 dage/12 måneder/14 dage).

Kilde: Dansk klinisk ekspert, DRG-takster 2021 & LMV (33,35,36).

Patienter, som ikke modtager aktiv behandling i enten første- eller andenlinje, har et estimeret ressourceforbrug, jf. tabel 26. Som det fremgår af tabellen, har de en lavere frekvens af blodprøver, som kun tages i forbindelse med kontrolbesøg, jf. beskrivelsen ovenfor.

*Tabel 26: Ressourceforbrug og frekvens for patienter som ikke er i aktiv behandling*

Ressourcetype	Frekvens pr. måned	Andel, som modtager ressourcetypen (%)	Omkostning (DKK)	Omkostningskode
Oncologist visit	0,33	100%	DKK 1.906	16MA98
CT - abdomen/pelvis	0,33	100%	DKK 2.007	30PR06
MRI - abdomen	0,33	5%	DKK 2.319	30PR03
Blodprøve: Full blood count	0,33	100%	DKK 15	NPU02593
Blodprøve: Liver function test	0,33	100%	DKK 15	NPU19651
Blodprøve: Renal function test	0,33	100%	DKK 15	NPU18669
Blodprøve: Thyroid function test	0,33	100%	DKK 21	NPU03577
Blodprøve: LDH	0,33	100%	DKK 15	NPU19975

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, ikke aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri, men ikke længere modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), patienter som er progressionsfri, men er i BSC behandlingsarmen, og patienter som er progredieret, og ikke modtager aktiv andenlinjebehandling. For ressourceforbrug hvor frekvensen er hver tredje måned, er det antaget, at det svarer til  $1/3=0,33$  besøg pr. måned. For patienter i BSC og patienter ikke i aktiv andenlinjebehandling tages blodprøver i forbindelse med skanninger, som foretages hver tredje måned.

Kilde: Dansk klinisk ekspert, DRG-takster 2021 & LMV (33,35,36).

Baseret på ovenstående input er omkostningen pr. modelcyklus 349 kr. for patienter i aktiv behandling, mens den er 315 kr. for patienter, som ikke modtager aktiv behandling, jf. tabel 27.

*Tabel 27: Ressourceomkostning pr. modelcyklus*

Behandlingsregime	Ressourceomkostning pr. modelcyklus (DKK)
Patienter som modtager aktiv behandling	DKK 349
Patienter som ikke modtager aktiv behandling	DKK 315

Note: Aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri og modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), og patienter som er progredieret og modtager aktiv andenlinjebehandling, mens ikke aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri, med ikke længere modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), patienter

som er progressionsfri, og er i BSC behandlingsarmen, og patienter som er progredieret, men ikke modtager aktiv andenlinjebehandling  
Kilde: CU-modellen

Patienter som ikke modtager aktiv andenlinjebehandling afsluttes på onkologisk afdeling, og følges i stedet hos urologerne, jf. den kliniske ekspert. Dermed er frekvensen pr. ressourcestype for denne kategori forbundet med usikkerhed, da den kliniske ekspert har begrænset indsigt i antallet af kontakter for patienterne på urologisk afdeling. For at imødekomme denne usikkerhed gennemfører vi en følsomhedsanalyse, hvor vi øger frekvensen pr. måned med 100%, både for patienter i aktiv behandling, og for patienter som ikke modtager aktiv behandling. Det svarer til et kontrolbesøg hver 6. uge med dertilhørende CT- og MR-skanning og blodprøver.

#### 2.1.12.4 Palliativ pleje

For alle patienter som dør i løbet af modellens løbetid, inkluderer vi en engangsomkostning relateret til palliativ pleje af patienten. I hovedanalysen er denne omkostning sat til DRG-taksten for 2021 for 11 dages palliativ pleje for en patient med kræft i urinblæren med metastaser. Baggrunden for at vælge 11 dage er, at det netop er trimpunktet, og ved at vælge denne tidshorisont inkluderes ikke nogen langliggertakst i omkostningen. Da nogle patienter formentlig vil modtage palliativ pleje i en længere periode, inkluderer vi en følsomhedsanalyse, hvor vi antager, at patienten modtager palliativ pleje i 30 dage. Det gør vi for at estimere betydningen af omkostningen til palliativ pleje på de samlede inkrementelle omkostninger. Omkostningen til palliativ pleje fremgår af tabel 28.

*Tabel 28: Omkostning til palliativ pleje*

	<b>Omkostning (DKK)</b>
<b>Palliativ pleje</b>	<b>DKK 33.161</b>

Note: Omkostning baseret på aktionsdiagnose DC679M kræft i urinblæren med metastaser med procedurekode BXBA Specialiseret palliativ indsats. Omkostningen er estimeret for 11 kontaktdage, som er lig trimpunktet, og derved undgås langliggertakst. Den anvendte DRG-gruppe er 11MA04.  
Kilde: DRG-takster 2021 (35).

#### 2.1.13 Patientomkostninger

For alle hospitalskontakter beskrevet i afsnit 2.1.12, vil der være et ressourceforbrug for patienterne, som følge af den tid de bruger på behandlingen. I følgende afsnit beskriver vi de antagelser, vi har benyttet for at estimere patientomkostningerne relateret til behandling.

I hovedanalysen anvender vi de patientrelaterede omkostninger angivet i Medicinrådets vejledning 'Værdisætning af enhedsomkostninger'. Det betyder, at tidsomkostningen for patienten estimeres som den gennemsnitlige timeløn for en lønmodtager i Danmark efter skat, som på nuværende tidspunkt er 179 kr./time, mens transportomkostningen til og fra behandling på sygehus er 100 kr. (37). Desuden antager vi, at den samlede gennemsnitlige tid (tur/retur) patienten bruger på at komme til og fra et hospital er 30 minutter. Det gør vi, fordi den gennemsnitlige afstand til et hospital er 14 km i køreafstand, jf. Medicinrådets vejledning 'Værdisætning af enhedsomkostninger' (37). Denne antagelse svarer til en gennemsnitshastighed på 56 km/t. De enhedsomkostninger vi benytter i hovedanalysen præsenteres i tabel 29.

Tabel 29: Enhedsomkostninger til beregning af patientomkostninger

		Enhed
<b>Patient tidsomkostning pr. time</b>	179	DKK/time
<b>Patient transportomkostning til og fra behandlingen på sygehus</b>	100	DKK
<b>Patient tidsforbrug på transport til og fra behandling på sygehus</b>	30	Minutter

Note: I hovedanalysen antager vi at den samlede gennemsnitlige tid (tur/retur) patienten bruger på at komme til og fra et hospital er 30 minutter svarende til en gennemsnitshastighed på 56 km/t.

Kilde: Medicinrådets vejledning 'Værdisætning af enhedsomkostninger' (37) og antagelse.

#### 2.1.13.1 Patientomkostninger ved administration

Patientomkostningen pr. administration ved de inkluderede førstelinje vedligeholdelsesbehandlinger præsenteres i tabel 30. Infusionstiden på 60 minutter er baseret på produktresuméet (SmPC) for Bavencio. Der er ingen infusionstid for patienter, der modtager BSC.

Tabel 30: Patientomkostning pr. administration for inkluderede 1LM behandlingsregimer, DKK

Behandlingsregime	Produkt	Infusionstid (minutter)	Patientomkostning pr. administration (DKK)
<b>Avelumab (1LM)</b>	Avelumab	60	DKK 368,5
<b>BSC</b>	BSC	-	DKK 0

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, 1LM=Førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

Kilde: Bavencio SmPC (17).

Patientomkostningerne pr. uge relateret til administration af de inkluderede andenlinjebehandlinger præsenteres i tabel 31. Som beskrevet i afsnit 2.1.12.1 har en del af de inkluderede præparater til andenlinjebehandling en cykluslængde, som er længere end en uge. Derfor kan den estimerede patientomkostning pr. modelcyklus godt være lavere end timeomkostningen fra tabel 29.

Omkostningsdriverne for patientomkostningerne relateret til administration er hhv. infusionstid og antallet af infusioner. For cisplatin er infusionstiden 6-8 timer, jf. cisplatin SmPC (38). I analysen har vi benyttet et gennemsnit på 7 timer til at estimere patientomkostningen relateret til administration af cisplatin. Derudover indgår gemcitabin altid i en kombinationsbehandling sammen med enten carboplatin (CaG) eller cisplatin (GC), hvilket medfører at gemcitabin kun administreres alene én gang over den tre ugers cyklus, jf. afsnit 2.1.12.1. Til estimering af patientomkostningerne inkluderes infusionstiden på 30 minutter dog for begge infusioner med gemcitabin, mens transportomkostningen altså kun inkluderes for den ene infusion. For carboplatin er infusionstiden mellem 15-60 minutter, jf. produktresuméet (39). I hovedanalysen benytter vi en infusionstid på 30 minutter.

Tabel 31: Patientomkostning relateret til administration pr. uge for 2L behandlinger

Præparat	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Infusionstid (minutter)	Patientomkostning pr. uge (DKK)
<b>Atezolizumab</b>	1	3	60	DKK 122,83
<b>Nivolumab</b>	1	4	30	DKK 69,75
<b>Pembrolizumab</b>	1	3	30	DKK 93,00
<b>Durvalumab</b>	1	2	60	DKK 184,25
<b>Cisplatin</b>	1	3	420	DKK 480,83
<b>Carboplatin</b>	1	3	30	DKK 93,00
<b>Gemcitabine</b>	1	3	30	DKK 122,83
<b>Docetaxel</b>	1	3	60	DKK 122,83
<b>Paclitaxel</b>	1	3	180	DKK 242,17
<b>Pemetrexed</b>	1	3	10	DKK 73,11
<b>Vinflunin</b>	1	3	20	DKK 83,06

Note: Modellens beregningscyklus er ugentlig, 2L=Andenlinje behandling, Gemcitabin administreres 2 gange over en tre uger cyklus, men da det altid gives som en del af kombinationsbehandling med hhv. carboplatin eller cisplatin administreres gemcitabin kun alene én gang over den tre ugers cyklus. Til estimering af patientomkostningerne inkluderes infusionstiden på 30 minutter dog for begge infusioner med gemcitabin, mens transportomkostningen kun inkluderes for den ene infusion. For carboplatin er infusionstiden mellem 15-60 minutter, og i analysen benytter vi 30 minutter.

Kilde: De inkluderede produkters SmPC & IMvigor130 (40).

### 2.1.13.2 Patientomkostninger ved bivirkninger

Som beskrevet i afsnit 2.1.12.2 har den kliniske ekspert beskrevet, hvordan patienter, som oplever en af de inkluderede bivirkninger, vil blive behandlet i dansk klinisk praksis. Til at estimere patientomkostningerne relateret til behandling af bivirkninger antager vi, at ambulante behandling af en bivirkning varer 30 minutter. Det gør vi, fordi det er lig den tid, som er afsat til et ambulant kontrolbesøg, jf. afsnit 2.1.13.3. For patienter der er indlagt som en del af deres behandling for bivirkninger, antager vi, at de er indlagt 24 timer pr. dag, svarende til 1.440 minutter pr. indlæggelsesdag. Tabel 32 giver en oversigt over patientens tidsforbrug ved behandling af bivirkninger.

*Tabel 32: Patientens tidsforbrug ved behandling af bivirkninger*

	<b>Minutter</b>
<b>Tid brugt pr. ambulant besøg</b>	30
<b>Tid brugt pr. dag indlagt</b>	1.440

Note: Ambulant besøg relateret til behandling af bivirkning er antaget til samme varighed som et ambulant kontrolbesøg. Patientomkostningen pr. indlæggelsesdag er antaget til 24 timer/dag\*60 min/time=1.440 minutter pr. indlæggelsesdag.  
Kilde: Antagelse.

Baseret på tabel 22 og tabel 23 i afsnit 2.1.12.2 som beskriver både behandlingsoversigten og forekomsten af de inkluderede bivirkninger, præsenterer tabel 33 de estimerede patientomkostninger pr. patient som modtager behandling for de inkluderede bivirkninger. For bivirkninger som kræver indlæggelse antager vi én transportomkostning pr. indlæggelse og hvis en bivirkning kræver både ambulant besøg og indlæggelse, at disse ikke vil ligge i forlængelse af hinanden. Derfor vil begge kræve en transportomkostning.

*Tabel 33: Patientomkostning pr. patient for inkluderede bivirkninger med grad  $\geq 3$  opdelt på kategori*

	<b>Bivirkning</b>	<b>Vægtet AE patientomkostning pr. patient</b>
	Anaemia	DKK 279
	Asthenia	DKK 0
	Back pain	DKK 0
<b>AE</b>	Fatigue	DKK 0
	Haematuria	DKK 0
	Urinary tract infection	DKK 3.479
	Vomiting	DKK 0
<b>TEAE</b>	Amylase increased	DKK 0
	Lipase increased	DKK 0
<b>irAE</b>	Immune-mediated hepatitis	DKK 0
	Immune-mediated rash	DKK 279

Note: AE=bivirkninger, TEAE: behandlingsrelaterede bivirkninger, irAE=immunrelaterede bivirkninger. For bivirkninger som kræver indlæggelse antager vi én transportomkostning pr. indlæggelse samt at eventuelle ambulante besøg og indlæggelsen ikke ligger i forlængelse af hinanden, og derfor begge kræver en transportomkostning. Den vægtede AE-omkostning er vægtet med andelen der modtager ambulant hhv.



behandling under indlæggelse. For bivirkninger hvor det er antaget, at behandling ikke er nødvendig, er andelen af patienter, som modtager ambulant behandling eller indlæggelse begge sat til 0%, hvilket medfører, at den vægtede AE-omkostning patientomkostning pr. patient bliver 0 kr.  
 Kilde: Bavencio EPAR & Dansk klinisk ekspert (18,33).

Tabel 34 præsenterer de samlede estimerede patientomkostninger til behandling af bivirkninger.

*Tabel 34: Samlede estimerede patientomkostninger til behandling af bivirkninger*

<b>Behandlingsregime</b>	<b>Samlet patientomkostning ved behandling af bivirkninger (DKK)</b>
<b>Avelumab (1LM)</b>	DKK 168
<b>BSC</b>	DKK 99

### 2.1.13.3 Patientomkostninger ved monitorering

Den kliniske ekspert har oplyst os om tidsforbruget for hver af de inkluderede ressourcetyper relateret til monitorering. Det estimerede tidsforbrug fremgår af tabel 35.

*Tabel 35: Estimeret tidsforbrug for de inkluderede ressourcetyper*

<b>Ressourcetype</b>	<b>Estimeret tidsforbrug</b>
<b>Oncologist visit</b>	30
<b>CT - abdomen/pelvis</b>	15
<b>MRI - abdomen</b>	40
<b>Blodprøve: Full blood count</b>	5
<b>Blodprøve: Liver function test</b>	0
<b>Blodprøve: Renal function test</b>	0
<b>Blodprøve: Thyroid function test</b>	0
<b>Blodprøve: LDH</b>	0

Note: Vi antager, at patienten får taget alle blodprøver ved samme kontrol, og derfor ikke har transportomkostninger forbundet med hver enkel blodprøve. Derudover antager vi, at det samlet tager fem minutter at få taget alle blodprøver.

Kilde: Dansk klinisk ekspert (33).

Baseret på tidsforbruget angivet i tabel 35 samt monitoreringsfrekvenserne for patienter der hhv. modtager aktiv behandling og de patienter som ikke længere modtager aktiv behandling fra afsnit 2.1.12.3, er det muligt at beregne patientomkostningerne pr. modelcyklus relateret til monitorering. Omkostningerne fremgår af tabel 36.

*Tabel 36: Estimerede patientomkostninger pr. modelcyklus relateret til monitorering*

	<b>Omkostning pr. modelcyklus (DKK)</b>
<b>Aktiv behandling</b>	DKK 143
<b>Ikke aktiv behandling</b>	DKK 56

Note: Aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri og modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), og patienter som er progredieret og modtager aktiv andenlinjebehandling. Ikke aktiv behandling dækker over patienter som er progressionsfri, men ikke længere modtager aktiv førstelinjebehandling (avelumab), patienter som er progressionsfri, men er i BSC behandlingsarmen, og patienter som er progredieret, men ikke modtager aktiv andenlinjebehandling.

Som beskrevet i afsnit 2.1.12.3 er der ikke nogen ressourceudløsende kontakter forbundet med sygdomsprogression. I stedet opdages progression i forbindelse med de undersøgelser der gennemføres mens patienter er i førstelinjebehandling, og det er dermed irrelevant at estimere patientomkostninger for kategorien 'engangsomkostning som følge af sygdomsprogression'.

#### *2.1.13.4 Patientomkostninger ved palliativ pleje*

Vi antager, at alternativomkostningen for patienter som modtager palliative pleje, er minimal, og derfor inkluderer vi ikke patientomkostninger relateret til palliativ pleje i analysen. Vi gennemfører dog en følsomhedsanalyse hvor vi inkluderer patientomkostninger ved palliativ pleje.

#### 2.1.14 Følsomhedsanalyser

I det følgende afsnit beskriver vi de identificerede usikkerheder som kan påvirke den estimerede omkostning pr. patient – både for patienter behandlet med avelumab eller BSC.

For at undersøge konsekvensen på de estimerede omkostninger gennemfører vi envejs-følsomhedsanalyser (OWSA), på hver af de variable vi har identificeret som værende usikre. Grunden til vi gennemfører OWSA er, at vi på den måde kan isolere konsekvensen på de inkrementelle omkostninger, efter at have varieret en enkelt variabel. Derudover er det heller ikke nødvendigt at antage probabilistiske fordelinger af de variable, vi varierer, som man skal, når man gennemfører probabilistiske følsomhedsanalyser. Ulempen ved OSWA er dog, at man ikke fanger en eventuel korrelation mellem variablerne, eller konsekvensen hvis x og y stiger på samme tid.

Som en del af den danske tilpasning har vi tilføjet fanen 'DK Sensitivity (OWSA)', som præsenterer resultaterne for de følsomhedsanalyser vi har gennemført. Fanen giver også en oversigt over hvilke parametre i modellen vi har justeret for at udarbejde en given følsomhedsanalyse, og hvor de findes i modellen. Denne metode håber vi gør det muligt for sekretariatet at justere variabiliteten i de inkluderede følsomhedsanalyser samt gennemføre flere eller andre følsomhedsanalyser. Det er derudover muligt at gennemføre følsomhedsanalyser i modellens oprindelige følsomhedsfane 'DSA'. Her er det muligt at

gennemføre følsomhedsanalyser, hvor man varierer de parametre som er anvendt til at ekstrapolere effektdata ved brug af varians og covarians matricerne.

#### *2.1.14.1 Relativ dosisintensitet*

Som beskrevet i afsnit 2.1.3 benytter vi en flad dosis på 800 mg pr. infusion i hovedanalysen. I JB100, hvor dosis var vægtbaseret med 10 mg/kg., observerede man, at ikke alle patienter modtog den beregnede samlede dosis over deres behandlingslængde. Derfor gennemfører vi en følsomhedsanalyse hvor vi anvender den relative dosisintensitet på [REDACTED] fra JB100. Da RDI kan ses som et mål for, i hvor høj grad patienterne får alt den medicin de bør (adherence factor), benytter vi stadig en flad dosis i følsomhedsanalysen, og antager ingen medicinspild (eksakt dosering). Vi udarbejder følsomhedsanalysen, fordi vi forventer at patienter i dansk klinisk praksis, vil have en RDI som er sammenlignelig med patienterne fra JB100 uanset om dosis af avelumab er vægtbaseret eller fast.

#### *2.1.14.2 Tidshorisont*

I hovedanalysen anvender vi en tidshorisont på 20 år, da den lever op til Medicinrådets krav til en sundhedsøkonomisk analyse, jf. Medicinrådets metodevejledning (22).

Da vurderingen af den kliniske effekt i Medicinrådets metode frem til 1. januar 2021 var baseret på publicerede studier, som har en begrænset opfølgningstid, mens den sundhedsøkonomiske analyse skulle anvende en tidshorisont, som er lang nok til at fange alle vigtige forskelle i omkostningerne mellem interventionen og komparator, har den kliniske og sundhedsøkonomiske ansøgning ikke samme opfølgningstid. Medicinrådet er opmærksomme på den udfordring det medfører, at tidshorisonten er forskellig mellem hhv. den kliniske og sundhedsøkonomiske ansøgning (41). Vi inkluderer derfor en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender opfølgningstiden fra JB100, som er på ca. 23 måneder for at inkludere et scenarie, hvor tidshorisonten mellem den økonomiske og kliniske ansøgning er ens.

#### *2.1.14.3 Mortalitet*

Som beskrevet i afsnit 2.1.2 forventer vi, at danske patienter med metastatisk eller lokalavanceret UC vil være i dårligere performancestatus, hvilket kan medføre en lavere forventet restlevetid sammenlignet med populationen i JB100. Derfor gennemfører vi også en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender den mest pessimistiske ekstrapolering af overlevelse. Det gør vi i et forsøg på at ramme en estimeret overlevelse, som muligvis stemmer bedre overens, med den vi forventer blandt danske patienter. Den mest pessimistiske ekstrapolering af overlevelse er gompertz, som vi derfor anvender til denne følsomhedsanalyse.

Da COVID-19 pandemien har vanskeliggjort en tæt dialog med flere kliniske eksperter, gennemfører vi desuden en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender den ekstrapolering af overlevelse som forudsiger den længste overlevelse. Den mest optimistiske ekstrapolering af overlevelse er generalized gamma, som vi derfor anvender til denne følsomhedsanalyse. Ved at gennemføre begge følsomhedsanalyser afdækker vi den samlede usikkerhed, der kan være i forhold til de ekstrapolerede overlevelsedata.

#### 2.1.14.4 Progressionsfri overlevelse

Udover følsomhedsanalyserne på overlevelse beskrevet ovenfor, udarbejder vi også to følsomhedsanalyser, hvor vi varierer mellem den ekstrapolation som prædikterer hhv. den længste og den korteste periode patienter behandlet med avelumab er progressionsfrie. Ekstrapoleringen af PFS er estimeret baseret på piece-wise fit, jf. afsnit 2.1.9, og i følsomhedsanalyserne justerer vi ikke på ekstrapolationen over de første 8 uger, der således stadig vil være gompertz.

Baggrunden for denne følsomhedsanalyse er at afdække effekten af en anden PFS på de inkrementelle omkostninger, da vi også i dette tilfælde har haft begrænset adgang til forskellige klinikere, som kunne have givet os viden om den mest sandsynlige ekstrapolering af PFS i dansk klinisk praksis. Den mest pessimistiske ekstrapolation af PFS er exponential mens den mest positive er gompertz, når man ser over hele modellens tidshorisont på 20 år. Som ovenfor afdækker denne følsomhedsanalyse den samlede usikkerhed der kan være i forhold til de ekstrapolerede PFS-data.

#### 2.1.14.5 Behandlingslængde

Vi gennemfører følsomhedsanalyser på alle time-to-event outcomes, og dermed også på behandlingslængden. Som beskrevet i afsnit 2.1.10 benytter vi i vores hovedanalysen en antagelse om, at behandlingslængden er lig PFS, på trods af at dette vil overestimere behandlingslængden, da den kliniske ekspert har fortalt, at nogle patienter behandles i kortere tid. Derfor udarbejder vi en følsomhedsanalyse hvor vi benytter metode 2, som er metoden der rammer medianbehandlingslængden fra JB100. Som beskrevet tidligere inkluderer vi denne følsomhedsanalyse, da vi forventer den i højere grad vil stemme overens med den behandlingslængde man vil se i dansk klinisk praksis. Det gør vi, fordi vi tror at den estimerede behandlingslængde baseret på metode 2, vil være den som bedst stemmer overens med dansk klinisk praksis, hvor patienterne forventes at være i dårligere almen tilstand sammenlignet med den inkluderede population i JB100.

Desuden inkluderer vi også en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender metode 3, som benytter den parametriske ekstrapolation, der har det bedste fit. I dette tilfælde generalized gamma. Det gør vi for at inkludere et øvre estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde, på trods af at metoden estimerer at en stor del af de patienter, som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling, vil være progredierede, hvilket ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Derudover estimerer denne metode også en gennemsnitlig behandlingslængde, som er en del over den observerede gennemsnitlige behandlingslængde fra JB100, jf. afsnit 2.1.10.

#### 2.1.14.6 Behandlingsfordeling af patienter på andenlinjebehandlinger

I hovedanalysen fordeler vi patienterne på hver af de inkluderede andenlinjebehandlinger, så den stemmer overens med dansk klinisk praksis. Fordelingen er baseret på input fra den kliniske ekspert. Men da den gennemsnitlige behandlingslængde for patienter som modtager andenlinjebehandling, er opnået, ved at anvende den behandlingsfordeling der stammer fra JB100, er der en risiko for, at fordelingen af patienter som stemmer overens med dansk klinisk praksis, vil resultere i en anden gennemsnitlig behandlingslængde. Derfor gennemfører vi en følsomhedsanalyse, hvor vi benytter fordelingen af patienter på de mulige andenlinjebehandlinger fra JB100. Behandlingsfordelingen fra JB100 findes i modellens fane 'Micro Costing' række 143.

#### *2.1.14.7 Bivirkning*

Fra den kliniske ekspert har vi fået input til behandlingssekvensen for de inkluderede bivirkninger. Alligevel gennemfører vi dog en følsomhedsanalyse, hvor vi antager, at alle bivirkninger kræver en indlæggelse på 3 dage for at estimere effekten af bivirkningsomkostningerne på de samlede inkrementelle omkostninger i det mest behandlingskrævende scenarie.

#### *2.1.14.8 Monitoreringsomkostninger*

Som beskrevet i afsnit 2.1.12.3 er der usikkerhed forbundet med ressourceforbruget for de patienter som er progredieret, men ikke modtager aktiv behandling. Det skyldes, at den kliniske ekspert vi har været i kontakt med, er onkolog, men da progredierede patienter, som ikke modtager nogen behandling, afsluttes på onkologisk afdeling og overgår til urologerne, er der usikkerhed forbundet med det estimerede ressourceforbrug, vi har anvendt i hovedanalysen. For at imødekomme denne usikkerhed, og for at estimere konsekvensen på de inkrementelle omkostninger hvis ressourceforbruget ved de øvrige sygdomsstadier ligeledes var højere, udarbejder vi en følsomhedsanalyse, hvor frekvensen for samtlige monitoreringsbesøg, inkl. de procedurer/tests patienterne gennemgår øges med 100%.

#### *2.1.14.9 Palliativ pleje*

Den sidste følsomhedsanalyse vi gennemfører, relaterer sig til omkostningerne ved palliativ pleje. Vi udarbejder to følsomhedsanalyser, hvor den første estimerer omkostningen hvis patienter modtager palliativ pleje i en længere periode end de 11 dage, vi anvender i hovedanalysen. I følsomhedsanalysen antager vi derfor, at patienter modtager palliativ pleje i 30 dage, hvilket betyder, at estimatet i afsnit 2.1.12.4 tillægges en langliggertakst. Den estimerede omkostning ved palliativ pleje anvendt i følsomhedsanalysen er 71.951 kr. Desuden gennemfører vi en følsomhedsanalyse hvor vi inkluderer patientomkostningerne ved palliativ pleje. Patientomkostningerne ved 11 dages indlæggelse estimeres til 47.446 kr.

## 2.1.15 Oversigt over basisantagelser i analysen til klinisk spørgsmål 1

I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning præsenterer vi her en oversigt over basisantagelserne for den sundhedsøkonomiske analyse.

*Tabel 37: Oversigt over basisantagelser i hovedanalysen til klinisk spørgsmål 1*

<b>Hovedanalysen</b>	
<b>Modeltype</b>	Partition-survival model
<b>Tidshorisont</b>	20 år
<b>Omkostningsperspektiv</b>	Samfundsperspektiv med begrænsninger
<b>Diskonteringsrate</b>	3,5%
<b>Inkluderede omkostninger</b>	<p>Medicinomkostninger</p> <p>Hospitalsomkostninger: administrationsomkostninger bivirkningsomkostninger, monitoreringsomkostninger palliativ pleje</p> <p>Patientomkostninger (ekskl. produktivitetssomkostninger)</p>
<b>Behandlingslinje</b>	Førstelinje vedligeholdelsesbehandling
<b>Efterfølgende behandlingslinjer</b>	<p>Andel af patienter som modtager 2L behandling: Avelumab: [redacted] BSC: [redacted]</p> <p>Gennemsnitlige tid på andenlinjebehandling: Avelumab: IO: [redacted] uger, SoC: [redacted] uger BSC: 86,06% IO: [redacted] uger, SoC: [redacted] uger</p>
<b>Parametriske overlevelsesfunktioner for OS</b>	<p>Avelumab: log-normal</p> <p>BSC: log-normal</p>
<b>Parametriske overlevelsesfunktioner for PFS</b>	<p>Avelumab: Første 8 uger: gompertz, herefter: log-normal</p> <p>BSC: Første 8 uger: gompertz, herefter: log-normal</p>
<b>Parametrisk fremskrivning af TTD</b>	<p>Progressionsfrie patienter behandles i 2 år.</p> <p>Avelumab: Sat til at være lig PFS</p>

	BSC: Sat til at være lig PFS
	DRG-takster 2021
	LMV
<b>Enhedsomkostninger</b>	AIP
	Enhedsomkostninger fra Medicinrådets 'Værdisætning af enhedsomkostninger

Udover basisantagelserne præsenterer vi også en oversigt over de estimerede gennemsnitsestimater for hhv. OS, PFS og behandlingsslængden. For overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) er estimatet opgjort i måneder, mens det er opgjort i uger for behandlingsslængden. Det bør desuden bemærkes, at estimatet for behandlingsslængden kun er inkluderet for metode 3, jf. afsnit 2.1.10, hvor den parametriske fordeling, som har det bedste fit med KM-data fra JB100 for TTD benyttes. Estimerne præsenteres i Appendix A.

## 2.2 Metode til besvarelse af klinisk spørgsmål 2

Som beskrevet under afsnit 2 har vi sammen med Medicinrådets sekretariat på et møde den 15. februar besluttet at udvikle en omkostningsmodel til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Baggrunden for denne tilgang er, at der er begrænset data tilgængeligt til at estimere de økonomiske konsekvenser for komparator (atezolizumab eller pembrolizumab), når avelumab introduceres som vedligeholdelsesbehandling efter 1. linjebehandling med carboplatin og gemcitabin (CaG) for PD-L1 positive patienter. Den største begrænsning er, at der ikke findes publiceret data for komparator for præcis den population skitseret i protokollen.

I de følgende afsnit beskriver vi først det tilgængelige data inkl. begrænsninger både for avelumab og for de to mulige komparatorer angivet i protokollen. Herefter beskriver vi, hvordan vi har estimeret behandlingsslængden for både avelumab og komparator, og præsenterer til sidst den metode og det data vi har anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 2.

### 2.2.1 Beskrivelse af de tilgængelige data

I dette afsnit beskriver vi de tilgængelige data. Vi starter med at beskrive data for avelumab, for herefter at beskrive de data som er tilgængelige for de to mulige komparatorer.

Til at estimere behandlingsslængde og effekt for PD-L1 positive patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC der først modtog CaG induktionsbehandling og derefter avelumab vedligeholdelsesbehandling benytter vi data fra en subgruppe på [redacted] patienter ud af de i alt 700 patienter inkluderet JB100. Af de [redacted] blev [redacted] behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling mens [redacted] modtog BSC. [redacted]

I et forsøg på at finde data for komparator har vi udarbejdet en litteratursøgning, hvor vi fandt i alt tre relevante publikationer. Den kliniske effekt af atezolizumab er vurderet i hhv. IMvigor210, som er et single arm fase 2 studie og IMvigor130, der er et randomiseret fase 3 studie (40,42). Effekten af pembrolizumab for patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC som ikke kan tåle cisplatin er undersøgt i fase 2 single arm studiet KEYNOTE-052 (43), samt i et fase 3 studie (KEYNOTE361), der dog ikke er publiceret i et peer-reviewed tidsskrift endnu. Da pembrolizumab kun har rapporteret fagfællebedømte data i et single-arm fase 2 studie, som ikke indeholder nogen information om behandlingsslængden, vælges atezolizumab som komparator i klinisk spørgsmål 2

IMvigor210 undersøger effekten af atezolizumab for patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC. I studiet er der inkluderet 2 forskellige kohorter, hvor kohorte 1 undersøger effekten af atezolizumab i førstelinjebehandling for patienter som ikke tåler behandling med cisplatin, mens kohorte 2 undersøger effekten for patienter, som tidligere er behandlet med platinholdig kemoterapi. Dermed er kohorte 1 relevant for klinisk spørgsmål 2, og af de 119 kohorte 1 patienter i IMvigor210 er 32 PD-L1 positive. Der er i studiet ikke publiceret nogle baseline karakteristika for de 32 PD-L1 positive patienter, og blandt de kritiske og vigtige effektmål defineret i Medicinrådets protokol, afrapporteres der kun effekt for overlevelse og uønskede hændelser i IMvigor210 (42), mens median PFS for populationen er tilgængeligt i atezolizumab EPAR (44). De manglende baseline karakteristika gør, at det ikke er muligt at vurdere om patienterne i hhv. IMvigor210 og JB100 er sammenlignelige, ligesom der heller ikke er nogen fælles komparator for de to studier, som gør det muligt at estimere en indirekte behandlingseffekt. Vi vurderer, at der er stor usikkerhed forbundet med effektestimater fra et fase 2 studie baseret på 32 patienter.

Fase 3 studiet IMvigor130 undersøgte effekten af atezolizumab enten som monoterapi eller i kombination med kemoterapi mod standardbehandling med platinbaseret kemoterapi. På en nylig afholdt kongres blev der præsenteret overlevelsedata for subgruppen af patienter som var PD-L1 positive, og som ikke tåler behandling med cisplatin. Dog indeholdt præsentationen ikke baseline karakteristika eller andre effektmål, der er relevante til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 hvilket gør, som det også var tilfældet med IMvigor210, at det ikke er muligt at vurdere om patienterne i hhv. IMvigor130 og JB100 er sammenlignelige.

## 2.2.2 Rationale bag at udarbejde en omkostningsanalyse

I dette afsnit beskriver vi rationale bag at udarbejde en omkostningsanalyse i stedet for en fuld sundhedsøkonomisk modellering. Vi vil i det efterfølgende afsnit beskrive den udviklede omkostningsmodels brugerflade og struktur.

Der er en række metodemæssige begrænsninger som gør, at det ikke er muligt at sammenligne behandlingseffekten mellem enten atezolizumab eller pembrolizumab og avelumab førstelinje vedligeholdelsesbehandling.

Som beskrevet ovenfor er både IMvigor210 og KEYNOTE-052 single arm studier, hvilket betyder, at der ikke er en fælles komparator, som er nødvendig for at kunne gennemføre en indirekte sammenligning af behandlingseffekten (Buchers metode). Buchers metode antager, at den relative effekt af en behandling er den samme på tværs af studier og tager ikke højde for eventuelle modifikatorer, som kan have påvirket den estimerede behandlingseffekt (45).

En mere raffineret metode til at sammenligne behandlingseffekten er en såkaldt Matching-adjusted indirect comparison (MAIC). En MAIC-analyse forsøger at tage højde for baseline modifikatorer (fx



performancestatus), der kan have påvirket den estimerede behandlingseffekt ved at anvende individuelle patientdata (IPD) (45). Da patienter i JB100 først blev inkluderet i studiet ved opstart af behandling med avelumab vedligeholdelsesbehandling efter succesfuld induktion (CR, PR. eller SD) på førstelinje kemoterapi, er der ikke nogen fælles baseline mellem hhv. JB100 og de tre øvrige studier, da patienter i IMvigor210, IMvigor130 og KEYNOTE-052 alle startede behandling med immunterapi som førstelinjebehandling. Dette er et krav for at kunne lave en MAIC-analyse. De forskellige inklusionstidspunkter betyder også, at for IMvigor210, IMvigor130 og KEYNOTE-052 observeres patienterne når førstelinjebehandling påbegyndes mens der for patienter i JB100 i gennemsnit går [redacted] uger fra første dosis med førstelinje kemoterapibehandling og til patienter i JB100 observeres, da det først er tilfældet ved første dosis avelumab vedligeholdelsesbehandling. Derudover observeres kun patienter som opnår sygdomskontrol på platinbaseret kemoterapi i JB100. Dermed vil en sammenligning af disse populationer være en sammenligning af æbler og pærer.

De udfordringer vi har beskrevet ovenfor, gør tilsammen, at det ikke er muligt at udarbejde en valid CU-model, og vi udarbejder derfor i stedet en fleksibel omkostningsanalyse, hvor vi anvender den gennemsnitlige behandlingsslængde.

### 2.2.3 Estimering af den gennemsnitlige behandlingsslængde

I afsnittet beskriver vi hvordan vi har estimeret den gennemsnitlige behandlingsslængde for patienter behandlet med hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling og atezolizumab.,

Avelumab er indiceret som monoterapi ved førstelinje vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom (UC), som er progressionsfrie efter platinbaseret kemoterapi. En del patienter som starter behandling med platinbaseret kemoterapi vil dog ikke opnå sygdomskontrol, og vil derfor ikke være kandidater til avelumab vedligeholdelsesbehandling. For at udarbejde den mest reelle sammenligning i omkostningerne mellem de to behandlinger (avelumab og atezolizumab) inkluderer vi den fulde førstelinjebehandling for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling. Det gør vi, fordi der ikke er noget krav om at patienter skal have opnået sygdomskontrol før de kan behandles med atezolizumab, og ved at anvende denne metode sikrer vi os, at estimatet af patienternes behandling (og dermed omkostninger) måles fra samme starttidspunkt, jf. beskrivelsen ovenfor.

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsslængde for en patient der starter i behandling med avelumab vedligeholdelsesbehandling, skal vi derfor kende andelen, som opnår sygdomskontrol på førstelinjebehandling med CaG. I hovedanalysen anvender den beregnede andel fra Omland m.fl. (2021) på 59%. Andelen af patienter som opnår sygdomskontrol kan justeres i række 63 i modellen. Det er værd at bemærke, at studiet af Omland m.fl. (2021) ikke opdeler CaG populationen på hhv. PD-L1 negative og PD-L1 positive patienter. I estimatet af sygdomskontrolraten på 59% er der derfor en implicit antagelse om, at responsraten er ens uanset PD-L1-status. Vi udarbejder to følsomhedsanalyser på sygdomskontrolraten. I den første følsomhedsanalyse sætter vi andelen der responderer til 75%, jf. Medicinrådets protokol (15), mens vi i den anden følsomhedsanalyse antager, at 100% af patienterne opnår sygdomskontrol.

For de patienter som har gavn af kemoterapi, antager vi, at de modtager 6 cykler CaG, som var det maksimale antal cykler administreret i JB100 (25), mens vi antager, at de patienter som ikke opnår sygdomskontrol på kemoterapi, modtager 3 cykler CaG, da det er antallet af kemoterapicykler, før

patienten bliver scannet og progression opdages. Behandlingslængde på kemoterapi kan justeres i modellens række 73 og 74.

Den andel som opnår sygdomskontrol på kemoterapi, kan modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling. Til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde for denne patientpopulation, benytter vi konfidentielt data om den observerede gennemsnitlige behandlingslængde på avelumab for subgruppen af PD-L1 positive patienter som modtog CaG fra JB100. Den gennemsnitlige behandlingslængde, som er [REDACTED] uger, er baseret på safety analysis set, og indeholder således alle de n=[REDACTED] patienter som modtog mindst en dosis avelumab. For de 41% som ikke opnår sygdomskontrol sætter vi den gennemsnitlige behandlingslængde på avelumab til at være 0 uger. Behandlingslængden på avelumab kan justeres i modellens række 79 og 80.

Som beskrevet ovenfor gennemfører vi to følsomhedsanalyser på sygdomskontrolraten. Disse følsomhedsanalyser vil desuden resultere i, at den gennemsnitlige behandlingslængde for patienter som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling vil stige, når andelen der responder stiger. Dermed vil disse følsomhedsanalyser også implicit estimere effekten på de inkrementelle omkostninger ved en længere gennemsnitlig behandlingstid for patienter der modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling.

Herefter estimerer vi den gennemsnitlige behandlingslængde for patienter som modtager atezolizumab i førstelinje. Det er dog forbundet med væsentlig større usikkerhed sammenlignet med estimatet for avelumab. For atezolizumab har det været muligt at identificere estimater af behandlingslængden i både IMvigor210, IMvigor130 samt EPAR for atezolizumab (40,42,44).

Tabel 38 præsenterer en oversigt over behandlingslængden for i de inkluderede atezolizumab studier. I IMvigor210 præsenteres en median behandlingslængde for ITT-populationen, som består af patienter, der ikke tåler behandling med cisplatin uanset PD-L1 status på 15 uger. Patienter behandlet med atezolizumab monoterapi (arm B) i IMvigor130 havde en median behandlingstid på 2,7 måneder. Her er populationen alle førstelinje patienter, og estimatet er dermed hverken opdelt på om patienterne kan tåle behandling med cisplatin eller PD-L1 status. Medianbehandlingslængden for alle UC-patienter fra atezolizumab EPAR er 2,89 måneder mens den gennemsnitlige behandlingslængde er 6,37 måneder. Disse estimater inkluderer både patienter i første- og andenlinjebehandling, og det er kun patienter i førstelinjebehandling som ikke tåler cisplatin. For patienter i andenlinje, der er langt den største gruppe, er det underordnet om de kan tåle behandling med cisplatin, og en del af dem kan sagtens have modtaget cisplatin, som en del af deres førstelinjebehandling.

Tabel 38: Behandlingslængde for patienter behandlet med atezolizumab

	Population	Median behandlingslængde	Gennemsnitlig behandlingslængde
IMvigor210	ITT	15 uger	NA
IMvigor130	Arm B	2,7 måneder	NA
Atezolizumab EPAR	ALL UC	2,89 måneder	6,37 måneder

Note: ITT-populationen i IMvigor210 dækker over førstelinjebehandling af cis-unfit PD-L1 positive og PD-L1 negative patienter, mens Arm B i IMvigor130 dækker over patienter, som modtog atezolizumab som monoterapi i førstelinje uanset PD-L1 status og om de kunne tåle cisplatin. ALL UC dækker over cis-unfit PD-L1 positive og PD-L1 negative patienter i både første- og andenlinjebehandling. NA betyder at data ikke er tilgængeligt

Kilde: IMvigor210, IMvigor130 og atezolizumab EPAR (40,42,44)

Baseret på ovenstående er det klart, at ingen af de inkluderede atezolizumab studier estimerer en behandlingslængde for præcis den population, som er efterspurgt i protokollen. Derudover er en del estimerer baseret på medianen, og man bør i sundhedsøkonomiske analyser afstå fra at bruge disse, da der kan være stor forskel mellem median- og gennemsnitspatienten, jf. beskrivelsen tidligere. Som det ses i tabellen ovenfor, er det netop tilfældet her, hvor der er stor forskel på gennemsnits- og medianestimatet for den estimerede behandlingslængde fra atezolizumab EPAR. Det skyldes, at nogle patienter har stor gevinst af behandlingen sammenlignet med andre.

Vi vurderer, at den population som bedst stemmer overens med den efterspurgte i protokollen er ITT-populationen fra IMvigor210, da der her kun er inkluderet førstelinjepatienter, som ikke tåler cisplatin. Den eneste uoverensstemmelse ift. populationen i protokollen er således PD-L1 status. Desværre er estimererne af behandlingslængden baseret på medianen, og derfor anvender vi i hovedanalysen for klinisk spørgsmål 2 forholdet mellem median- og gennemsnitsbehandlingslængden fra atezolizumab EPAREN i et forsøg på at estimere en gennemsnitlig behandlingslængde for populationen. Den gennemsnitlige behandlingslængde fra EPAREN er 2,2 gange højere sammenlignet med medianbehandlingslængden (6,37 måneder/2,89 måneder=2,2), og derfor estimerer vi en gennemsnitlige behandlingslængde på 33 uger (7,6 måneder) i hovedanalysen. Beregningen er baseret på den mediane behandlingslængde i IMvigor210 på 15 uger samt justeringsfaktoren på 2,2 (15\*2,2). Dette estimat er selvsagt behæftet med betydelig usikkerhed, og derfor gennemfører vi en følsomhedsanalyse hvor vi anvender forholdet mellem den gennemsnitlige og mediane behandlingslængde fra JB100 for den relevante population på [REDACTED]. Vi gennemfører derudover en følsomhedsanalyse hvor vi anvender justeringsfaktoren på 2,2 på medianbehandlingslængden fra IMvigor130, og en følsomhedsanalyse hvor vi anvender gennemsnitsetimatet fra atezolizumab EPAR. Den sidste følsomhedsanalyse vi gennemfører relateret til behandlingslængden for atezolizumab er et scenarie, hvor de to behandlingslængder er ens og lig den gennemsnitlige behandlingslængde for den andel af patienter der opnår sygdomskontrol på CaG fra JB100. Derudover er omkostningsmodellen fuldt fleksibel i forhold til at justere behandlingslængden for både kemoterapi, avelumab og atezolizumab således at justeringer nemt kan foretages, hvis man har mulighed

<sup>1</sup> Den gennemsnitlige behandlingslængde for PD-L1 positive patienter behandlet med CaG i JB100 er [REDACTED] uger mens medianbehandlingstiden er [REDACTED] uger. Forholdet er regnet som [REDACTED]

for at kvalificere de gennemsnitlige behandlingstider yderligere. Behandlingstiden på atezolizumab kan justeres i modellens række 103.

## 2.2.4 Beskrivelse af omkostningsmodellen

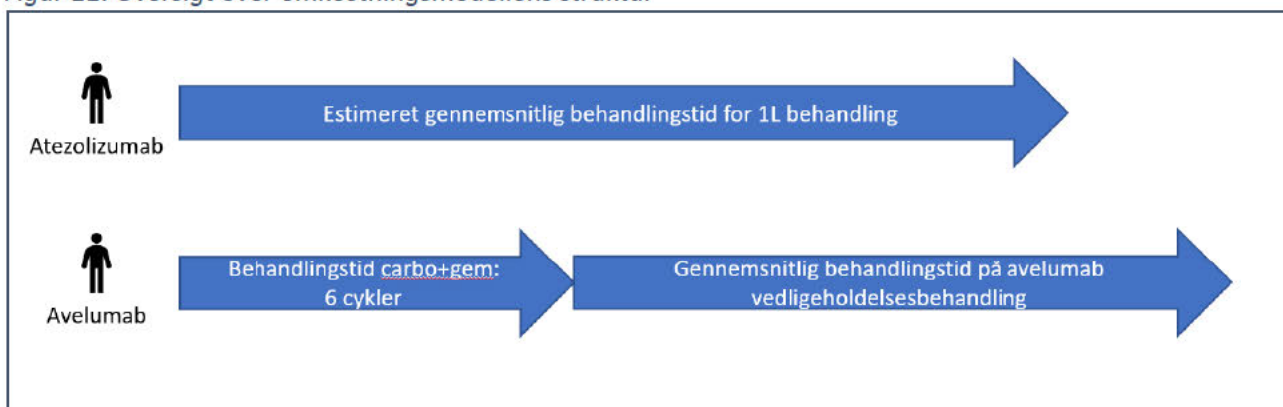
### 2.2.4.1 Omkostningsmodellens struktur

Omkostningsmodellen er en fuldt fleksibel model udviklet med det formål at estimere de økonomiske konsekvenser af klinisk spørgsmål 2 fra Medicinrådets protokol.

*De estimerede omkostninger i modellen er baseret på den gennemsnitlige fulde førstelinje behandlingstid for patienter der modtager hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling eller atezolizumab. Dvs. at for patienter som behandles med avelumab vedligeholdelsesbehandling inkluderer vi også omkostningerne til den kemoterapi, patienterne modtager før avelumab. Vi udarbejder dog en følsomhedsanalyse hvor omkostningerne relateret til kemoterapi er ekskluderet, da det kliniske spørgsmål i protokollen efterspørger den kliniske merværdi af avelumab efter førstelinjebehandling med CaG (15).*

Figur 11 præsenterer en oversigt over strukturen i omkostningsmodellen. Den øverste blå pil indikerer den estimerede gennemsnitlige behandlingstid for førstelinjebehandling for patienter, der behandles med atezolizumab, mens de to nederste pile indikerer den samlede behandlingstid for gennemsnitspatienten der modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling efter induktion med CaG. At de nederste to pile samlet er længere end den øverste skal ses som et forsøg på at illustrere, at den samlede gennemsnitlige behandlingstid for patienter som modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling, er længere end den estimerede gennemsnitlige behandlingstid for patienter som modtager atezolizumab. Da modellen bygger på den gennemsnitlige behandlingstid, er der implicit taget højde for time-to-event data som fx OS og PFS, hvorfor det ikke inkluderes eksplicit i modellen, ligesom vi heller ikke inkluderer omkostninger ved efterfølgende behandlingslinjer. Det gør vi ikke, da vi vurderer, at fordi patienter i begge behandlingsregimer modtager immunterapi, vil der ikke være stor variation i sammensætningen af den efterfølgende behandling. Da vi samtidigt har baseret behandlingstiden på et gennemsnit og ikke modelleret den pr. cyklus, vil inklusion af andenlinjebehandling udelukkende skalere omkostningerne i begge behandlingsregimer op, men ikke have nogen betydning for omkostningsforskellen mellem de to. Dermed er der ingen konsekvens på de inkrementelle omkostninger ved at ekskludere andenlinjebehandling.

Figur 11: Oversigt over omkostningsmodellens struktur



Note: 1L=førstelingebehandling, den samlede længde af de blå pile indikerer behandlingens længde  
 Kilde: Omkostningsmodellen

#### 2.2.4.2 Omkostningsmodellens brugerflade

Omkostningsmodellen regner på den gennemsnitlige behandlingens længde, og indeholder i alt tre faner med hver sin farve. I tabel 39 præsenterer vi en oversigt over de farvekoder, som benyttes til modellens tre faner, inkl. en overordnet beskrivelse af indholdet i hver fane.

Tabel 39: Oversigt over farvekoder benyttet til fanerne i omkostningsmodellen

Farvekode (faner)	Beskrivelse
	Fanen er bygget op fortløbende, således man starter fra toppen og kan arbejde sig ned igennem. Fanen indeholder selve omkostningsmodellen inkl. baggrundsinput, en kort beskrivelse af modellen samt beregning af andelen af patienter som responderer på førstelinje CaG-behandling. Det er også i denne fane vi estimerer den gennemsnitlige behandlingens længde og beregner alle omkostninger. I fanen findes også resultaterne fra omkostning pr. patientanalyse beregnet på baggrund af de valgte indstillinger.
	Fanen indeholder budgetkonsekvensanalysen.
	Fanen indeholder resultaterne af følsomhedsanalyserne.

Ud over de forskellige farver anvendt til fanerne, vil cellerne i hver fane også indeholde forskellige farvekoder. Cellernes farvekode er beskrevet i tabel 40.

Tabel 40: Oversigt over farvekoder benyttet til cellerne i omkostningsmodellen

Farvekode (celler)	Beskrivelse
	Celler med lysegrøn farve og sort skrift er inputceller, hvor brugeren kan foretage ændringer. Det kan fx være ændringer i forhold til ressourceforbrug (frekvens) og omkostningsestimater.
	Hvide celler med sort skrift er beregningsceller, og bør ikke ændres af brugeren.
	Mørkeblå celler med hvid skrift er data, som er linket fra andre steder i modellen.

### 2.2.5 Population til klinisk spørgsmål 2

For klinisk spørgsmål 2 er populationen cisplatin-uegnede, PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, jf. Medicinrådets protokol (15).

### 2.2.6 Intervention

Interventionen i klinisk spørgsmål 2 er avelumab som vedligeholdelsesbehandling administreret som enten 800 mg, eller 10 mg/kg, som intravenøs infusion hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger (15).

I vores analyse benytter vi en fast dosis på 800 mg som intravenøs infusion hver anden uge, jf. Bavencio SmPC (17).

### 2.2.7 Komparator

Baseret på argumentationen ovenfor samt at atezolizumab er det produkt der i øjeblikket anvendes i dansk klinisk praksis til populationen, har vi valgt at anvende atezolizumab som komparator for klinisk spørgsmål 2.

Komparator for klinisk spørgsmål 2 er således atezolizumab, 1200 mg hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

### 2.2.8 Analysens perspektiv

Som det også var tilfældet for klinisk spørgsmål 1, opgøres ressourceforbruget ud fra et samfundsperspektiv med begrænsninger. Det betyder, at vi i analysen inkluderer følgende omkostninger:

- Medicinomkostninger
- Hospitalsomkostninger (herunder bl.a. omkostninger til indlæggelser, ambulante besøg og administrationsomkostninger)
- Bivirkningsomkostninger
- Patientomkostninger
- Transportomkostninger for patienten.

I forhold til klinisk spørgsmål 1 inkluderer vi i denne analyse ikke omkostninger relateret til palliativ pleje, da vi ikke har viden om hvornår patienter dør i løbet af analyseperioden.

Analysen inkluderer ikke produktionstab/gevinster, jf. metodevejledningen (22) ligesom vi vurderer, at en eventuel forskel i tværsektorielle sundhedsomkostninger (fx egen læge, hjemmepleje og genoptræning), samt omkostninger for patienten til køb af receptpligtig medicin mellem intervention og komparator vil være meget begrænset, hvorfor det ekskluderes fra analysen.

### 2.2.9 Diskontering

Baseret på beskrivelsen i afsnit 2.2.3 er den gennemsnitlige behandlingstid mindre end et år, og derfor inkluderer vi ikke diskontering i analysen.

### 2.2.10 Behandlingslængde

Behandlingslængden for både patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling og atezolizumab er beskrevet i afsnit 2.2.3, men opsummeres i dette afsnit.

I hovedanalysen inkluderer vi den fulde førstelinjebehandling for patienter der modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling. Vi anvender den estimerede andel af patienter, som opnår sygdomskontrol efter induktionsbehandling med CaG-kemoterapi på 59% fra Omland m.fl (2021). Patienter som opnår sygdomskontrol modtager 6 cykler førstelinjebehandling med CaG svarende til 18 uger, da hver cyklus er 3 uger. 6 cykler kemoterapi var det maksimale patienter kunne modtage i JB100. Efter behandling med CaG modtager de avelumab svarende til den gennemsnitlige behandlingstid for subgruppen af patienter som modtog CaG, og var PD-L1 positive i JB100. Den gennemsnitlige behandlingstid i JB100 for denne subgruppe var [redacted] uger. Som beskrevet for klinisk spørgsmål 1 er dette estimat beregnet ved data cut-off 21. oktober 2019, og kan potentielt underestimere behandlingstiden, men da patienterne inkluderet i JB100 er i bedre performancestatus sammenlignet med danske patienter vurderer vi igen, at den gennemsnitlige behandlingstid fra JB100 ikke vil underestimere den gennemsnitlige behandlingstid for cisplatin-uegnede, PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC observeret i dansk klinisk praksis. For de 41% som ikke responderer på kemoterapi, antager vi, at de behandles med 3 cykler CaG, da det først er efter tre cykler patienten scannes, og progression opdages. Patienter som ikke opnår sygdomskontrol på CaG er ikke kandidater til avelumab vedligeholdelsesbehandling, og derfor sættes tiden de modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling til 0 uger. I omkostningsmodellen ser vi desuden bort fra, at patienter i JB100 har en behandlingstid efter at have modtaget kemoterapi, jf. afsnit 2.2.2, da der ikke er nogle omkostninger forbundet med denne periode.

For patienter behandlet med atezolizumab anvender vi en gennemsnitlig behandlingstid på 33 uger. Behandlingstiden præsenteres i tabel 41.

*Tabel 41: Gennemsnitlig behandlingstid for patienter behandlet med avelumab 1LM og atezolizumab*

		Behandlingstid, kemoterapi (uger)	Gennemsnitlig behandlingstid, immunoterapi (uger)
<b>Avelumab (1LM)</b>	Sygdomskontrol på CaG:	6 cykler (18 uger)	0 uger
	Ikke sygdomskontrol på CaG:	3 cykler (9 uger)	0 uger
<b>Atezolizumab</b>		0 uger	33 uger

Note: 1LM= førstelinje vedligeholdelsesbehandling. Med sygdomskontrol menes komplet respons, partiel respons eller stabil sygdom.

Kilde: Data on file fra JB100, IMvigor210, atezolizumab EPAR og egne beregninger (25,42,44)

## 2.2.11 Medicinomkostninger

Tabel 42 præsenterer en oversigt over medicinpriserne på AIP-niveau for de inkluderede præparater. Alle præparaterne indgik desuden i analysen for klinisk spørgsmål 1.

*Tabel 42: Medicinpriser for inkluderede præparater, AIP-niveau*

Præparat	Adm. form	Styrke	Pakning	Pakkepris, AIP (DKK)
<b>Avelumab</b>	IV	20 mg/1ml	10 ml	DKK 6.609
<b>Atezolizumab</b>	IV	60 mg/1ml	20 ml	DKK 31.940
<b>Carboplatin</b>	IV	10 mg/1ml	45 ml	DKK 203
<b>Gemcitabine</b>	IV	10 mg/1ml	180 ml	DKK 370

Note: AIP=Apotekets indkøbspris. For atezolizumab anvender vi 1.200 mg jf. Medicinrådets protokol. For carboplatin og gemcitabine er flere pakningsstørrelser tilgængelige. Her benytter vi den pakningsstørrelse med laveste pris pr. mg.

Kilde: Medicinpriser.dk, 18. januar 2021.

Ligesom i hovedanalysen for klinisk spørgsmål 1 anvender vi en fast dosering af avelumab på 800 mg hver anden uge. For atezolizumab anvender vi en fast dosis på 1.200 mg hver tredje uge, jf. Medicinrådets protokol.

For kombinationsbehandlingen med carboplatin og gemcitabin følger vi doseringen fra IMvigor130, hvor patienter modtog gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup>. For klinisk spørgsmål 2 anvender vi den gennemsnitlige BSA for patienter i JB100 angivet i tabel 14 til at estimere den samlede dosis gemcitabin pr. infusion. Til at beregne dosis for carboplatin anvender vi Calvert-formlen beskrevet i afsnit 2.1.11.2. Som i klinisk spørgsmål 1 bruger vi en AUC-dosis på 4,5 mg/ml x min og den gennemsnitlige GFR målt blandt patienterne i JB100, jf. tabel 14.



Tabel 43 præsenterer de beregnede medicinomkostninger pr. uge for de inkluderede præparater. Som for klinisk spørgsmål 1 er det værd at bemærke, at kolonnen 'dosis pr. adm. (mg)' angiver den præcise dosering pr. administration, men som beskrevet tidligere, antager vi ingen deling af hætteglas.

Tabel 43: Medicinomkostning pr. uge for de inkluderede præparater

Præparat	Dosis pr. adm. (mg)	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Medicinomkostning pr. uge, AIP (DKK)
Avelumab	800	1	2	DKK 13.218
Atezolizumab	1.200 mg	1	3	DKK 10.647
Carboplatin	████████	1	3	DKK 68
Gemcitabine	████████	2	3	DKK 330

Note: AIP=Apotekets indkøbspris. For atezolizumab, carboplatin og gemcitabine hvor flere pakningsstørrelser er tilgængelige, er den pakningsstørrelse med laveste pris pr. mg valgt.  
Kilde: Medicinpriser.dk, 18. januar 2021

## 2.2.12 Hospitalsomkostninger

Jf. argumentationen i afsnit 2.1.12 benytter vi DRG-takster fra 2021 til at estimere de relevante hospitalsomkostninger.

Hospitalsomkostninger dækker over omkostninger relateret til medicinadministration, omkostninger til behandling af bivirkninger samt omkostninger relateret til monitorering og kontrol af sygdommen.

### 2.2.12.1 Administrationsomkostninger

Som for klinisk spørgsmål 1 benytter vi DRG-gruppe 11MA98 til at estimere administrationsomkostningen. Jf. tabel 18 giver det en omkostning på 1.906 kr. pr. infusion. Den ugentlige administrationsomkostning for de inkluderede præparater fremgår af tabel 44.

Tabel 44: Administrationsomkostning pr. uge for de inkluderede præparater

Præparat	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Adm. omkostning pr. uge (DKK)
<b>Avelumab</b>	1	2	DKK 953
<b>Atezolizumab</b>	1	3	DKK 635
<b>Carboplatin</b>	1	3	DKK 635
<b>Gemcitabine</b>	1	3	DKK 635

Note: Gemcitabin administreres 2 gange over en tre uger cyklus, men da det altid gives som en del af kombinationsbehandling med carboplatin administreres gemcitabin kun alene én gang over den tre ugers cyklus

Kilde: De inkluderede produkters SmPC

### 2.2.12.2 Bivirkningsomkostninger

I analysen antager vi, at der ikke vil være forskel i hverken frekvensen eller typen af de bivirkninger patienter behandlet med immunterapi oplever. Derfor inkluderer vi ikke bivirkningsomkostninger for patienter behandlet med atezolizumab eller avelumab vedligeholdelsesbehandling. Baggrunden for denne antagelse er, at 45,4% af patienterne i IMvigor210 kohorte 1 oplevede grad 3-4 bivirkninger, mens 3,4% oplevede grad 5, svarende til at der samlet var 48,8% som oplevede bivirkninger af grad  $\geq 3$  (44). I JB100 var andelen af PD-L1 positive patienter, som oplevede en bivirkning af grad  $\geq 3$  50,3% (18). Dermed er det klart, at frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig mellem PD-L1 positive patienter behandlet med hhv. avelumab og atezolizumab. Der findes ingen detaljerede opgørelser over hvilke bivirkninger cisplatin-uegnede PD-L1-positive patienter oplever, men da begge molekyler er PD-L1 inhibitorer, virkningsmekanismen er den samme og den samlede andel af patienter som oplever bivirkninger, er ens, jf. ovenfor, virker det rimeligt at antage, at patienter behandlet med hhv. avelumab eller atezolizumab vil opleve de samme bivirkninger. Vi vurderer derfor, at det er rimeligt at ekskludere bivirkningsomkostninger relateret til behandling med immunterapi.

Som beskrevet i afsnit 2.2.4.1 inkluderer vi den fulde førstelinjebehandling, for patienter som efterfølgende modtager avelumab vedligeholdelsesbehandling. Det betyder, at disse patienter vil modtage CaG som førstelinjebehandling, og den behandling vil være forbundet med en række bivirkninger. Som for klinisk spørgsmål 1 antager vi, at alle omkostninger falder som en engangsomkostning ved behandlingsstart, da det er mest sandsynligt at bivirkninger finder sted ved opstart af behandling. Til at estimere bivirkningsomkostningen relateret til behandling med kemoterapi anvender vi frekvensen af de mest hyppige grad 3 og 4 bivirkninger for patienter behandlet med CaG fra De Santis m.fl. (2012). Studiet havde til formål at vurdere CaG hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC, som ikke kunne tåle cisplatin, og frekvensen for de inkluderede bivirkninger præsenteres i tabel 45 (5).

Tabel 45: Frekvens af grad 3-4 bivirkninger hos patienter behandlet med CaG

Bivirkning	ICD10	Bivirkningsfrekvens for patienter behandlet med CaG (%)
Leucopenia	DD728H	44,9%
Neutropenia	DD709	52,5%
Febrile neutropenia	DD709	4,2%
Thrombocytopenia	DD696	48,3%
Infection	DB999	11,8%

Note: CaG=Carboplatin+gemcitabine.

Kilde: De Santis m.fl., 2012 (5)

Som beskrevet tidligere i ansøgningen har vi haft begrænset adgang til dialog med klinikere ved udarbejdelsen af denne ansøgning. Derfor har det heller ikke været muligt for os at få beskrevet de gennemsnitlige behandlingsforløb for hver af de inkluderede bivirkninger. Som en konservativ tilgang, der samlet øger de inkrementelle omkostninger, antager vi derfor i hovedanalysen, at alle bivirkninger kræver indlæggelse i tre dage. Det er naturligvis muligt at justere denne antagelse i modellen, så en bivirkning behandles ambulant – eller slet ikke kræver behandling.

Som ved klinisk spørgsmål 1 inkluderer vi diagnosekoden DC679M kræft i urinblæren med metastaser som tillægsdiagnose ved estimering af bivirkningsomkostninger. Tabel 46 kombinerer bivirkningsfrekvensen fra tabel 45 med omkostningen pr. indlæggelse til at estimere en samlet bivirkningsomkostning for patienter behandlet med CaG.

Tabel 46: Estimerede bivirkningsomkostninger hos patienter behandlet med CaG

Bivirkning	Andel indlagt	Omkostning pr. indlæggelse (DKK)	Bivirkningsomkostning for patienter behandlet med CaG (DKK)
Leucopenia	100%	DKK 22.545	DKK 10.123
Neutropenia	100%	DKK 35.483	DKK 18.629
Febrile neutropenia	100%	DKK 35.483	DKK 1.490
Thrombocytopenia	100%	DKK 35.483	DKK 17.138
Infection	100%	DKK 35.768	DKK 4.221

Note: På grund af den nuværende COVID-19 situation ikke være muligt at få kvalificeret behandlingen af bivirkningerne hos en kliniker. Derfor har vi valgt en konservativ tilgang som øger de inkrementelle omkostninger, hvor alle bivirkninger kræver indlæggelse.

Kilde: Antagelse og DRG-takster 2021 (35)

### 2.2.12.3 Monitoreringsomkostninger

Til at estimere monitoreringsomkostningerne antager vi, at andelen der modtager en given ressourcestype, samt omkostningen pr. ressourcestype, er den samme som i klinisk spørgsmål 1, jf. afsnit 2.1.12.3. For frekvensen af hvert ressourceforbrug antager vi, at patienter, uanset hvilken behandling de modtager, har et kontrolbesøg hos en onkolog, bliver CT-skannet, og en lille andel får fået foretaget en MR-skanning hver tredje måned. Derudover får patienterne taget de samme blodprøver som i klinisk spørgsmål 1 før hver infusion med medicin, jf. tabel 47.

*Tabel 47: Frekvens pr. måned pr. ressourcestype for de inkluderede behandlinger*

<b>Ressourcetype</b>	<b>CaG</b>	<b>Avelumab (1LM)</b>	<b>Atezolizumab</b>
<b>Oncologist visit</b>	0,33	0,33	0,33
<b>CT - abdomen/pelvis</b>	0,33	0,33	0,33
<b>MRI - abdomen</b>	0,33	0,33	0,33
<b>Blodprøve: Full blood count</b>	1,45	2,17	1,45
<b>Blodprøve: Liver function test</b>	1,45	2,17	1,45
<b>Blodprøve: Renal function test</b>	1,45	2,17	1,45
<b>Blodprøve: Thyroid function test</b>	1,45	2,17	1,45
<b>Blodprøve: LDH</b>	1,45	2,17	1,45

Note: For ressourceforbrug hvor frekvensen er hver tredje måned, er det antaget, at det svarer til  $1/3=0,33$  besøg pr. måned. Patienter får taget blodprøver før hver administration af medicin. For CaG finder behandling sted hver tredje uge, svarende det til der tages blodprøver 1,45 gange pr. måned (4,35 uger pr. måned/3 uger pr. cyklus). For avelumab finder behandling sted hver anden uge, svarende det til der tages blodprøver 2,17 gange pr. måned (4,35 uger pr. måned/3 uger pr. cyklus). For atezolizumab finder behandling sted hver tredje uge, svarende det til der tages blodprøver 1,45 gange pr. måned (4,35 uger pr. måned/3 uger pr. cyklus). For patienter behandlet med CaG antager vi, at blodprøver udelukkende tages før infusion med carboplatin.

Kilde: Antagelse og dansk klinisk ekspert for avelumab

Tabel 48 præsenterer ressourceomkostningen pr. uge for de inkluderede behandlinger.

Tabel 48: Ressourceomkostning pr. uge for de inkluderede behandlinger

Behandlingsregime	Ressourceomkostning pr. uge (DKK)
CaG	DKK 336
Avelumab (1LM)	DKK 349
Atezolizumab	DKK 336

### 2.2.13 Patientomkostninger

I dette afsnit beskriver vi patientens omkostning ved behandling med enten avelumab eller atezolizumab. Enhedsomkostningerne anvendt til at estimere patientomkostningerne fremgår af tabel 29. Til klinisk spørgsmål 2 benytter vi igen antagelsen om, at tidsforbruget på transport til og fra behandling på sygehus er 30 minutter.

#### 2.2.13.1 Patientomkostninger ved administration

Baseret på de anvendte enhedsomkostninger estimerer tabel 49 patientomkostningen pr. infusion for de inkluderede præparater.

Tabel 49: Patientomkostning relateret til administration pr. uge

Præparat	Antal infusioner pr. cyklus	Cykluslængde (uger)	Infusionstid (minutter)	Patientomkostning pr. uge (DKK)
Avelumab	1	2	60	DKK 184
Atezolizumab	1	3	60	DKK 123
Carboplatin	1	3	30	DKK 93
Gemcitabine	1	3	30	DKK 123

Note: Gemcitabin administreres 2 gange over en tre uger cyklus, men da det altid gives som en del af kombinationsbehandling med hhv. carboplatin eller cisplatin administreres gemcitabin kun alene én gang over den tre ugers cyklus. Til estimering af patientomkostningerne inkluderes infusionstiden på 30 minutter dog for begge infusioner med gemcitabin, mens transportomkostningen kun inkluderes for den ene infusion. For carboplatin er infusionstiden mellem 15-60 minutter, og i analysen benytter vi 30 minutter.

Kilde: De inkluderede produkters SmPC & IMvigor130 (40).

#### 2.2.13.2 Patientomkostninger ved bivirkninger

Som beskrevet i afsnit 2.2.12.2 inkluderer vi udelukkende de bivirkninger, som er relateret til behandling med CaG i analysen. Da vi, som en konservativ tilgang, antager at alle bivirkninger kræver 3 dages

indlæggelser, estimerer vi den samme vægtede patientomkostning pr. patient behandlet med CaG på 13.078 kr. Kombineret med bivirkningsfrekvensen fra tabel 45 præsenterer tabel 50 de samlede patientomkostninger ved behandling af bivirkninger for patienter behandlet med CaG.

*Tabel 50: Samlede estimerede patientomkostninger til behandling af bivirkninger for patienter behandlet med CaG*

<b>Behandlingsregime</b>	<b>Samlet patientomkostning ved behandling af bivirkninger (DKK)</b>
<b>CaG</b>	DKK 21.146

Note: På grund af den nuværende COVID-19 situation ikke være muligt at få kvalificeret behandlingen af bivirkningerne hos en kliniker. Derfor har vi valgt en konservativ tilgang som øger de inkrementelle omkostninger, hvor alle bivirkninger kræver indlæggelse.  
Kilde: Antagelse

### 2.2.13.3 Patientomkostninger ved monitorering

Til at estimere patientomkostningen som følge af monitorering benytter vi tidsestimaterne pr. ressource type præsenteret i tabel 35. Kombineret med andelen der modtager de inkluderede ressource typer i afsnit 2.1.12.3 og frekvensen i tabel 47, er det muligt at beregne patientomkostningerne pr. uge relateret til monitorering. Omkostningerne fremgår af tabel 51.

*Tabel 51: Estimerede patientomkostninger pr. uge relateret til monitorering*

<b>Behandlingsregime</b>	<b>Ressourceomkostning pr. uge (DKK)</b>
<b>CaG</b>	DKK 109
<b>Avelumab (1LM)</b>	DKK 143
<b>Atezolizumab</b>	DKK 109

### 2.2.14 Følsomhedsanalyser

I dette afsnit beskriver vi de identificerede usikkerheder som kan påvirke den estimerede omkostning pr. patient for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling eller atezolizumab.

Som for klinisk spørgsmål 1 gennemfører vi envejs-følsomhedsanalyser (OWSA) på hver af de variable, vi har identificeret som værende usikre. I omkostningsanalysen er det desuden ikke muligt at lave probabilistiske følsomhedsanalyser, da datagrundlaget til at gennemføre disse analyser ikke er tilgængeligt.

På baggrund af modellens simple opbygning er alle følsomhedsanalyser lavet ved at ændre de relevante input for herefter at kopiere resultaterne over i fanen 'Følsomhedsanalyser (OWSA)'. Fanen giver en oversigt over hvilke parametre i modellen vi har justeret for at udarbejde en given følsomhedsanalyse, og hvor de findes i modellen. Denne metode håber vi, gør det muligt for sekretariatet at justere variabiliteten i de inkluderede følsomhedsanalyser samt gennemføre flere eller andre følsomhedsanalyser.

#### *2.2.14.1 Andelen af patienter som opnår sygdomskontrol efter førstelinjebehandling på CaG*

I hovedanalysen anvender vi sygdomskontrolraten på 59% fra Omland m.fl. (2021) til at estimere omkostningerne for en gennemsnits PD-L1 positiv patient som modtager carboplatin + gemcitabine. Estimatet er baseret på journalgennemgang for perioden 1/1-10 til 31/3-16, men opdeler desværre ikke patienterne i PD-L1 status. Det betyder, at vi i hovedanalysen implicit antager at responsraten er uafhængig af PD-L1 status. Derfor inkluderer vi en følsomhedsanalyse, hvor vi anvender estimat for andelen som opnår sygdomskontrol angivet i Medicinrådets protokol på 75%.

Derudover udarbejder vi også en følsomhedsanalyse hvor 100% af patienterne på CaG førstelinjebehandling opnår sygdomskontrol. Det gør vi for at afdække konsekvensen på de inkrementelle omkostninger i det hypotetiske scenarie hvor alle patienter som starter behandling med kemoterapi, har gavn af behandlingen.

#### *2.2.14.2 Behandlingslængden*

Vi gennemfører i alt fire følsomhedsanalyser på estimatet for den gennemsnitlige behandlingslængde for patienter behandlet med atezolizumab, da den er behæftet med betydelig usikkerhed, jf. beskrivelsen ovenfor.

I den første følsomhedsanalyse anvender vi forholdet mellem den gennemsnitlige og mediane behandlingslængde fra JB100.

For den anden følsomhedsanalyse vi gennemfører, anvender vi den estimerede justeringsfaktor på 2,2 på medianbehandlingslængden fra IMvigor130. Denne justering giver en estimeret gennemsnitlig behandlingslængde på 25,88 uger.

Den tredje følsomhedsanalyse vi gennemfører på behandlingslængden er baseret på gennemsnitsestimatet fra atezolizumab EPAR svarende til 27,7 uger.

I den sidste følsomhedsanalyse vi gennemfører relateret til behandlingslængden for atezolizumab, sætter vi behandlingslængden til at være lig den gennemsnitlige behandlingslængde for den andel af patienter der opnår sygdomskontrol på CaG fra JB100.

#### *2.2.14.3 Kemoterapi*

Da protokollen efterspørger den kliniske merværdi efter førstelinjebehandling med CaG gennemfører vi en følsomhedsanalyse hvor omkostningerne relateret til kemoterapi er ekskluderet, og andelen der responderer på kemoterapi, er sat til 100%. Dette svarer til, at analysens start for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er ved start af vedligeholdelsesbehandling, og således kun inkluderer de patienter i avelumab behandlingsarmen, som opnår sygdomskontrol efter førstelinjebehandling med CaG.

## 2.2.15 Oversigt over basisantagelser i analysen til klinisk spørgsmål 2

I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning præsenterer vi her en oversigt over basisantagelserne for den sundhedsøkonomiske analyse.

*Tabel 52: Oversigt over basisantagelser i hovedanalysen til klinisk spørgsmål 2*

<b>Hovedanalysen</b>	
<b>Modeltype</b>	Omkostningsmodel
<b>Tidshorisont</b>	Svarende til den gennemsnitlige behandlingsslængde. For avelumab 1LM er den gennemsnitlige behandlingsslængde [redacted] uger (i gennemsnit [redacted] ugers behandling med kemoterapi og [redacted] ugers behandling med avelumab). For atezolizumab er den gennemsnitlige behandlingsslængde 33,06 uger.
<b>Omkostningsperspektiv</b>	Samfundsperspektiv med begrænsninger
<b>Diskonteringsrate</b>	Da tidshorisonten er mindre end et år, anvendes der ikke diskontering
<b>Inkluderede omkostninger</b>	<p>Medicinomkostninger</p> <p>Hospitalsomkostninger:                      administrationsomkostninger                      bivirkningsomkostninger,                      monitoreringsomkostninger</p> <p>Patientomkostninger (ekskl. produktivitetssomkostninger)</p>
<b>Behandlingslinje</b>	Fuld førstelinjebehandling inkl. vedligeholdelsesbehandling
<b>Efterfølgende behandlingslinjer</b>	Ekskluderet
<b>Enhedsomkostninger</b>	<p>DRG-takster 2021</p> <p>LMV</p> <p>AIP</p> <p>Enhedsomkostninger fra Medicinrådets                      'Værdisætning af enhedsomkostninger</p>



## 3 Resultater

### 3.1 Resultater: Omkostning pr. patient for klinisk spørgsmål 1

#### 3.1.1 Hovedanalysen

I dette afsnit præsenterer vi resultaterne af vores omkostning pr. patientanalyse for klinisk spørgsmål 1, som har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger for den samlede population af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje, og som ikke har oplevet sygdomsprogression herefter.

##### 3.1.1.1 Medicinomkostninger

Tabel 53 præsenterer medicinomkostningerne relateret til førstelinje vedligeholdelsesbehandling, præmedicineringsomkostningerne og medicinomkostningerne til andenlinjebehandling. Medicinpriserne er opgjort separat for patienter som modtager hhv. avelumab førstelinje vedligeholdelsesbehandling og BSC, og er baseret på AIP. De diskonterede omkostninger, som er 565.573 kr. for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling og 144.398 kr. for patienter behandlet med BSC, er estimeret over en 20-årig tidshorisont.

*Tabel 53: Samlede medicinomkostninger pr. UC-patient over en tidshorisont på 20 år (DKK), diskonteret*

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>BSC (DKK)</b>
<b>Førstelinje vedligeholdelsesbehandling</b>	DKK 522.029	DKK 0
<b>Præmedicineringsomkostninger</b>	DKK 55	DKK 0
<b>Efterfølgende behandling (andenlinjebehandling)</b>	DKK 43.489	DKK 144.398
<b>Samlede medicinomkostninger</b>	<b>DKK 565.573</b>	<b>DKK 144.398</b>

##### 3.1.1.2 Hospitalsomkostninger

Tabel 54 viser hospitalsomkostningerne over den 20-årige tidshorisont anvendt i hovedanalysen. For patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er hospitalsomkostningerne 124.200 kr. mens de er 78.194 kr. for patienter behandlet med BSC.

Tabel 54: Samlede hospitalsomkostning pr. UC-patient over en tidshorisont på 20 år (DKK), diskonteret

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>BSC (DKK)</b>
<b>Administrationsomkostninger for førstelinje vedligeholdelsesbehandling</b>	DKK 37.638	DKK 0
<b>Administrationsomkostninger for efterfølgende behandling (andenlinjebehandling)</b>	DKK 5.263	DKK 9.694
<b>Bivirkningsomkostninger</b>	DKK 476	DKK 286
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som modtager aktiv førstelinjebehandling</b>	DKK 13.407	DKK 7.676
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som ikke modtager aktiv førstelinjebehandling</b>	DKK 10.041	DKK 3.500
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som modtager aktiv andenlinjebehandling</b>	DKK 19.223	DKK 22.533
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som ikke modtager aktiv andenlinjebehandling</b>	DKK 7.965	DKK 3.293
<b>Engangsomkostning som følge af sygdomsprogression</b>	DKK 0	DKK 0
<b>Palliativ pleje</b>	DKK 30.187	DKK 31.212
<b>Samlede hospitalsomkostninger</b>	<b>DKK 124.200</b>	<b>DKK 78.194</b>

### 3.1.1.3 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er sammensat af patientens tidsomkostning relateret til transport, patientens tidsomkostning relateret til behandling samt en transportomkostning. Patientomkostningerne er opgjort for samme kategorier som hospitalsomkostningerne, jf. afsnit 2.1.13. Som det fremgår af tabel 55, er de estimerede patientomkostninger 25.299 kr. og 13.840 kr. for patienter der behandles med hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling og BSC.

Tabel 55: Samlede patientomkostning pr. UC-patient over en tidshorisont på 20 år (DKK), diskonteret

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>BSC (DKK)</b>
<b>Administrationsomkostninger for førstelinje vedligeholdelsesbehandling</b>	DKK 7.277	DKK 0
<b>Administrationsomkostninger for efterfølgende behandling (andenlinjebehandling)</b>	DKK 1.311	DKK 1.954
<b>Bivirkningsomkostninger</b>	DKK 168	DKK 99
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som modtager aktiv førstelinjebehandling</b>	DKK 5.478	DKK 1.993
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som ikke modtager aktiv førstelinjebehandling</b>	DKK 1.791	DKK 0
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som modtager aktiv andenlinjebehandling</b>	DKK 7.854	DKK 9.206
<b>Monitoreringsomkostninger for patienter som ikke modtager aktiv andenlinjebehandling</b>	DKK 1.421	DKK 587
<b>Engangsomkostning som følge af sygdomsprogression</b>	DKK 0	DKK 0
<b>Palliativ pleje</b>	DKK 0	DKK 0
<b>Samlede patientomkostninger</b>	<b>DKK 25.299</b>	<b>DKK 13.840</b>

#### 3.1.1.4 Samlet omkostning pr. patient

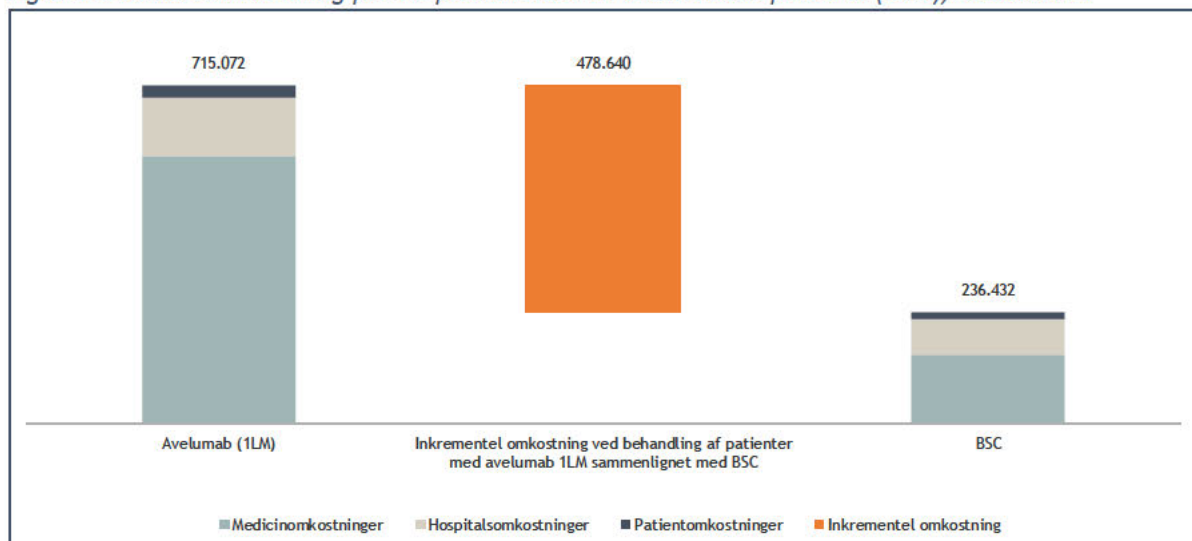
De samlede omkostninger pr. patient til behandling med avelumab eller BSC fremgår af tabel 56. De samlede estimerede diskonterede omkostninger pr. patient over en periode på 20 år behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er 715.072 kr. mens de samlede omkostninger pr. patient behandlet med BSC er 236.732 kr.

Tabel 56: Samlede omkostning pr. UC-patient over en tidshorisont på 20 år (DKK), diskonteret

	Avelumab (1LM) (DKK)	BSC (DKK)
Medicinomkostninger	DKK 565.573	DKK 144.398
Hospitalsomkostninger	DKK 124.200	DKK 78.194
Patientomkostninger	DKK 25.299	DKK 13.840
<b>Samlede omkostning pr. patient</b>	<b>DKK 715.072</b>	<b>DKK 236.432</b>

Figur 12 giver en grafisk fremstilling af de samlede omkostninger pr. UC-patient for både de patienter som behandles med avelumab og de patienter som modtager BSC. Desuden viser figuren, at den inkrementelle omkostning pr. patient er estimeret til at være 478.640 kr.

Figur 12: Samlet omkostning pr. UC-patient over en tidshorisont på 20 år (DKK), diskonteret



### 3.1.2 Følsomhedsanalyser

Vi præsenterer resultaterne af de følsomhedsanalyser, vi har beskrevet i afsnit 2.1.14 i tabel 57 nedenfor. De fleste af de gennemførte følsomhedsanalyser estimerer en omkostningsforskel, som er tæt på de 478.640 kr. vi fandt i hovedanalysen.

Den største effekt på de inkrementelle omkostninger findes i følsomhedsanalysen hvor vi anvender den relative dosisintensitet fra JB100. Her sænkes de inkrementelle omkostninger med 17% til 398.248. Baseres behandlingens længde på median TTD fra JB100 reduceres de inkrementelle omkostninger med ca. 15%. Anvender vi en parametriske ekstrapolation til at estimere behandlingens længde, medfører det, at de inkrementelle omkostninger øges med ca. 13%. I dette scenarie behandles en del progredierede patienter med avelumab vedligeholdelsesbehandling, jf. afsnit 2.1.10.

Konklusionen på følsomhedsanalyserne er dermed, at resultaterne i hovedanalysen er robuste overfor ændringer i de inkluderede variable – selv ved betydelige justeringer er den maksimale effekt på de inkrementelle omkostninger en ændring på op til ca. 17%. For de fleste følsomhedsanalyser (10 ud af de 13) er effekten på de inkrementelle omkostninger 7% eller mindre. Derudover viser de gennemførte følsomhedsanalyser også, at resultaterne ikke er følsomme overfor de valgte ekstrapolationer for hverken OS og PFS, samt at hverken et ændret behandlingsmønster for de patienter, som oplever bivirkninger, eller en fordobling i antallet af monitoreringsbesøg påvirker de inkrementelle omkostninger nævneværdigt.

*Tabel 57: Resultater af følsomhedsanalyser for klinisk spørgsmål 1 (DKK), diskonteret*

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>BSC (DKK)</b>	<b>Forskel (DKK)</b>
<b>Hovedanalysen</b>	<b>715.072</b>	<b>236.432</b>	<b>478.640</b>
<b>Relativ dosisintensitet fra JB100</b>	634.680	236.432	398.248
<b>Tidshorisont (23 måneder)</b>	657.862	205.453	452.409
<b>OS data ekstrapoleret vha. Gompertz</b>	693.680	224.508	469.172
<b>OS data ekstrapoleret vha. Generalized gamma</b>	724.890	244.996	479.894
<b>PFS data ekstrapoleret vha. Exponential</b>	743.309	259.645	483.664
<b>PFS data ekstrapoleret vha. Gomperts</b>	694.355	246.919	447.436
<b>Behandlingslængde (Exponential distribution based on median TTD as proxy)</b>	645.117	236.432	408.684
<b>Behandlingslængde (Parametric fit to TTD PLD/KM from trial - Generalized gamma)</b>	778.014	236.432	541.582
<b>Behandlingsfordeling af patienter på andenlinjebehandlinger fra JB100</b>	698.347	248.563	449.784
<b>Bivirkning (alle kræver indlæggelse i 3 dage)</b>	721.850	239.325	482.525
<b>Monitoreringsomkostninger øges med 100%</b>	765.708	273.434	492.274
<b>Palliativ pleje (antal dage indlagt sat til 30)</b>	750.384	272.942	477.442
<b>Palliativ pleje (inklusion af patientomkostninger)</b>	758.263	281.089	477.174

## 3.2 Resultater: Omkostning pr. patient for klinisk spørgsmål 2

### 3.2.1 Hovedanalysen

I dette afsnit præsenterer vi resultaterne af vores omkostning pr. patientanalyse for klinisk spørgsmål 2, som har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger for cisplatin-uegnede, PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC.

#### 3.2.1.1 Medicinomkostninger

Tabel 53 Tabel 58 præsenterer medicinomkostningerne baseret på AIP-niveau relateret til behandling med kemoterapi og immunterapi. Behandling med immunterapi dækker over både avelumab førstelinje vedligeholdelsesbehandling og førstelinjebehandling med atezolizumab. Da behandlingens længde er mindre end et år, er omkostningerne ikke diskonteret. For patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er de estimerede medicinomkostninger 311.420 kr. mens de er 352.003 kr. for patienter behandlet med atezolizumab, over den gennemsnitlige behandlingens længde for hvert behandlingsregime.

*Tabel 58: Samlet medicinomkostning over den gennemsnitlige behandlingens længde (DKK)*

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>Atezolizumab (DKK)</b>
<b>Behandling med kemoterapi</b>	DKK 5.683	DKK 0
<b>Behandling med immunterapi</b>	DKK 305.737	DKK 352.003
<b>Samlet medicinomkostning</b>	<b>DKK 311.420</b>	<b>DKK 352.003</b>

#### 3.2.1.2 Hospitalsomkostninger

Tabel 59 viser hospitalsomkostningerne over den gennemsnitlige behandlingens længde for de to behandlingsregimer anvendt i hovedanalysen. For patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er hospitalsomkostningerne 104.671 kr. hvilket primært drives af bivirkningsomkostningerne mens de er 32.110 kr. for patienter behandlet med atezolizumab.

Tabel 59: Samlede hospitalsomkostning over den gennemsnitlige behandlingstid (DKK)

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>Atezolizumab (DKK)</b>
<b>Administrationsomkostning ved behandling med kemoterapi</b>	DKK 18.150	0
<b>Administrationsomkostning ved behandling med immunterapi</b>	DKK 22.043	DKK 21.006
<b>Samlet bivirkningsomkostning</b>	DKK 51.600	DKK 0
<b>Monitoreringsomkostning ved behandling med kemoterapi</b>	DKK 4.797	DKK 0
<b>Monitoreringsomkostning ved behandling med immunterapi</b>	DKK 8.081	DKK 11.104
<b>Samlede hospitalsomkostninger</b>	<b>DKK 104.671</b>	<b>DKK 32.110</b>

### 3.2.1.3 Patientomkostninger

Patientomkostningerne er sammensat af patientens tidsomkostning relateret til transport, patientens tidsomkostning relateret til behandling samt en transportomkostning. Patientomkostningerne er opgjort for samme kategorier som hospitalsomkostningerne. Som det fremgår af tabel 60, er de estimerede patientomkostninger 33.345 kr. og 7.654 kr. for patienter der behandles med hhv. avelumab vedligeholdelsesbehandling og atezolizumab.

Tabel 60: Samlede patientomkostning over den gennemsnitlige behandlingstid (DKK)

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>Atezolizumab (DKK)</b>
<b>Administrationsomkostning ved behandling med kemoterapi</b>	DKK 3.083	DKK 0
<b>Administrationsomkostning ved behandling med immunterapi</b>	DKK 4.262	DKK 4.061
<b>Samlet bivirkningsomkostning</b>	DKK 21.146	DKK 0
<b>Monitoreringsomkostning ved behandling med kemoterapi</b>	DKK 1.552	DKK 0
<b>Monitoreringsomkostning ved behandling med immunterapi</b>	DKK 3.302	DKK 3.593
<b>Samlede patientomkostninger</b>	<b>DKK 33.345</b>	<b>DKK 7.654</b>

### 3.2.1.4 Samlet omkostning pr. patient

De samlede omkostninger pr. patient til behandling med avelumab eller atezolizumab fremgår af tabel 61. De samlede estimerede omkostninger pr. patient over den gennemsnitlige behandlingslængde for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling er 449.436 kr. mens de samlede omkostninger pr. patient behandlet over den estimerede gennemsnitlige behandlingslængde med atezolizumab er 391.767 kr.

Tabel 61: Samlede omkostning over den gennemsnitlige behandlingslængde (DKK)

	Avelumab (1LM) (DKK)	Atezolizumab (DKK)
Medicinomkostninger	DKK 311.420	DKK 352.003
Hospitalsomkostninger	DKK 104.671	DKK 32.110
Patientomkostninger	DKK 33.345	DKK 7.654
<b>Samlede omkostning pr. patient</b>	<b>DKK 449.436</b>	<b>DKK 391.767</b>

Figur 12 giver en grafisk fremstilling af de samlede omkostninger pr. patient for både de patienter som behandles med avelumab og de patienter som behandles med atezolizumab. Desuden viser figuren, at den inkrementelle omkostning pr. patient er estimeret til at være 56.670 kr. Den estimerede forskel i omkostningerne mellem hhv. avelumab og atezolizumab er altså udelukkende drevet af den meget konservativ tilgang, vi har brugt til at estimere bivirkningsomkostningerne for patienter behandlet med CaG.

Figur 13: Samlet omkostning over den gennemsnitlige behandlingslængde (DKK)





### 3.2.2 Følsomhedsanalyser

I følgende afsnit præsenterer vi resultaterne af de følsomhedsanalyser, vi beskrev i afsnit 2.2.14. Da alle de gennemførte følsomhedsanalyser har en tidshorizont på mindre end et år, er ingen af resultaterne diskonteret. Resultaterne af de gennemførte følsomhedsanalyser præsenteres i tabel 62.

Som det kan ses i tabellen, har både antagelserne omkring andel af patienter som opnår sygdomskontrol efter CaG førstelinjebehandling og den gennemsnitlige behandlingstid for atezolizumab store implikationer for de inkrementelle omkostninger.

Antages det at alle de patienter som starter førstelinjebehandling med CaG responderer, vil det føre til ca. en femdobling af de inkrementelle omkostninger sammenlignet med hovedanalysen. Fra 56.670 kr. hvor responsraten var 59% til 307.886 kr. når responsraten er 100%. Som beskrevet tidligere indeholder denne følsomhedsanalyse også en implicit antagelse om en længere gennemsnitlig behandlingstid for patienter behandlet med avelumab vedligeholdelsesbehandling, da en højere andel med sygdomskontrol vil drive den op.

Tilsvarende medfører justeringer i behandlingstiden for atezolizumab alt fra at de inkrementelle omkostninger forøges med næsten 2,5 gange, i tilfældet hvor vi anvender den justerede behandlingstid fra IMvigor130 til en inkrementel besparelse, hvis behandlingstiden sættes lig den gennemsnitlige behandlingstid for patienter der opnår sygdomskontrol fra JB100. Da estimatet for den gennemsnitlige behandlingstid for patienter behandlet med atezolizumab er behæftet med stor usikkerhed, er følsomhedsanalyserne gennemført for at estimere konsekvensen på de inkrementelle omkostninger ved forskellige behandlingstider. Kortere estimeret behandlingstid på atezolizumab vil, alt andet lige, øge de inkrementelle omkostninger, men det vil ske som konsekvens af, at man samtidig antager, at behandling med atezolizumab er mindre virkningsfuld, da en lavere gennemsnitlig behandlingstid må være udtryk for, at behandlingens effektivitet er reduceret.

Tabel 62: Resultater af følsomhedsanalyser for klinisk spørgsmål 1 (DKK)

	<b>Avelumab (1LM) (DKK)</b>	<b>Atezolizumab (DKK)</b>	<b>Forskel (DKK)</b>
<b>Hovedanalysen</b>	<b>449.436</b>	<b>391.767</b>	<b>57.670</b>
<b>Andel patienter med sygdomskontrol efter CaG førstelinjebehandling (75%)</b>	548.166	391.767	156.399
<b>Andel patienter med sygdomskontrol efter CaG førstelinjebehandling (100%)</b>	699.653	391.767	307.886
<b>Justeret behandlingstid for atezolizumab fra IMvigor130 (estimeret gns. behandlingstid på 25,88 uger)</b>	449.436	306.628	142.809
<b>Gennemsnitlig behandlingstid for atezolizumab fra EPAR (gns. behandlingstid på 27,7 uger)</b>	449.436	328.205	121.231
<b>Gennemsnitlig behandlingstid for atezolizumab lig gns. behandlingstid for patienter der opnår sygdomskontrol fra JB100</b>	449.436	466.865	-17.428
<b>Omkostninger til kemoterapi ekskluderet, og andelen der responderer på kemoterapi, er sat til 100%.</b>	584.985	391.767	193.219

### 3.3 Resultater: Budgetkonsekvensanalyse for klinisk spørgsmål 1

Budgetkonsekvensanalyserne følger specifikationerne fra Medicinrådets metodevejledning, og inkluderer ikke patientomkostninger ligesom omkostninger afholdt efter det første år ikke tilbagediskonteres. Budgetkonsekvensanalysen bygger på den globale CU-model, og benytter de ekstrapolerede overlevelseskurver, behandlingstider, osv. som ligeledes blev anvendt i hovedanalysen.

I budgetkonsekvensanalyserne antager vi, at hvis avelumab anbefales som standardbehandling, vil 95% af de patienter, som er kandidater til avelumab vedligeholdelsesbehandling opstarte behandling, mens de resterende 5% vil modtage BSC. Denne antagelse bygger på en forventning om, at nogle patienter, af den ene eller anden årsag, alligevel ikke startes op i vedligeholdelsesbehandling efter succesfuld induktion (CR, PR, eller SD) med kemoterapi, fx fordi de beslutter, at de ikke vil modtage mere aktiv behandling. Tabel 63 præsenterer antagelsen om fordelingen. Ligeledes antager vi, at 5% af patienterne vil modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling på trods af det ikke anbefales som standardbehandling. Det kunne fx være til yngre patienter, hvor den regionale lægemiddelkomité beslutter at give enkelttilskud.

Tabel 63: Behandlingsfordeling – andelen af patienter som vil modtage behandling, %

	Anbefalet som standardbehandling	Ikke anbefalet som standardbehandling
<b>Avelumab (1LM)</b>	95%	5%
<b>BSC</b>	5%	95%

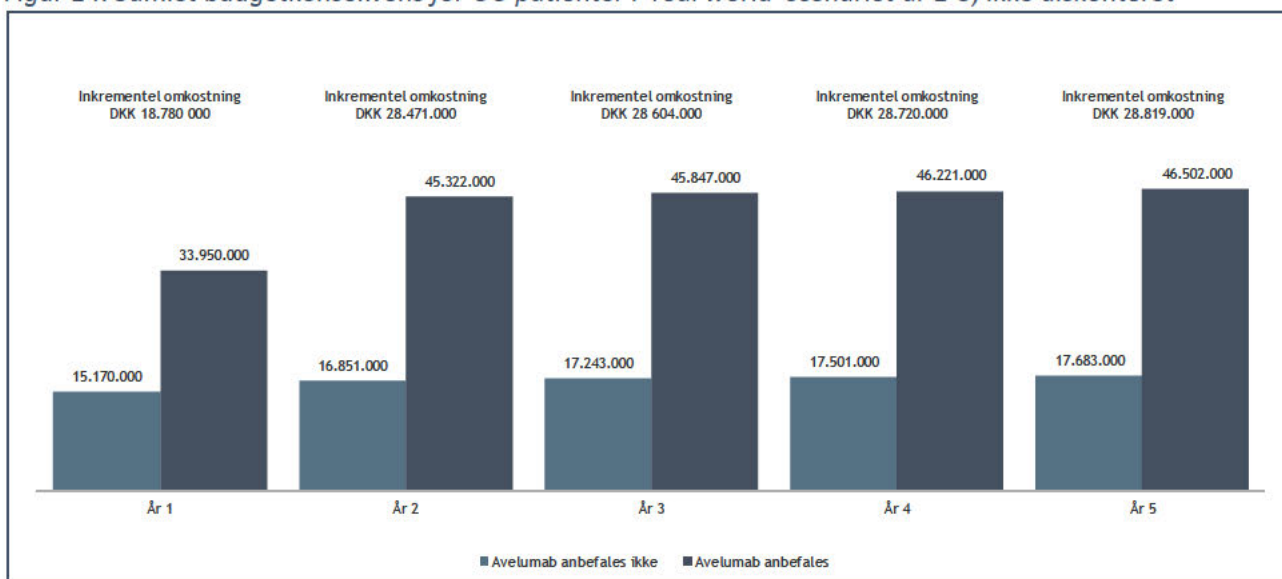
Vi har udarbejdet to forskellige budgetkonsekvensanalyser, hvor vi varierer på antallet af patienter. Antagelser om patientantallet er beskrevet i hhv. afsnit 3.3.1 og 3.3.2.

### 3.3.1 Budgetkonsekvens i 'real-world' scenariet

I denne analyse kaldet 'real-world' scenariet benytter vi information fra Omland m.fl. (2021) om antallet af patienter i Danmark med lokalavanceret eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje, og som ikke har oplevet sygdomsprogression herefter. Data i artiklen stammer fra en periode på i alt 6,25 år (fra 1. januar 2010 til 31. marts 2016), og i artiklen finder de, at der i gennemsnit vil være 78 patienter, som er kandidater til at modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling pr. år (11). Derfor benytter vi en årlig incidens på 78 patienter i den første budgetkonsekvensanalyse.

I figur 14 nedenfor ses resultaterne af budgetkonsekvensanalysen i vores 'real world' scenarie for år 1-5 med og uden en anbefaling som standardbehandling for avelumab. Den samlede budgetkonsekvens er 18.780.000 kr. i år 1, som vokser til 28.471.000 kr. år 2. Fra år 2 til år 5 er budgetkonsekvensen relativ stabil. Beregningerne bygger på en antagelse om, at alle 78 patienter vil opstarte behandling dag 1 hvert år. Omkostningerne i figuren er ikke diskonteret, og indeholder ikke patientomkostninger.

Figur 14: Samlet budgetkonsekvens for UC-patienter i 'real world' scenariet år 1-5, ikke diskonteret

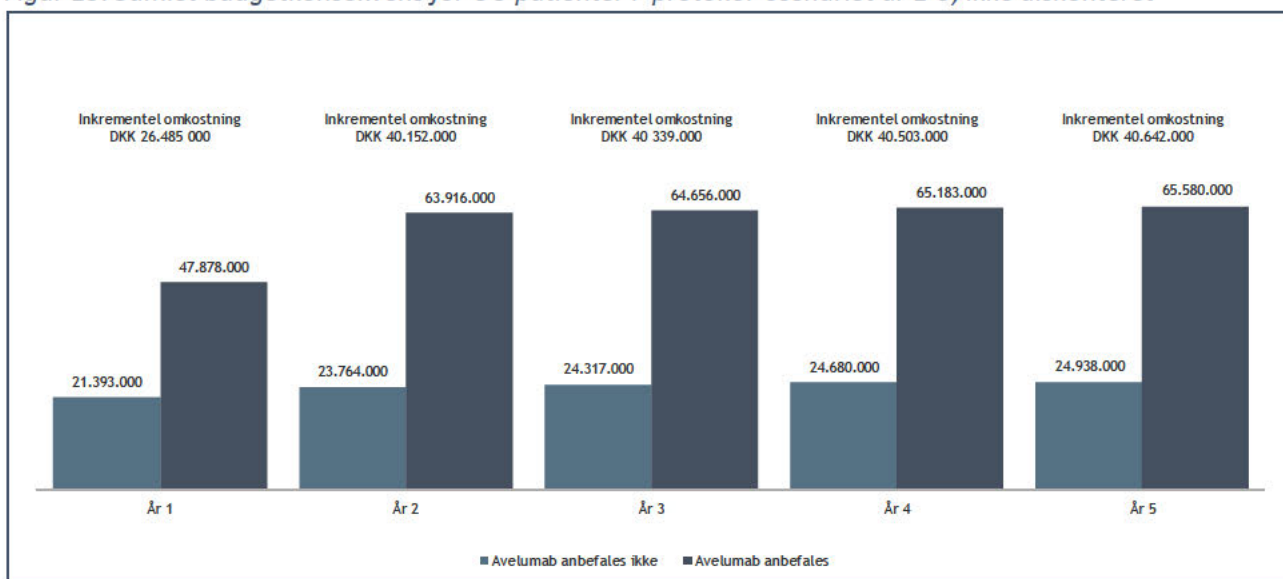


### 3.3.2 Budgetkonsekvens i 'protokol' scenariet

I denne budgetkonsekvensanalyse benytter vi patientestimatet fra fagudvalget, som findes i protokollen. Her skønner de, at ca. 110 patienter vil være kandidater til vedligeholdelsesbehandling pr. år (10), og det estimat anvender vi i 'protokol' scenariet.

Figur 15 viser den samlede budgetkonsekvens for år 1-5 med og uden en anbefaling som standardbehandling for avelumab. Omkostningerne er ikke diskonteret, og som det ses i figuren er den estimerede budgetkonsekvens i det første år 26.485.000 kr. og 40.642.000 kr. i år 5. Igen bygger resultaterne på en antagelse om, at alle 110 patienter vil opstarte behandling dag 1 hvert år.

Figur 15: Samlet budgetkonsekvens for UC-patienter i 'protokol' scenariet år 1-5, ikke diskonteret



### 3.4 Resultater: Budgetkonsekvensanalyse for klinisk spørgsmål 2

Som for klinisk spørgsmål 1 følger vores budgetkonsekvensanalyse specifikationerne fra Medicinrådets metodevejledning, hvilket betyder, at vi ikke inkluderer patientomkostninger ligesom omkostningerne indgår ikke-diskonteret. Budgetkonsekvensanalysen bygger på omkostningsmodellen, og anvender de gennemsnitlige behandlingstider fra omkostning pr. patientanalysen.

Vi anvender desuden samme antagelser ift. fordelingen som tidligere. Det betyder, at hvis avelumab anbefales som standardbehandling, vil 95% af de cisplatin-uegnede PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, som er kandidater til avelumab vedligeholdelsesbehandling opstarte behandling, mens de resterende 5% vil modtage atezolizumab. Denne antagelse bygger på en forventning om, at nogle patienter, er i så dårlig performancestatus, at de ikke kan tåle CaG førstelinjebehandling, og derfor startes op i førstelinjebehandling med atezolizumab. Tabel 64 præsenterer antagelsen om fordelingen. Ligeledes antager vi, at 5% af patienterne vil modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling på trods af det ikke anbefales som standardbehandling. Det kunne fx være til yngre patienter, hvor den regionale lægemiddelkomité beslutter at give enkelttilskud.

Tabel 64: Behandlingsfordeling – andelen af patienter som vil modtage behandling, %

	<b>Anbefalet som standardbehandling</b>	<b>Ikke anbefalet som standardbehandling</b>
<b>Avelumab (1LM)</b>	95%	5%
<b>Atezolizumab</b>	5%	95%

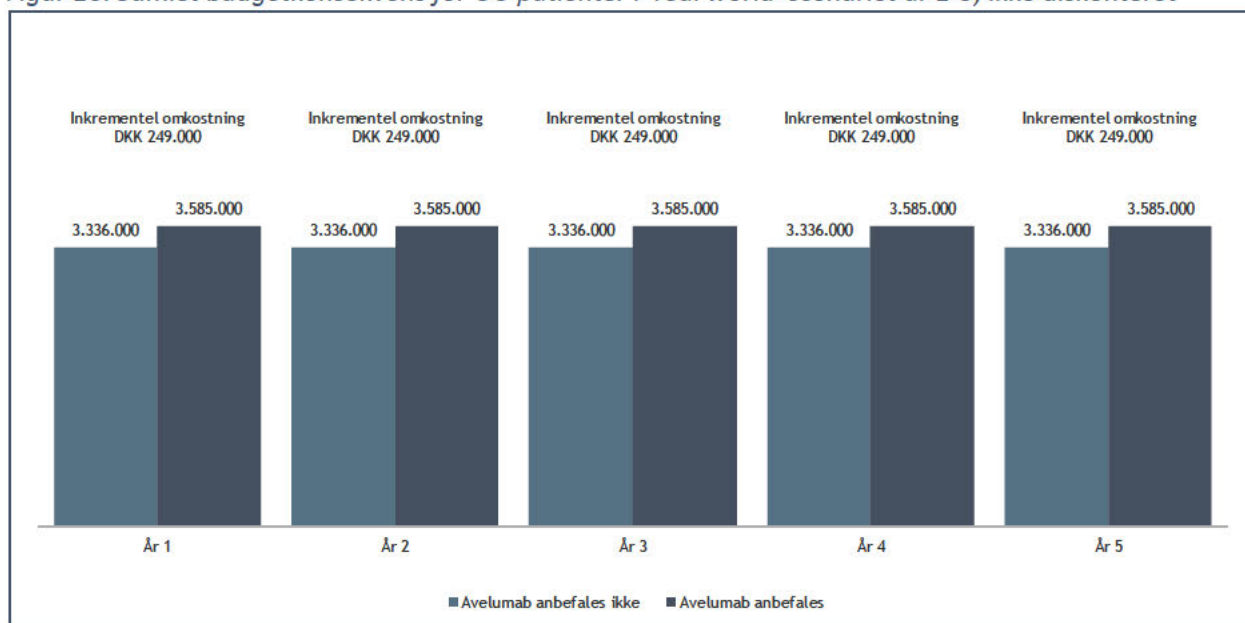
I vores budgetkonsekvensanalyse benytter vi antallet af patienter fra Omland m.fl. (2021). Som beskrevet tidligere i analysen opdeler de dog ikke patienter som modtager CaG-behandling på PD-L1-status. Derfor har vi udarbejdet to forskellige budgetkonsekvensanalyser, hvor vi varierer andelen af PD-L1 positive patienter blandt dem som modtager CaG-behandling. Antagelser om fordelingen er beskrevet i hhv. afsnit 3.3.1 og 3.3.2.

### 3.4.1 Budgetkonsekvens i 'real-world' scenariet

I denne analyse kaldet 'real-world' scenariet benytter vi information om det årlige antal patienter behandlet med CaG førstelinjebehandling fra Omland m.fl. (2021) til at estimere det samlede patientantal. I studiet finder de en årlig gennemsnitlig incidens på 32 patienter for perioden 1. januar 2010 til 31. marts 2016. Som beskrevet tidligere opdeler de ikke CaG patienter på PD-L1 status, og derfor benytter vi data fra IMvigor210 om andelen af cisplatin-uegnede patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC-patienter som er PD-L1-positive. Informationen kan genfindes i EPARen for atezolizumab, hvor det fremgår, at i IMvigor210s kohorte 1, der består af patienter som ikke tåler behandling med cisplatin, er 32 patienter PD-L1 positive ud af i alt 119 patienter. Det svarer til en andel på ca. 27% (44). Samlet betyder det en årlig afrundet incidens på 9 patienter, som vi derfor benytter i den første budgetkonsekvensanalyse.

I figur 16 nedenfor ses resultaterne af budgetkonsekvensanalysen i vores 'real world' scenarie for år 1-5 med og uden en anbefaling som standardbehandling for avelumab. Da den gennemsnitlige behandlingstid er mindre end et år, vil den estimerede budgetkonsekvens ikke variere over årene. Den samlede budgetkonsekvens er 249.000 kr. i alle år. Beregningerne bygger på en antagelse om, at alle 9 patienter vil opstarte behandling dag 1 hvert år. Omkostningerne i figuren er ikke diskonteret, og indeholder ikke patientomkostninger.

Figur 16: Samlet budgetkonsekvens for UC-patienter i 'real world' scenariet år 1-5, ikke diskonteret

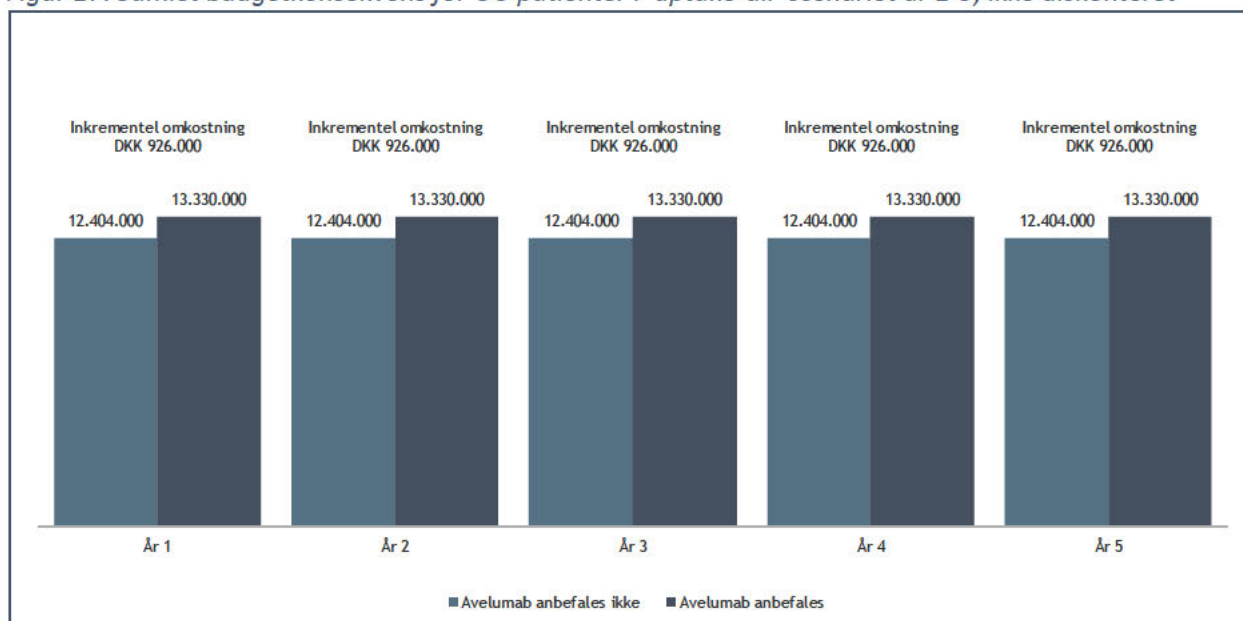


### 3.4.2 Budgetkonsekvens i 'uptake-all' scenariet

I denne budgetkonsekvensanalyse antager vi at alle patienter fra Omland m.fl. (2021) er PD-L1 positive. Det betyder, at antallet af nye patienter pr. år, vil være 32, som er estimeret vi benytter i analysen. Denne analyse skal ses som et konservativt 'uptake-all' scenarie, da ikke alle patienter behandlet med CaG vil være PD-L1 positive.

Figur 17 viser den samlede budgetkonsekvens for år 1-5 med og uden en anbefaling som standardbehandling for avelumab. Omkostningerne er ikke diskonteret, og som det ses i figuren er den estimerede budgetkonsekvens i alle årene 926.000 kr. Igen bygger resultaterne på en antagelse om, at alle 32 patienter vil opstarte behandling dag 1 hvert år.

Figur 17: Samlet budgetkonsekvens for UC-patienter i 'uptake-all' scenariet år 1-5, ikke diskonteret



## 4 Konklusion

De gennemførte sundhedsøkonomiske analyser for klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2 har til formål at estimere både omkostningen pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for to populationer:

- Den samlede population af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC, der har været i behandling med platinbaseret kemoterapi (cisplatin eller carboplatin + gemcitabin) i 1. linje, og som ikke har oplevet sygdomsprogression herefter
- Cisplatin-uegnede, PD-L1-positive patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk UC.

Vi fandt at den estimerede inkrementelle omkostning i de to hovedanalyser var 478.640 for den samlede population (klinisk spørgsmål 1) og 57.670 for de cisplatin-uegnede PD-L1-positive (klinisk spørgsmål 2). Vi har gennemført følsomhedsanalyser for de mest usikre parametre, og her var konklusionen, at resultaterne i klinisk spørgsmål 1 er robuste selv overfor relativt store justeringer i input, mens resultatet i klinisk spørgsmål 2 omvendt er følsomt overfor de estimerede behandlingstider. Analysen for klinisk spørgsmål 2 er desuden udfordret af, at der kun er en begrænset mængde data tilgængelig for populationen specificeret i Medicinrådets protokol for atezolizumab, der var komparator i analysen.

De estimerede inkrementelle omkostninger skal ses i lyset af de overbevisende resultater fra fase 3 studiet JB100. Før studiet blev publiceret, var det næsten 20 år siden et fase 3 studie sidst kunne rapportere en signifikant forbedret OS i førstelinjebehandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk UC.

JB100 viste, at avelumab vedligeholdelsesbehandling medførte en signifikant forlænget overlevelse for alle patienter, med en reduktion i risikoen for at dø på 31% sammenlignet med patienter, som modtog BSC (placebo). Tilsvarende forlængede avelumab median OS med 7,5 måneder og medførte desuden en statistisk signifikant forbedring af progressionsfri overlevelse (PFS).

## 5 Referencer

1. American Cancer Society. What Is Bladder Cancer? [Internet]. 2019. Tilgængelig hos: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.html>
2. Dogliotti L, Carteni G, Siena S, Bertetto O, Martoni A, Bono A, m.fl. 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.* juli 2007;52(1):134–41.
3. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, m.fl. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* september 2000;18(17):3068–77.
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, m.fl. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20. juli 2005;23(21):4602–8.
5. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. januar 2012;30(2):191–9.
6. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, m.fl. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. januar 2006;42(1):50–4.
7. Dansk BlæreCancer Gruppe. Udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje - Patologi, histologi og diagnostik. 2020.
8. Nye kræfttilfælde [Internet]. [henvist 13. januar 2021]. Tilgængelig hos: <https://www.esundhed.dk/Registre/Cancerregisteret/Nye-kræfttilfaelde#tabpanelF498F95659FD4BFD97300DCED35FC3D7>
9. Dødsårsager [Internet]. [henvist 6. august 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.esundhed.dk/Emner/Hvad-doer-vi-af/Doedsaarsagersregistret#tabpanelI5F9AA0FB90024583B8E1D95AC594771D>
10. NORDCAN, Kræftstatistik: Nøgletal og figurer [Internet]. [henvist 6. august 2020]. Tilgængelig hos: <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=300&country=208>
11. Årsager til blærekræft | Kræftens Bekæmpelse [Internet]. [henvist 6. august 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.cancer.dk/blaerekraeft-blaerecancer/aarsager-blaere/>
12. Blærekræft - Lægehåndbogen på sundhed.dk [Internet]. [henvist 6. august 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>



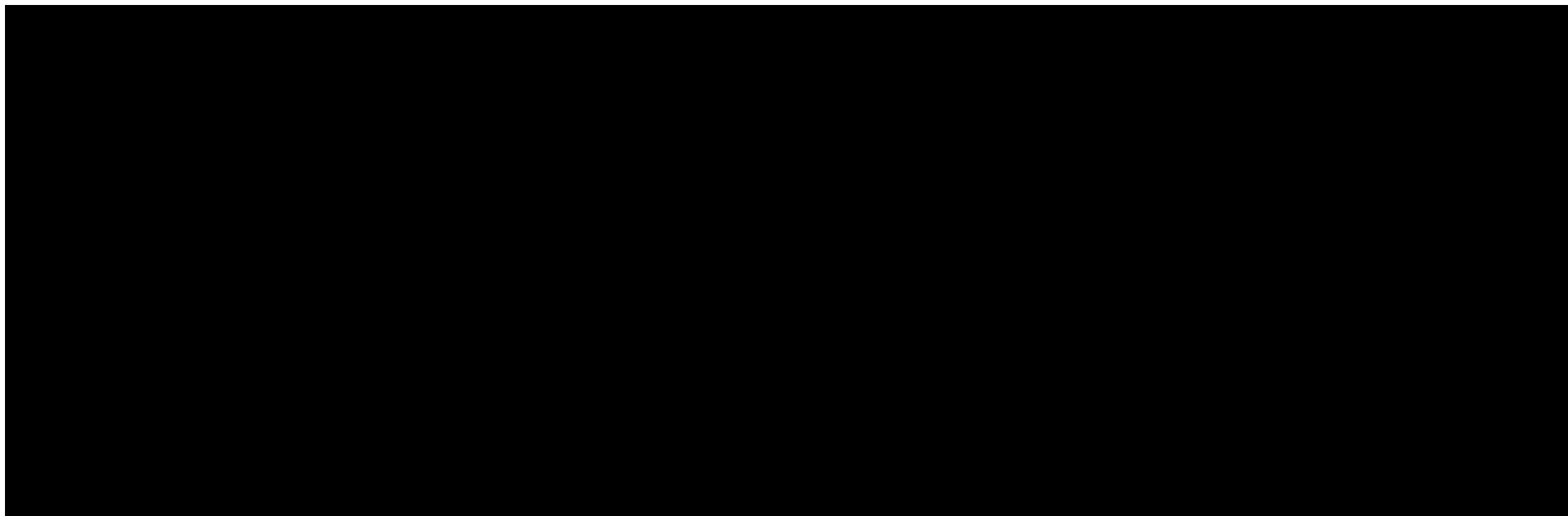
13. Bladder Cancer Risk Factors [Internet]. [henvist 6. august 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
14. Dansk Blære Cancer Database. DaBlaCa-Data (Dansk Blære Cancer Database) - Årsrapport 2018. 2019 apr.
15. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af uroteliakræft. 2021. Report No.: 1.0.
16. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, m.fl. 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.* februar 2021;24:1–8.
17. EMA. Produktresumé Bavencio. 2021.
18. European Medicines Agency. EPAR Bavencio. 2020 dec.
19. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, m.fl. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 24. september 2020;383(13):1218–30.
20. Lattanzi M, Balar AV. Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Urothelial Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 1. marts 2019;21(3):1–12.
21. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, m.fl. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol* [Internet]. 20. februar 2020 [henvist 14. januar 2021];10. Tilgængelig hos: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7044411/>
22. Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren. :15.
23. Nøgletalskatalog. :3.
24. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, m.fl. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. april 2012;30(10):1107–13.
25. JAVELIN Bladder 100. A PHASE 3, MULTICENTER, MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PARALLEL-ARM STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) PLUS BEST SUPPORTIVE CARE VERSUS BEST SUPPORTIVE CARE ALONE AS A MAINTENANCE TREATMENT IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CANCER WHOSE DISEASE DID NOT PROGRESS AFTER COMPLETION OF FIRST-LINE PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY. 2020;
26. Latimer NR. Survival Analysis for Economic Evaluations Alongside Clinical Trials—Extrapolation with Patient-Level Data: Inconsistencies, Limitations, and a Practical Guide. *Med Decis Making.* august 2013;33(6):743–54.
27. Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS, Jonsson E, Mellnert C, Agerbæk M, m.fl. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible

patients with advanced urothelial carcinoma: A randomised phase II trial (VINGEM). Eur J Cancer. marts 2020;127:173–82.

28. Park I, Kim B-S, Lim HY, Kim H-J, Lee HJ, Choi YJ, m.fl. Gemcitabine plus carboplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin in cisplatin-unfit patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II study (COACH, KCSG GU10-16). Eur J Cancer. 1. marts 2020;127:183–90.
29. Forside - www.medicinpriser.dk [Internet]. [henvist 31. januar 2021]. Tilgængelig hos: <https://medicinpriser.dk/default.aspx>
30. Produktresumé for Bacencio.
31. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Metoclopramide “Orifarm”, tabletter. 2020.
32. Dansk BlæreCancer Gruppe - DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [Internet]. Tilgængelig hos: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
33. Overlæge på et dansk universitetshospital. Interview med dansk klinisk ekspert.
34. DRG - Takster - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [henvist 20. januar 2021]. Tilgængelig hos: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg>
35. DRG-takster 2021 - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [henvist 21. januar 2021]. Tilgængelig hos: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2021>
36. Laboratoriemedicinske vejledninger [Internet]. [henvist 27. januar 2021]. Tilgængelig hos: <http://lmv.regionsjaelland.dk/>
37. Værdisætning af enhedsomkostninger-vers. 1.2. :17.
38. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Cisplatin “Accord”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning. 2020.
39. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé for Carboplatin “Accord”, koncentrat til infusionsvæske, opløsning. 2020.
40. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, Santis MD, Kikuchi E, m.fl. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 16. maj 2020;395(10236):1547–57.
41. baggrund-for-medicinrådets-anbefaling-vedr-tafamidis-til-transthyretinmedieret-amyloidose-vers-1-1-med-bilag\_adlegacy.pdf [Internet]. [henvist 2. februar 2021]. Tilgængelig hos: [https://medicinraadet.dk/media/qfihdw1z/baggrund-for-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tafamidis-til-transthyretinmedieret-amyloidose-vers-1-1-med-bilag\\_adlegacy.pdf](https://medicinraadet.dk/media/qfihdw1z/baggrund-for-medicinr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tafamidis-til-transthyretinmedieret-amyloidose-vers-1-1-med-bilag_adlegacy.pdf)
42. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, m.fl. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. The Lancet. 7. januar 2017;389(10064):67–76.

43. Vuky J, Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Bellmunt J, m.fl. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 17. juni 2020;38(23):2658–66.
44. [tecentriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Internet]. [henvist 17. februar 2021]. Tilgængelig hos: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecentriq-epar-public-assessment-report_en.pdf)
45. ISPOR Europe 2018. Workshop 21: INDIRECT TREATMENT COMPARISONS: AN INTERACTIVE WORKSHOP ON CHOOSING THE RIGHT TOOL FOR THE AVAILABLE DATA. 2018; Barcelona.

## 6 Appendix A



# Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft

*Til patienter, som er progressionsfri efter  
platinbaseret kemoterapi*



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## Om protokollen

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

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

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

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	6. januar 2021
-------------------------	----------------

<b>Dokumentnummer</b>	102871
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

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

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

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



# 1. Begreber og forkortelser

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





## 2. Introduktion

### 2.1 Urotelialkræft

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

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

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

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

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

### 2.2 Avelumab

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

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



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

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

### 2.3 Nuværende behandling

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

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

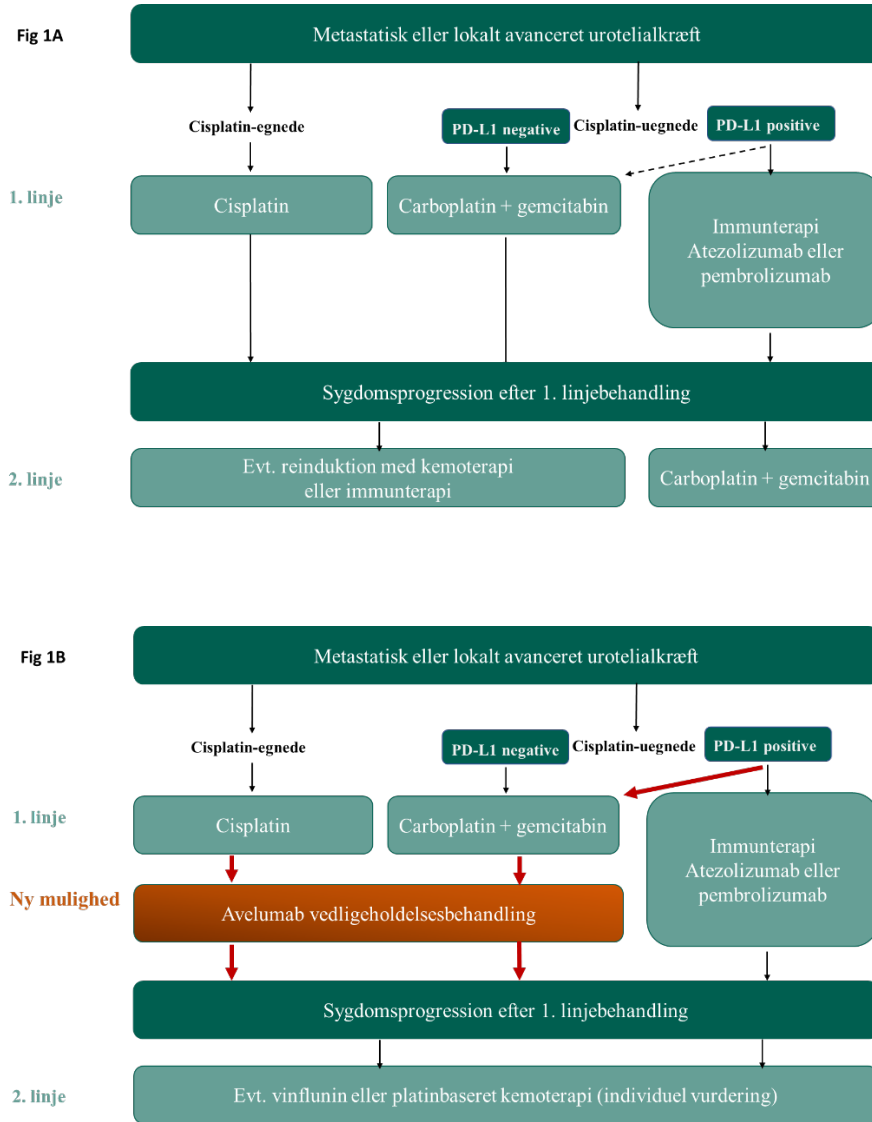
Cisplatin-uegnede patienter med negativ PD-L1-ekspression behandles med en kombination af carboplatin og gemcitabin [3]. Cisplatin-uegnede patienter med en positiv PD-L1-ekspression i tumoren kan som standardbehandling i stedet blive tilbudt behandling i 1. linje med atezolizumab (PD-L1  $\geq$  5 %)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

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

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



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



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



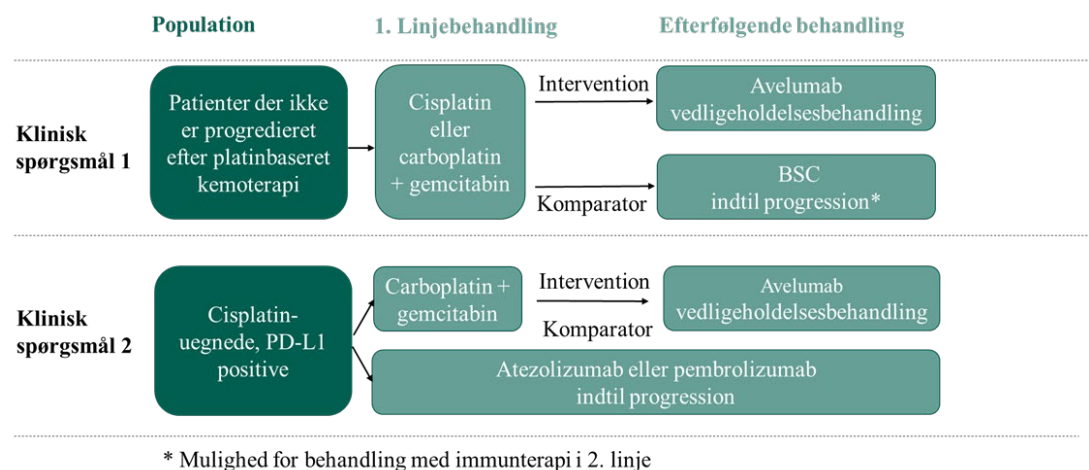
### 3. Kliniske spørgsmål

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

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

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

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



**Figur 2:** Illustration af behandlingsforløbene for de to kliniske spørgsmål

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



### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparator*

BSC (placebo).

#### *Effektmål*

De valgte effektmål står i tabel 1.

### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

#### *Population*

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

#### *Intervention*

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

#### *Komparator*

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

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



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

### Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

## 3.3 Effektmål

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

**Tabel 1** Oversigt over valgte effektmål

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

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

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

### 3.3.1 Kritiske effektmål

#### Samlet overlevelse

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



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

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

### **3.3.2 Vigtige effektmål**

#### *Progressionsfri overlevelse*

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

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

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

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

#### *Uønskede hændelser*

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

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



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

#### Uønskede grad 3-4 hændelser

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

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningerne

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

#### *Livskvalitet*

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

EORTC-QLQ C-30 er et kræftspecifikt redskab, som består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på et studie af Osoba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [19].

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne [18]. EQ-5D består af fem domæneudsagn, der dækker bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. De fem domæneudsagn kan omsættes til en samlet score fra 0 til 1, hvor 1 angiver den "bedst tænkelige tilstand", og 0 angiver tilstanden "død" [20].

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





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

## 4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data<sup>1</sup>. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

### Klinisk spørgsmål 1

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

- AVELUMAB BLADDER 100 [21]

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

### Klinisk spørgsmål 2

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

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

### **Kriterier for litteratursøgning**

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

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



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

#### **Kriterier for udvælgelse af litteratur**

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

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

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

## **5. Den endelige ansøgning**

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

#### **Studier og resultater**

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

#### **Statistiske analyser**

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



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

### **Metaanalyser**

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

### **Narrative analyser**

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



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

#### **Særlige forhold i denne protokol**

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

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

#### **Sundhedsøkonomiske analyser**

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

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

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



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

## 6. Evidensens kvalitet

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

## 7. Andre overvejelser

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

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

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

## 8. Behandlingsvejledning

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



## 9. Referencer

1. Blærecancer-Database D. DaBlaCa-Data Årsrapport 2017 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: [https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686\\_dablaca\\_anonymiseret\\_2018.pdf](https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablaca_anonymiseret_2018.pdf)
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. NORDCAN. kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
3. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
4. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.skejby.net/uut/uut\\_nov\\_2017.pdf](http://www.skejby.net/uut/uut_nov_2017.pdf)
5. Lattanzi M, Balar A V. Current Status and Future Direction of Immunotherapy in Urothelial Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3).
6. Cheeseman S, Thompson M, Sopwith W, Godden P, Seshagiri D, Adedokun L, et al. Current Treatment and Outcomes Benchmark for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer From a Large UK-Based Single Centre. *Front Oncol* [internet]. 2020;10(February):167. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32154169>
7. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* [internet]. 2017;8(AUG):561. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28878676>
8. European Medicines Agency. Bavencio - Summary og Product Characteristics [internet]. 2020. s. oktober. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf)
9. Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, Wade JR, Neuteboom B, Brar S, et al. Changing Body Weight–Based Dosing to a Flat Dose for Avelumab in Metastatic Merkel Cell and Advanced Urothelial Carcinoma. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):588–96.
10. European Medicines Agency. Tecentriq - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf)
11. European Medicines Agency. Keytruda - Summary of Product Characteristics [internet]. 2020. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
12. Galsky MD, Krege S, Lin C-C, Hahn N, Ecke T, Moshier E, et al. Relationship between 6- and 9-month progression-free survival and overall survival in patients with metastatic urothelial cancer treated with first-line cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* [internet]. 2013;119(16):3020–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720197>
13. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547–57.
14. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common



- Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>
  16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
  17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
  18. Brooks R, Rabin R, Charro F de, red. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective [internet]. 2003. Tilgængelig fra: <https://www.springer.com/gp/book/9781402012143#aboutBook>
  19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1998.16.1.139>
  20. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health* [internet]. 2009 [citeret 17. januar 2018];37(5):459–66. Tilgængelig fra: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494809105287>
  21. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–30.



# 10. Fagudvalg og kontakt

## Medicinerådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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

### Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet  
Dampfærgevej 27-29, 3.th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)





# 11. Versionslog

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



# 12. Bilag

## Bilag 1: Søgestreng

### Klinisk spørgsmål 2

Søgestreng til PubMed

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

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



Søgestreng til CENTRAL via Cochrane Library

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

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