

Medicinrådets anbefaling
vedr. nivolumab kombineret
med gemcitabin og cisplatin
til førstelinjebehandling af
lokalavanceret eller
metastatisk urotelialt
karcinom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. oktober 2024

Ikrafttrædelsesdato 23. oktober 2024

Dokumentnummer 202731

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation Nivolumab i kombination med cisplatin og gemcitabin er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom.

Lægemiddelfirma BMS

ATC-kode L01FF01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 14. marts 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 17. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 13. september 2024

Rådets anbefaling 23. oktober 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsuger) 14 uger (70 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** nivolumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (gemcitabin og cisplatin) til førstelinjebehandling af patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom (kræft i blære og urinveje). Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performancestatus 0 eller 1).

Medicinerådet vurderer, at tillæg af nivolumab til nuværende standardbehandling (gemcitabin og cisplatin) kan forlænge patienternes liv, og at en mindre andel af patienterne kan forventes at overleve længe efter behandlingen. Nivolumab kan dog give immunrelaterede bivirkninger, der kan være livstruende og langvarige.

Behandlingen af nivolumab i kombination med kemoterapi er dyrere end platinbaseret kemoterapi. Medicinerådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinerådet anbefaler, at nivolumab gives maksimalt i 2 år fra første dosis.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 24. oktober 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet nivolumab i kombination med cisplatin og gemcitabin til behandling af patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BMS.

Urotelialkræft

Urotelialkræft, som dækker over invasiv kræft i blæren eller de øvre urinveje, rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd. Af disse vil ca. 150 patienter have fremskreden sygdom og modtage systemisk behandling.

Mere end 90 % af danske patienter med kræft i blæren eller de øvre urinveje har urotelialkarcinom, som er kræft opstået i urinvejenes slimhinde.

Nivolumab

Nivolumab er et antineoplastisk lægemiddel, der administreres via intravenøs infusion. Nivolumab aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter, der er egnede til cisplatin, tilbydes cisplatin kombineret med gemcitabin (GemCis). Ved progression kan patienter tilbydes behandling med en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab). Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter GemCis, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Patienter, der først progredierer > 6 måneder efter indlændede behandling med GemCis, kan evt. reinduceres med samme behandling. Efter ovennævnte sekvenser kan patienter behandles med enfortumab vedotin. Medicinrådet anslår, at ca. 40 % af de 135 patienter årligt, der behandles for fremskreden urotelialt karcinom, er cisplatin-egende.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra CheckMate-901, som er et multicenter, randomiseret, *open-label* studie, der evaluerer intravenøs nivolumab kombineret med GemCis som førstelinjebehandling hos patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom. Den mediane opfølgningstid var på 33,6 måneder.

I Tabel 1 og Tabel 2 præsenteres de centrale estimater for effekt og sikkerhed, som er anvendt i vurderingen:

**Table 1. Centrale resultater for effekt fra CheckMate-901**

| Effektmål | Nivolumab + GemCis | GemCis | Resultat |
|-----------|---|--|----------------------------------|
| OS | Median: 21,7 mdr. (95 % CI: 18,6-26,4 mdr.) | Median: 18,9 mdr. (95 % CI: 14,7-22,4 mdr.) | HR: 0,78 (95 % CI: 0,63-0,96) |
| | Rate, 24 mdr.: 46,9 % (95 % CI: 40,7-52,8 %) | Rate, 24 mdr.: 40,7% (95 % CI: 34,6-46,7%) | |
| PFS | Median: 7,9 mdr. (95 % CI: 7,6-9,5 mdr.) | Median: 7,5 mdr. (95 % CI: 6,1-7,8 mdr.) | HR: 0,74 (95 % CI: 0,62-0,89) |
| | Rate, 24 mdr.: 23,5 % (95 % CI: 18,3-29,0 %) | Rate, 24 mdr.: 9,6 % (95 % CI: 5,6-15,0 %) | |

Table 2. Centrale estimater for sikkerhed fra CheckMate-901

| | Nivolumab + GemCis (N = 304) | GemCis (N = 288) |
|------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Alvorlige uønsket hændelser, n (%) | | |
| Grad ≥ 3 uønsket hændelser, n (%) | 233 (76,6) | 195 (67,7) |

Generelt er patientkarakteristika velafbalanceret mellem de to grupper. Komparatoren (GemCis) svarer til standardbehandling for cisplatin-egnede patienter i dansk praksis.

Siden 2021 har avelumab været anbefalet som vedligeholdelsesbehandling for patienter uden sygdomsprogression efter kemoterapi med GemCis. Andelen af patienter i CheckMate-901 studiet, der modtog vedligeholdelsesbehandling med avelumab, vurderes at være lavere end i en sammenlignelig dansk population (fagudvalget vurderer ca. 10-15 %-point flere vil modtage vedligeholdelsesbehandling med avelumab i dansk praksis). Det kan nedsætte overførbareheden af resultaterne, hvis studiet overestimerer effekten af tillæg af nivolumab relativt til dansk klinisk praksis. To andre lignende RCTs kunne ikke påvise en statistisk signifikant effekt på overlevelse i ITT-populationerne ved tillæg af immunterapi (pembrolizumab og atezolizumab) til standard platinbaseret kemoterapi i første linje. Der er dog væsentlige forskelle i studierne design, så resultaterne er ikke direkte sammenlignelige med CheckMate-901. Hvad angår overlevelse, peger resultaterne fra alle tre studier overordnet i samme retning, se afsnit 2.6.



Indholdsfortegnelse

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1. | Baggrund | 9 |
| 1.1 | Om vurderingen | 9 |
| 1.2 | Urotelialt karcinom | 9 |
| 1.3 | Nivolumab + GemCis | 9 |
| 1.4 | Nuværende behandling | 10 |
| 2. | Effekt og sikkerhed | 11 |
| 2.1 | Litteratursøgning..... | 11 |
| 2.2 | Kliniske studier..... | 12 |
| 2.2.1 | CheckMate-901..... | 13 |
| 2.3 | Population, intervention, komparator og effektmål..... | 14 |
| 2.3.1 | Population..... | 14 |
| 2.3.2 | Intervention | 16 |
| 2.3.3 | Komparator | 17 |
| 2.3.4 | Effektmål | 19 |
| 2.4 | Sammenligning af effekt | 19 |
| 2.4.1 | Analysemetode for sammenligning af effekt..... | 19 |
| 2.4.2 | Oversigt over effektestimater | 19 |
| 2.4.3 | Samlet overlevelse (OS) | 20 |
| 2.4.4 | Progressionsfri overlevelse (PFS) | 21 |
| 2.4.5 | Objektiv responsrate (ORR) | 22 |
| 2.4.6 | Livskvalitet | 23 |
| 2.5 | Sammenligning af sikkerhed | 24 |
| 2.6 | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed | 27 |
| 3. | Referencer | 29 |
| 4. | Sammensætning af fagudvalg | 31 |
| 5. | Versionslog | 32 |
| 6. | Bilag..... | 33 |
| 6.1 | Bilag 1..... | 33 |
| 6.2 | Bilag 2..... | 33 |
| 6.3 | Bilag 3..... | 35 |
| 6.4 | Bilag 4..... | 38 |



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 31.



Begreber og forkortelser

| | |
|------------------|---|
| CTCAE: | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version (National Cancer Institute)</i> |
| DoR: | <i>Varighed af respons (Duration of Response)</i> |
| EMA: | <i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i> |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EORTC: | <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> |
| GemCarbo: | <i>Gemcitabin + Carboplatin</i> |
| GemCis: | <i>Gemcitabin + Cisplatin</i> |
| HR: | <i>Hazard ratio</i> |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| ORR: | <i>Objektiv responsrate</i> |
| OS: | <i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i> |
| PICO: | <i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i> |
| PD-1/-L1: | <i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i> |
| PFS: | <i>Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)</i> |
| RECIST: | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| RCT: | <i>Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)</i> |
| RR: | <i>Relativ risiko</i> |
| SD: | <i>Standard deviation (standardafvigelse)</i> |
| SE: | <i>Standard error (standardfejl)</i> |



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab kombineret med gemcitabin og cisplatin (GemCis) til behandling af patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastatisk urotelialt karcinom.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden BMS. Vurderingen er foretaget jf. Medicinrådets 14-ugers proces, som bl.a. gælder for indikationsudvidelser for PD-(L)1-hæmmere, der anvendes som monoterapi eller i kombination med ikke-patentbeskyttede lægemidler. Det betyder også, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse i vurderingen.

BMS fik markedsføringstilladelse til indikationen i EU den 23. maj 2024.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat og Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om kombinationen (nivolumab + GemCis) skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Urotelialt karcinom

Urotelialkræft er invasiv kræft i blæren eller i de øvre urinveje. Sygdommen rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd [1]. Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Urotelialt karcinom er den klart hyppigst forekommende histologi og ses hos mere end 90 % af danske patienter med kræft i blæren eller de øvre urinveje.

I Danmark konstateres der ca. 500 årlige tilfælde af muskelinvasiv kræft i blæren, hvoraf ca. 20 % af patienterne har fremskreden (lokalavanceret eller metastatisk) sygdom, når diagnosen stilles, dvs. ca. 100 patienter om året. Metastatisk kræft udgående fra de øvre urinveje er mindre hyppigt med ca. 10 tilfælde årligt. Hertil kommer ca. 40 patienter, som udvikler fremskreden sygdom efter kurativ intenderet behandling eller fra lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet. Samlet behandles således ca. 150 patienter årligt i første linje, hvoraf ca. 135 forventes at have urotelialt karcinom.

1.3 Nivolumab + GemCis

Nivolumab er en checkpointhæmmer med handelsnavnet Opdivo. Nivolumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræftområdet (se [produktresumé](#)). Ved den nærværende indikation kombineres nivolumab med gemcitabin og cisplatin, som begge er kemoterapeutika.

I rapporten vurderes nivolumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:



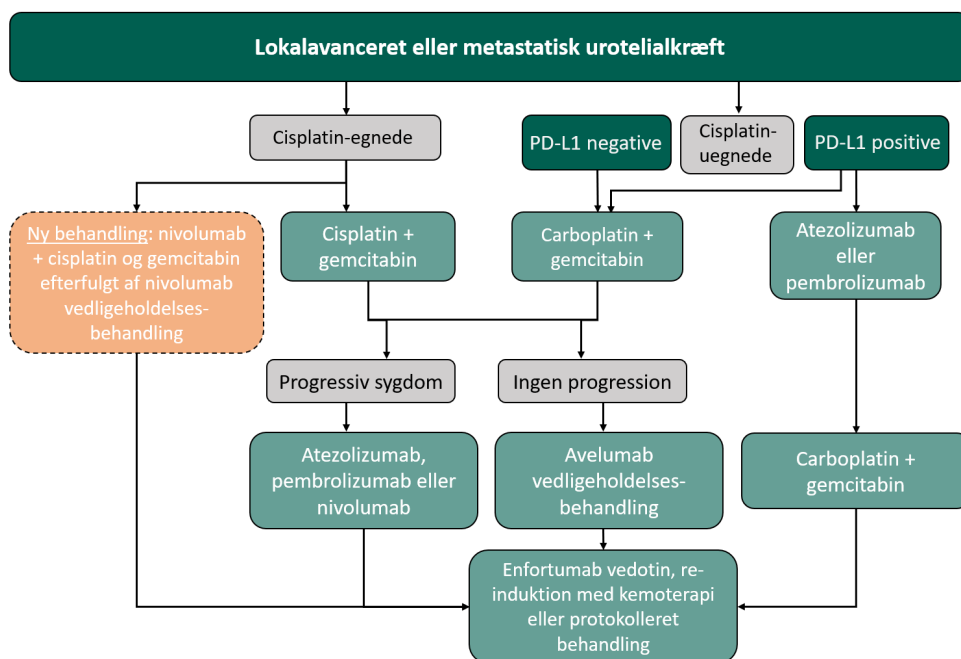
Nivolumab i kombination med cisplatin og gemcitabin som førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom.

I relation til denne indikation administreres nivolumab jf. EMAs produktresumé ved 30 minutters intravenøs (i.v.)-infusion af 360 mg i kombination med GemCis hver 3. uge i op til 6 serier efterfulgt af nivolumab monoterapi i maksimalt 2 år. Her gives enten 240 mg nivolumab hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge, begge som i.v.-infusion over 30 minutter. I Danmark anvender man dog som udgangspunkt nivolumab i vægtbaseret dosering, da farmakologiske studier viser, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast og vægtbaseret dosering [13].

Nivolumab aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet for området, men der foreligger nationale kliniske retningslinjer [2,3]. Figur 1 skitserer nuværende dansk klinisk praksis for behandling af fremskreden urotelialkræft.



Figur 1. Behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft. Den relevante, mulige indplacering af nivolumab + GemCis (orange), som vurderes, er fremhævet med stiplede linjer. Ca. 90 % af patienterne behandles med kemoterapi i første linje.



Patienter, *der er egnede til cisplatin*, tilbydes – uanset PD-L1-status – cisplatin kombineret med gemcitabin. Medicinrådet anslår, at ca. 40 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom, er cisplatin-egende, svarende til ca. 50 patienter årligt. Ved progression under denne behandling kan patienter tilbydes behandling med en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab). Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter GemCis, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Patienter, der først progredierer > 6 måneder efter indledende behandling med GemCis, kan evt. reinduceres med samme behandling.

Patienter, *som ikke er egnede til cisplatinbehandling*, tilbydes som udgangspunkt GemCarbo. De resterende får en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab eller pembrolizumab) som førstelinjebehandling. Disse patienter kan ved progression tilbydes GemCarbo. Medicinrådet anslår, at ca. 50 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom, er cisplatin-uegnede og behandles jf. ovenstående. Det anslås, at de resterende patienter (ca. 10 %) vil blive behandlet med en PD-1/-L1-hæmmer i første linje.

Efter ovennævnte sekvenser kan patienter behandles med enfortumab vedotin, som Medicinrådet anbefalede den 28. august 2024.

Der er et væsentligt frafald mellem behandlingslinjerne grundet forringet almentilstand eller dødsfald. I et dansk registerstudie fra 2020 modtog kun ca. 1 ud af 3 patienter andenlinjebehandling [1]. Studiet er dog baseret på data fra før ibrugtagning af immunterapi i første og anden linje samt som vedligeholdelsesbehandling.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en litteratursøgning, da CheckMate-901 [4] er det eneste studie med en direkte sammenligning af nivolumab + GemCis over for GemCis som førstelinjebehandling af urotelialt karcinom.

I ansøgningen er anvendt data, som findes i artikelformat (CheckMate-901), og *BMS-data on file* vedrørende sikkerhed.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på CheckMate-901, se Tabel 3:

Tabel 3. Kliniske studier, der indgår i Medicinerådets vurdering

| Studienavn [NCT-nummer] | Population | Intervention | Komparator | Effekt mål | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse |
|------------------------------------|--|--------------------|---------------------|---|--|
| CheckMate-901 [4] [NCT03036098] | Patienter med lokalavanceret og metastatisk urotelialkræft | Nivolumab + GemCis | GemCis (kemoterapi) | Overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af komplet respons (DoCR) og helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) | 14-ugers proces. Ingen sundhedsøkonomisk analyse |

Vurderingen af nivolumab er kun baseret på ét RCT, men resultater fra andre studier vedrørende PD-1/L1-hæmmere til samme patientpopulation (IMvigor130 [5], JAVELIN Bladder 100 [6] og KEYNOTE-361 [7]) er inddraget i vurderingsrapporten som perspektivering.



2.2.1 CheckMate-901

CheckMate-901 er et multicenter, randomiseret, *open-label* studie, der evaluerer intravenøs nivolumab kombineret med GemCis som førstelinjebehandling hos patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom. Randomiseringen var stratificeret i henhold til PD-L1 status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) og forekomst af levermetastaser (ja vs. nej).

Det overordnede design inkluderede også mulighed for inklusion af cisplatin-uegnede patienter, som kunne randomiseres til enten nivolumab/ipilimumab eller blandet GemCis/GemCarbo arm. Resultatet for disse grupper er ikke med i vurderingen, da indikationen er afgrænset til cisplatin-egne patienter. Studiets design hvad angår de cisplatin-egne patienter randomiseret til enten nivolumab + GemCis eller GemCis er vist i Figur 6 i bilag 6.1.

Nivolumab og/eller GemCis blev givet i de doser og cyklusser, som er angivet i Tabel 4. Dosisreduktion af nivolumab var ikke tilladt, mens dosisreduktion af GemCis var tilladt i henhold til protokollen. Patienter, som måtte ophøre behandling med cisplatin, kunne skifte til carboplatin (GemCarbo).

Egnede deltagere var mindst 18 år med histologisk bekræftet inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom, der involverede nyrebækkenet, urinlederen, blæren eller urinrøret. Deltagerne skulle have en målbar sygdom i henhold til RECIST version 1.1, og en ECOG-PS-score på 0 eller 1 (på en 5-punkts skala, hvor højere tal afspejler større funktionsnedsættelse). Deltagerne skulle være egnede til at modtage cisplatinbehandling, som omfattede tilstrækkelig nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed ≥ 60 ml pr. minut). Tidligere systemisk kemoterapi for inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom var ikke tilladt. Tidligere intravesikal behandling var tilladt, hvis behandlingen var afsluttet mindst 4 uger før initiering af forsøgsbehandlingen. Tidligere neoadjuverende behandling, stråling eller adjuverende platinbaseret kemoterapi var tilladt, forudsat tilbagefald 12 måneder eller mere efter behandlingens afslutning.

Studiets primære og sekundære effektmål er vist i Figur 6 i bilag 6.1 og uddybes i afsnit 2.3.4.

Studiet blev gennemført på 135 lokationer i 29 lande, herunder Danmark. I alt 608 patienter blev randomiseret med 304 i hver gruppe. De fleste patienter var fra Europa (N = 276). Den mediane opfølgningstid for ITT-populationen var på 33,6 måneder.

Studieperioden gik fra 30. januar 2018 til 9. maj 2023.

Yderligere studiekaraktistika fremgår af Tabel 11 i bilag 6.2, og patientkaraktistika fremgår af Tabel 5.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Population, intervention, komparator og effektmål anvendt i ansøgningen er vist i Tabel 4:

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

| | Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed | Medicinrådets vurdering |
|---------------------|---|---|
| Population | Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom | Studiepopulationen i Checkmate-901 er overordnet sammenlignelig med danske patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom |
| Intervention | Nivolumab: 360 mg nivolumab (intravenøs over 30 min.) i kombination med GemCis [se nedenfor] hver tredje uge i op til 6 cyklusser, efterfulgt af nivolumab monoterapi (intravenøs over 30 min. ved enten 240 mg hver anden uge eller ved 480 mg hver fjerde uge). | Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning. I Danmark anvendes nivolumab i vægtbaseret dosering (dog fast maksimum dosis hos patienter med vægt over 80 kg). |
| Komparator | GemCis hver tredje uge i op til 6 cyklusser: <ul style="list-style-type: none">- Gemcitabin: 1,000 mg/m² (dag 1 og 8)- Cisplatin: 70 mg/m² (dag 1) | Kemoterapiregimet svarer til nuværende dansk standardbehandling for cisplatin-egnede patienter. |
| Effektmål | OS, PFS, ORR, varighed af komplet respons, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, herunder alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser | Resultater for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed indgår. |

2.3.1 Population

Tabel 5 viser baselinekarakteristika for deltagerne i hhv. interventions- og komparatorarmen i CheckMate-901:



Table 5. Patient characteristics for CheckMate-901 participants

| Characteristic | Nivolumab + GemCis (N = 304) | GemCis (N = 304) |
|--|---------------------------------|---------------------|
| Alder, median (range), år | 65 (32-86) | 65 (35-85) |
| Aldersfordeling, n (%) | | |
| - < 65 år | 150 (49,3) | 148 (48,7) |
| - ≥ 65 år | 154 (50,7) | 156 (51,3) |
| Køn, n (%) | | |
| - Kvinder | 68 (22,4) | 70 (23,0) |
| - Mænd | 236 (77,6) | 234 (77,0) |
| Region, n (%) | | |
| - Asien | 72 (23,7) | 61 (20,1) |
| - Europa | 134 (44,1) | 142 (46,7) |
| - USA | 19 (6,3) | 21 (6,9) |
| - Øvrig verden | 79 (26,0) | 80 (26,3) |
| ECOG PS*, n % | | |
| - 0 | 162 (53,5) | 162 (53,3) |
| - 1 | 140 (46,1) | 142 (46,7) |
| - > 1 | 2 (0,7) | 0 |
| Primær tumorlokation, n (%) | | |
| - Urinblære | 235 (77,3) | 219 (72,0) |
| - Nyrebækken | 33 (10,9) | 44 (14,5) |
| - Øvrige | 36 (11,8) | 41 (13,5) |
| Tid fra initialdiagnose, median (interval), år | 0,51 (0,0-27,8) | 0,36 (0,0-23,9) |
| Tid fra initialdiagnose, fordeling, n (%) | | |
| - < 1 år | 179 (58,9) | 199 (65,5) |
| - ≥ 1 år | 125 (41,1) | 105 (34,5) |
| Histologisk variant, n (%) | | |
| - Ingen | 150 (49,3) | 142 (46,7) |
| - Adenokarcinom | 53 (17,4) | 50 (16,4) |
| - Planocellulært karcinom | 20 (6,6) | 23 (7,6) |
| - Mikropapillært karcinom | 17 (5,6) | 16 (5,3) |



| Karakteristika | Nivolumab + GemCis (N = 304) | GemCis (N = 304) |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| - Øvrige | 62 (20,4) | 71 (23,4) |
| - Ikke rapporteret | 2 (0,7) | 2 (0,7) |
| Sygdomsstadie, n (%) | | |
| - Metastatisk | 261 (85,9) | 269 (88,5) |
| - Lokalavanceret inoperabel | 41 (13,5) | 33 (10,9) |
| - Ikke rapporteret | 2 (0,7) | 2 (0,7) |
| Tumour PD-L1 expression, n (%) | | |
| - ≥ 1 % | 111 (36,5) | 110 (36,2) |
| - < 1 % | 193 (63,5) | 194 (63,8) |
| Levermetastase, n (%) | | |
| - Ja | 64 (21,1) | 64 (21,1) |
| - Nej | 240 (78,9) | 240 (78,9) |

* ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status

Medicinerådets vurdering af population

Generelt er patientkarakteristika velafbalanceret mellem de to arme. De fleste patienter havde urinblæren som primær tumorlokation, og ca. 20 % havde levermetastaser ved baseline i begge grupper.

Medicinerådet vurderer, at ITT-populationen i CheckMate-901 er sammenlignelig med populationen i dansk klinisk praksis, som er egnede til førstelinjebehandling med GemCis. Det er delvist baseret på data fra et registerstudie af patienter, som påbegyndte førstelinjebehandling med GemCis i perioden fra januar 2010 til marts 2016 [1]. For de fleste variabler, som er afrapporteret i begge studier, er populationerne sammenlignelige (alder, køn, tumor lokalisering). Dog ses der i dansk klinisk praksis en lidt højere andel (7,7 %) med ECOG-PS-2 (tilmed havde 16,1 % ukendt ECOG-PS) og en lidt lavere andel med levermetastaser (11,8 %). Samlet set vurderes forskelle mellem studiepopulationen i CheckMate-901 og den danske patientpopulation at være af begrænset betydning for resultaternes overførbarehed.

2.3.2 Intervention

I CheckMate-901 bestod interventionen af behandling med nivolumab (360 mg, 30 min intravenøs infusion, dag 1) + gemcitabin (1.000 mg/m², 30 min intravenøs infusion, dag 1 og 8) + cisplatin (70 mg/m², 30-120 min intravenøs infusion, dag 1) hver 3. uge i op til 6 cyklusser, efterfulgt af nivolumab (480 mg, 30 min intravenøs infusion, dag 1) hver 4. uge i op til 2 år eller indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller tilbagetrækning fra studiet.



Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark, hvor nivolumab dog ofte anvendes i vægtbaseret dosering: 3, 4, 5 eller 6 mg/kg hhv. hver 2., 3. eller 4. uge (fast maksimum dosis på hhv. 240, 360 eller 480 mg hos patienter med vægt over 80 kg). Desuden er en subkutan formulering af nivolumab i proces hos EMA.

Medicinerådet bemærker, at nivolumab i monoterapi-fasen kan gives hver fjerde uge i stedet for hver anden uge som ved vedligeholdelsesbehandling med avelumab.

2.3.3 Komparator

I CheckMate-901 bestod komparator af kemoterapibehandling med gemcitabin (1.000 mg/m², 30 min intravenøs infusion, dag 1 og 8) + cisplatin (70 mg/m², 30-120 min intravenøs infusion, dag 1) hver 3. uge i op til seks cyklusser.

Vedligeholdelsesbehandling med immunterapi i CheckMate-901

Blandt patienter i komparatorarmen havde 207 ud af 304 et komplet/partielt respons eller en stabil sygdom, som gjorde dem egnede til efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. I alt 60 patienter modtog vedligeholdelsesbehandling inden sygdomsprogression, svarende til hhv. 27,6 % af de egnede patienter og 20 % af alle patienter i komparatorarmen, hvoraf hhv. 13 % og 9 % af patienterne modtog avelumab, se Tabel 6.

Tabel 6. Efterfølgende immunterapibehandling inden sygdomsprogression i komparatorarmen (CheckMate-901)

| Kategori, antal patienter (%) | GemCis (N=304) |
|-------------------------------|----------------|
| Alle PD-1/L1-hæmmere | 60 (20) |
| PD-1-hæmmer | 24 (8) |
| - Pembrolizumab | 17 (6) |
| PD-L1-hæmmer | 36 (12) |
| - Avelumab | 27 (9) |
| - Atezolizumab | 6 (2) |

Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at lave en retvisende indirekte sammenligning af effekten af nivolumab + GemCis (CheckMate-901) versus platinbaseret kemoterapi efterfulgt af avelumab (JAVELIN Bladder 100) [6]. I JAVELIN Bladder 100 blev patienterne randomiseret *efter* platinbaseret kemoterapi ved fravær af progression under og 4-10 uger efter behandlingen. Patienterne i CheckMate-901 blev randomiseret *før* GemCis kemoterapi. Det betyder, at der dels er tale om mere selekterede patienter i JAVELIN Bladder 100, men også at tidspunkterne, hvor OS og PFS måles, er forskellige mellem de to studier. Desuden indgår der kun cisplatin-egne patienter i CheckMate-901, hvilket ikke var et inklusionskriterium i JAVELIN Bladder 100. Desuden var der i



JAVELIN Bladder 100 ikke nogen stop-regel for avelumab, mens behandlingen med nivolumab i Checkmate-901 blev seponeret efter maksimalt 2 års behandling.

Efterfølgende behandling med immunterapi i Checkmate-901

Den samlede andel af ITT-populationen, som modtog efterfølgende anti-PD-(L)1-immunterapi var henholdsvis 9 % i nivolumab + GemCis armen og 41 % i GemCis armen, enten som vedligeholdelsesbehandling eller efter progression. Se yderligere om efterfølgende behandlinger i Tabel 12 i bilag 6.3. Skønsmæssigt behandles i alt ca. halvdelen af de danske patienter, som får GemCis i første linje med immunterapi efterfølgende.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparatoren (GemCis) svarer til standardbehandling for cisplatin-egnede patienter i dansk praksis, jf. afsnit 1.4.

Siden 2021 har avelumab været anbefalet som vedligeholdelsesbehandling for patienter uden sygdomsprogression efter kemoterapi med GemCis, jf. Figur 1. CheckMate-901 blev igangsat, inden avelumab blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling.

Frekvensen af behandling med avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter kemoterapi i dansk klinisk praksis er ikke fastlagt, men maksimalt ca. 70 % af patienterne, som modtager GemCis i førstelinje, vurderes at være egnede til avelumab vedligeholdelsesbehandling baseret alene på tumor respons hos danske patienter [1]. Medicinerådet bemærker, at den reelle andel er lavere, fordi nogle patienter progredierer i 4- til 10-ugers perioden efter kemoterapi og inden start af avelumab, mens andre patienter ikke er egnede til immunterapi og/eller ikke ønsker ikke yderligere behandling.

I et nyere studie EV-302 [8] med en tilsvarende patientgruppe og en lignende komparator (enten GemCis eller GemCarbo) modtog 41,4 % af de *egnede* patienter i komparatorarmen vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. Ud af *alle* patienter randomiseret til komparatorarmen studiet modtog 32,2 % vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. En tilsvarende andel af de cisplatin-egnede patienter forventes at modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling i Danmark. I EV-302 modtog i alt 58,6 % af patienterne i komparatorarmen efterfølgende behandling med anti-PD-(L)1-immunterapi (før eller efter progression).

Samlet vurderer Medicinerådet, at andelen, som modtager vedligeholdelsesbehandling med avelumab, er 10-15 %-point højere i dansk praksis sammenlignet med andelen af patienter, som fik immunterapi som vedligeholdelsesbehandling i CheckMate-901. Den samlede andel af patienter i dansk klinisk praksis, som modtager efterfølgende anti-PD-(L)1-immunterapi, vurderes også at være lidt højere end hos ITT-populationen i CheckMate-901. Disse forhold betyder, at især OS i komparatorarmen med stor sandsynlighed er underestimeret relativt til dansk praksis, da vedligeholdelsesbehandling med avelumab har vist en signifikant effekt på OS. I JAVELIN Bladder 100 [6] var median OS på 21,4 måneder i gruppen, som fik vedligeholdelsesbehandling med avelumab, sammenlignet med 14,3 måneder i komparatorarmen som var *best supportive care* (HR: 0,69 [0,56; 0,86]).



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål: OS, PFS, ORR og varighed af respons (DoR). Virksomheden har desuden indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed, herunder antal uønskede hændelser (i alt, alvorlige og grad ≥ 3).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for vurderingen af en livsforlængende kræftbehandling. Resultater for varighed af respons/komplet respons inkluderes ikke, da øvrige effektmål anses som dækkende for vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i CheckMate-901. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter (n = 608) i begge grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (n = 592).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i CheckMate-901 kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 7 viser de anvendte effektmål og estimater ift. at evaluere effekten af nivolumab + GemCis versus GemCis.

Tabel 7. Resultater for effektmål anvendt fra ansøgningen

| Effektmål | Nivolumab + GemCis | GemCis | Resultat |
|-----------|---|---|----------------------------------|
| OS | Median: 21,7 mdr. (95 % CI: 18,6-26,4 mdr.) Rate, 24 mdr.: 46,9 % (95 % CI: 40,7-52,8 %) | Median: 18,9 mdr. (95 % CI: 14,7-22,4 mdr.) Rate, 24 mdr.: 40,7% (95 % CI: 34,6-46,7%) | HR: 0,78 (95 % CI: 0,63-0,96) |
| PFS | Median: 7,9 mdr. (95 % CI: 7,6-9,5 mdr.) Rate, 24 mdr.: 23,5 % (95 % CI: 18,3-29,0 %) | Median: 7,5 mdr. (95 % CI: 6,1-7,8 mdr.) Rate, 24 mdr.: 9,6 % (95 % CI: 5,6-15,0 %) | HR: 0,74 (95 % CI: 0,62-0,89) |
| ORR | Rate: 57,6 % (95 % CI: 51,8-63,2 %) | Rate: 43,1 % (95 % CI: 37,5-48,9 %) | OR: 1,81 (95% CI: 1,31-2,50) |

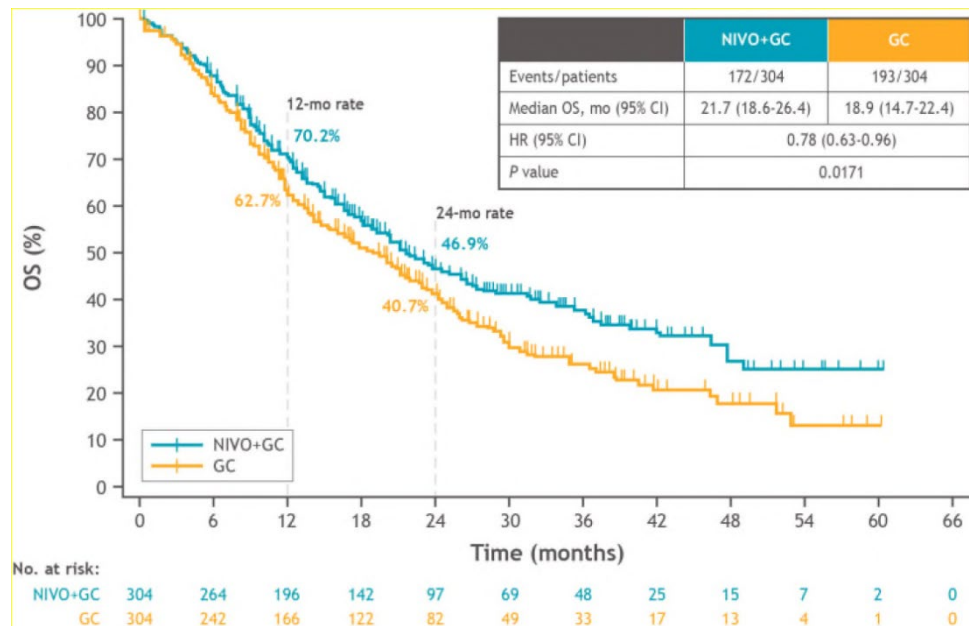


| Effektmål | Nivolumab + GemCis | GemCis | Resultat |
|-----------|--------------------------|--------------------------|----------|
| | Komplet respons: 21,7 % | Komplet respons: 11,8 % | |
| | Partielt respons: 35,9 % | Partielt respons: 31,3 % | |

*Andel med en gennemsnitlig ændring (forværring eller forbedring) i global health status score fra baseline på ≥ 10 point.

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Median opfølgningstid i studiet var på 33,6 måneder (interval: 7,4-62,4). I nivolumab + GemCis gruppen var der 172 hændelser i opfølgingsperioden sammenlignet med 193 i GemCis gruppen. OS-raten efter 12 og 24 måneder blandt deltagere, der fik nivolumab + GemCis, var på hhv. 70,2 % og 46,9 %. De tilsvarende OS-rater blandt deltagere, der fik GemCis, var på hhv. 62,7 % og 40,7 %. Median OS var på 21,7 måneder (95 % CI: 18,6; 26,4) i nivolumab + GemCis gruppen sammenlignet med 18,9 måneder (95 % CI: 14,7; 22,4) i GemCis gruppen (HR: 0,78; 95 % CI: 0,63; 0,96), se Figur 2.



Figur 2. CheckMate901: Samlet overlevelse for ITT-populationen

CheckMate-901 viser også overordnet sammenlignelige resultater for OS (HR < 1 for nivolumab + GemCis) på tværs af subgrupper, herunder alder, køn, PD-L1 status og levermetastaser ved baseline, tidligere systemisk behandling, mv. (se Figur 7 i bilag 6.4).

Medicinerådets vurdering af OS

CheckMate-901 viser, at patienter med fremskreden urotelialkræft lever længere ved behandling med nivolumab + GemCis sammenlignet med GemCis alene, men at forskellen i median OS er begrænset (ca. 3 måneder). Datagrundlaget indikerer dog, at flere patienter kan blive langtidsoverlevende under behandling med nivolumab + GemCis, hvilket afspejles i den absolutte forskel i 2-års overlevelse på 6,2 %-point, og som øges derefter. Da der var mange censureringer før år 2 og i særdeleshed før år 3 (få patienter i



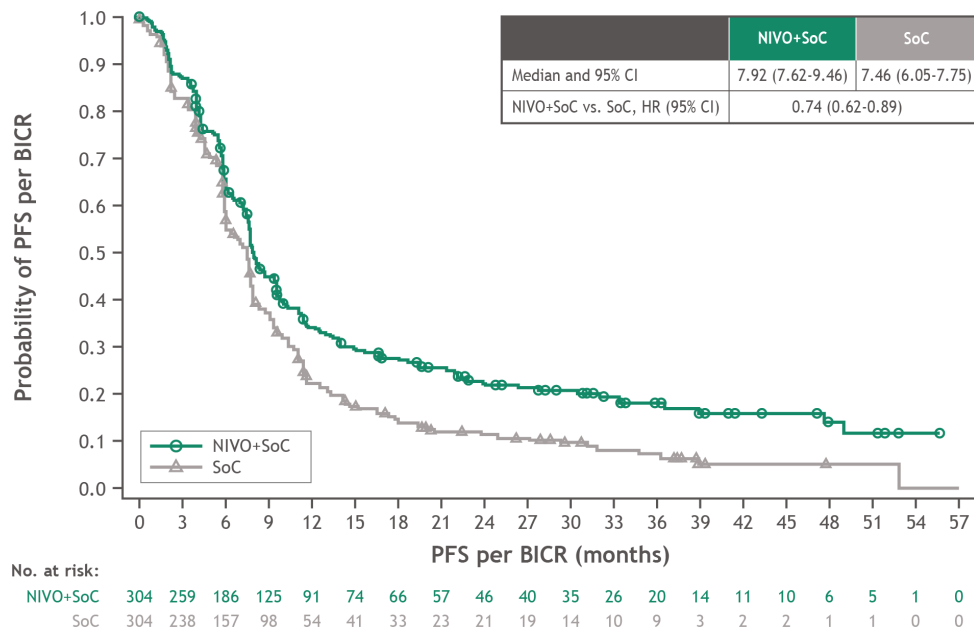
risiko), er det vanskeligt at vurdere, hvor meget større andelen af langtidsoverlevende er i nivolumab + GemCis-gruppen versus GemCis-gruppen.

Det er sandsynligt, at OS i komparatorarmen er være underestimeret i forhold til dansk klinisk praksis, jf. afsnit 2.3.3.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Analysen af PFS blev foretaget ved et *blinded independent central review (BICR)*, hvor patienter, der fik efterfølgende kræftbehandling før sygdomsprogression (vedligeholdelsesbehandling med immunterapi), ikke censureres fra analysen.

I nivolumab + GemCis gruppen var der 229 hændelser i opfølgingsperioden sammenlignet med 248 i GemCis gruppen. Median PFS i nivolumab + GemCis gruppen var på 7,92 måneder (95 % CI: 7,62-9,46 mdr.) vs. 7,46 måneder (95 % CI, 6,05-7,75 mdr.) for GemCis alene (HR: 0,74; 95 % CI: 0,62-0,89; p=0,0012), se Figur 3.



Figur 3. CheckMate901: PFS for ITT-populationen

Medicinerådets vurdering af PFS

CheckMate-901 viser, at behandling med nivolumab + GemCis kan udsætte tiden til sygdomsprogression hos patienter med fremskreden urotelialkræft sammenlignet med GemCis alene. Som for OS sker adskillelsen af PFS-kurven for de to behandlingsarme efter tidspunktet for median PFS. Dette var også tilfældet for PFS-kurverne i JAVELIN Bladder 100 [6]. PFS-gevinsten ses som plateauet fra ca. år 1 og frem og understøtter, at en andel af patienterne bliver langtidsoverlevende (se vurdering af OS).

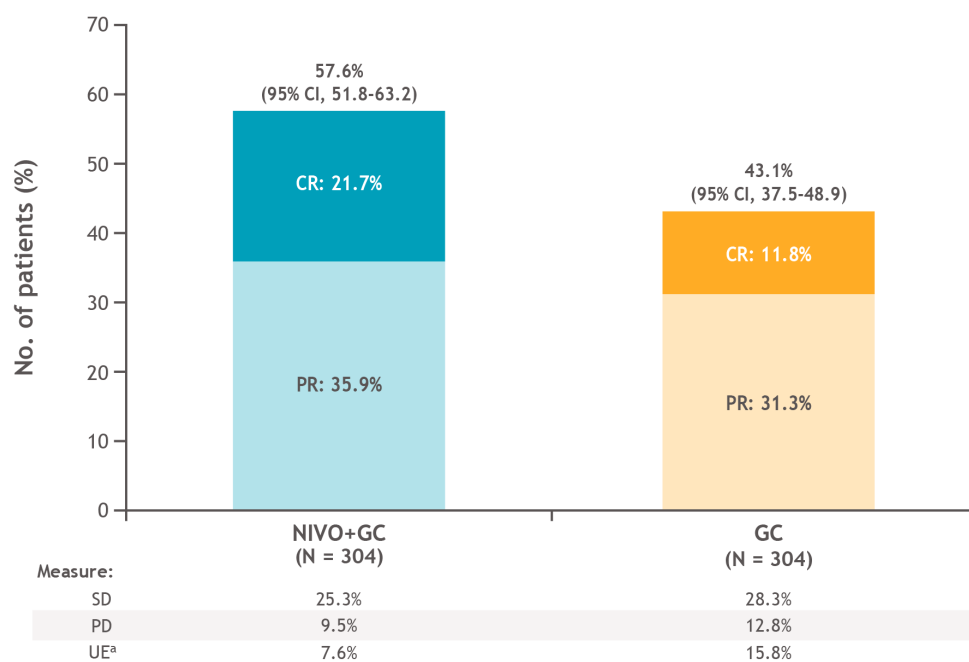


2.4.5 Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. ORR blev i CheckMate-901 defineret som andel med komplet (CR) eller partiel respons (PR), jf. [RECIST version 1.1](#).

ORR var på 57,6 % (95 % CI: 51,8-63,2 %) i nivolumab + GemCis gruppen sammenlignet med 43,1 % (95 % CI: 37,5-48,9 %) i GemCis gruppen (OR: 1,81; 95 % CI: 1,31-2,50), se Figur 4.

I nivolumab + GemCis gruppen var andelen med stabil sygdom (SD) og progressiv sygdom (SD) på hhv. 25,3 % og 9,5 %. De tilsvarende andele i GemCis gruppen var på 28,3 % og 12,8 %, se Figur 4.

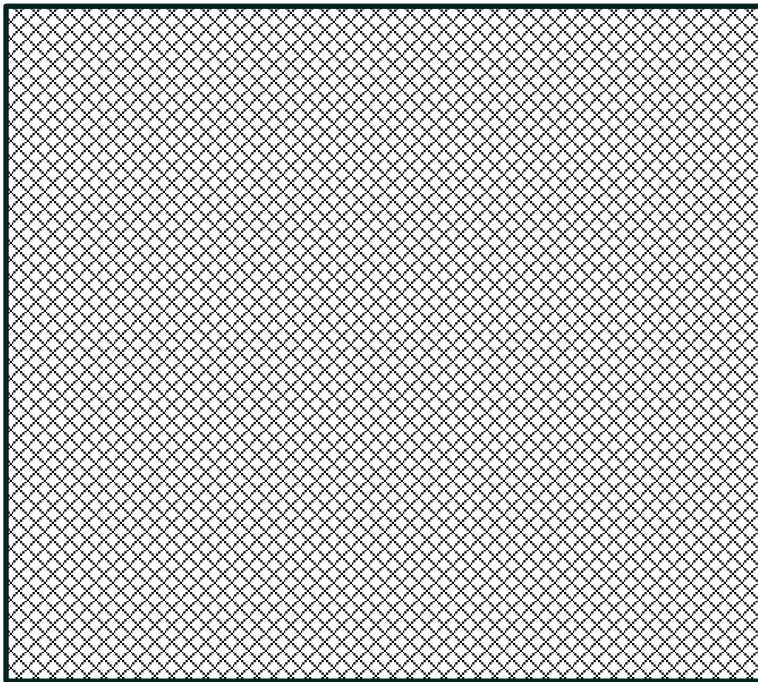


Figur 4. CheckMate-901: Objektiv responsrate (komplet og partiel) for ITT-populationen

Medicinerådets vurdering af ORR

CheckMate-901 viser, at flere patienter responderer på nivolumab + GemCis behandling sammenlignet med GemCis alene. Forskellen er især drevet af, at flere patienter opnår komplet respons ved behandling med nivolumab + GemCis end ved GemCis (21,7 % vs. 11,8 %). Responsraten for patienter behandlet med GemCis i CheckMate-901 er sammenlignelig med, hvad man ser i dansk klinisk praksis [1].

Medicinerådet bemærker, at en større andel i GemCis gruppen end i nivolumab + GemCis gruppen (15,8 % vs 7,6 %) ikke kunne evalueres for respons, hvilket kan give usikkerhed i sammenligningen mellem de to grupper. I begge grupper var den primære årsag til dette dødsfald inden tidspunkt for evaluering (5,3 % i GemCis gruppen og 3,4 % i nivolumab + GemCis gruppen). Effektmålet er dog ikke kritisk for vurderingen.



Figur 5. CheckMate-901: Gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 'Global health status score' (inkluderer kun patienter, som har udfyldt hele spørgeskemaet)

Medicinrådets vurdering af EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 'Global health status score' var stabil i begge behandlingsarme uden nogen ændring på mere end 10 point fra baseline i begge retninger til og med uge 36. Dette indikerer, at der ikke var nogen meningsfuld forskel i livskvalitet mellem deltagere, der fik nivolumab + GemCis, og dem, der fik GemCis.

Virksomheden har kun indsendt data med kort opfølgningstid for livskvalitet og frafald i begge grupper. Der er derfor usikkerhed om resultaterne, og hvorvidt der er forskel på behandlingerne, hvad angår livskvalitet efter 36 uger.

Medicinrådet bemærker, at fraværet af dokumenteret forskel på nivolumab + GemCis og GemCis ift. livskvalitet er i overensstemmelse med tidligere vurderinger af tillæg af immunterapi til en kemobehandling [9,10]. ■

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Resultater for sikkerhed er baseret på data for den del af populationen, som modtog behandling, hvilket var hhv. 304 deltagere i nivolumab + GemCis gruppen og 288 deltagere i GemCis gruppen.

I Tabel 9 ses andelen med hhv. uønskede hændelser, behandlingsrelaterede uønskede hændelser, dosisreduktion og behandlingsophør:



Tabel 9. Overblik over sikkerhedshændelser inden for 30 dage efter sidste dosis behandling i begge arme

| | Nivolumab + GemCis (N = 304) | GemCis (N = 288) |
|---|------------------------------|------------------|
| Uønskede hændelser, n (%) | ■ | ■ |
| Alvorlige uønskede hændelser, n (%) | ■ | ■ |
| Grad ≥ 3 uønskede hændelser, n (%) | 233 (76,6) | 195 (67,7) |
| Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, n (%) | ■ | ■ |
| Dosisreduktioner, n (%) | ■ | ■ |
| Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%) | ■ | ■ |

Hændelser er graderet med CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

I Tabel 10 ses behandlingsrelaterede uønskede hændelser (i alt og grad ≥ 3), som forekom hos mindst 10 % af patienterne.

Tabel 10. CheckMate-901: Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, som forekom hos mindst 10 % af deltagerne i en af behandlingsarmene

| | Nivolumab + GemCis (N = 304) | | GemCis (N = 288) | |
|----------------------|------------------------------|------------|------------------|------------|
| | Enhver grad | Grad ≥ 3 | Enhver grad | Grad ≥ 3 |
| Enhver bivirkning | 296 (97,4) | 188 (61,8) | 267 (92,7) | 149 (51,7) |
| Anæmi | 174 (57,2) | 67 (22,0) | 137 (47,6) | 51 (17,7) |
| Kvalme | 142 (46,7) | 1 (0,3) | 138 (47,9) | 3 (1,0) |
| Neutropeni | 93 (30,6) | 57 (18,8) | 86 (29,9) | 44 (15,3) |
| Nedsat neutrofilital | 75 (24,7) | 44 (14,5) | 60 (20,8) | 32 (11,1) |
| Træthed | 74 (24,3) | 6 (2,0) | 69 (24,0) | 4 (1,4) |
| Nedsat appetit | 68 (22,4) | 4 (1,3) | 45 (15,6) | 1 (0,3) |
| Nedsat blodpladetal | 66 (21,7) | 23 (7,6) | 43 (14,9) | 14 (4,9) |
| Nedsat leukocytaltal | 64 (21,1) | 30 (9,9) | 40 (13,9) | 11 (3,8) |



| | Nivolumab + GemCis (N = 304) | | GemCis (N = 288) | |
|--------------------|------------------------------|----------|------------------|----------|
| Opkastning | 55 (18,1) | 4 (1,3) | 48 (16,7) | 6 (2,1) |
| Asteni | 47 (15,5) | 3 (1,0) | 46 (16,0) | 5 (1,7) |
| Trombocytopeni | 45 (14,8) | 20 (6,6) | 35 (12,2) | 13 (4,5) |
| Kløe | 44 (14,5) | 2 (0,7) | 8 (2,8) | 0 |
| Forstoppelse | 44 (14,5) | 0 | 40 (13,9) | 1 (0,3) |
| Udslæt | 41 (13,5) | 2 (0,7) | 10 (3,5) | 1 (0,3) |
| Diarré | 40 (13,2) | 4 (1,3) | 25 (8,7) | 0 |
| Hypothyroidisme | 40 (13,2) | 0 | 0 | 0 |
| Øget blodkreatinin | 39 (12,8) | 1 (0,3) | 35 (12,2) | 0 |
| Leukopeni | 38 (12,5) | 7 (2,3) | 33 (11,5) | 5 (1,7) |

Tabellen stammer fra CheckMate-901-studiet og viser behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Der vises uønskede hændelser rapporteret efter første administration af intervention/komparator og frem til 30 dage efter ophør af behandling.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der ses numerisk flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med nivolumab + GemCis (hvv. 61,8 % og [REDACTED]) sammenlignet med GemCis (hvv. 51,7 % og [REDACTED]).

Dog er behandlingsophør grundet uønskede hændelser ikke væsentlig højere ved behandling med nivolumab + GemCis ([REDACTED]) end ved behandling med GemCis ([REDACTED]).

De mest almindelige grad ≥ 3 uønskede hændelser i begge grupper var anæmi, neutropeni og nedsat neutrofilantal.

[REDACTED]

De bivirkninger, som blev observeret ved nivolumab + GemCis i CheckMate-901, kan i langt de fleste tilfælde håndteres og/eller behandles tilfredsstillende og er konsistente med den kendte sikkerhedsprofil for lægemidlerne i behandlingsregimet.

Medicinerådet vurderer, at der samlet set ikke er markante forskelle mellem nivolumab + GemCis og GemCis, hvad angår den samlede bivirkningsbyrde, men at der dog kan forventes flere uønskede hændelser grad ≥ 3 ved at introducere nivolumab. Visse alvorlige bivirkninger forbundet med immunterapi er af længerevarende eller kronisk



karakter, hvilket sjældnere ses ved kemoterapi. Man har i Danmark betragtelig erfaring med at behandle immunterapi-relaterede bivirkninger.

I Danmark tilbydes patienter immunterapi ved progression efter kemoterapi i første linje tilsvarende kontrolarmen i CheckMate-901. Uønskede hændelser ved behandling med immunterapi i senere linjer er ikke fyldestgørende afspejlet i data i Tabel 9 og Tabel 10, som kun viser hændelser op til 30 dage efter behandlingsophør. Det er muligt, at flere uønskede hændelser observeret ved nivolumab + GemCis vs. GemCis i CheckMate-901 ikke vil være retvisende for dansk klinisk praksis, hvor standardbehandlingen er kemoterapi efterfulgt af immunterapi.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Patientkarakteristika for intervention- og komparatorgruppen i CheckMate-901 er velbalancerede. Det forhold, at studiet er *open label*, indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de intenderede interventioner. I alt 16 patienter i komparatorgruppen tilbagetrak deres samtykke efter randomisering (før behandling), mens alle patienter i interventionsgruppen modtog den behandling, de blev randomiseret til. Desuden medfører det ublindede design risiko for bias, hvad angår subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Det medfører også usikkerhed, at der ses et fald i responsraterne for EORTC-QLQ-C30-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter, hvilket kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med uønskede hændelser, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne.

Den væsentligste kilde til usikkerhed i datagrundlaget for klinisk effekt vedrører efterfølgende behandling. Det skyldes, at CheckMate-901 blev initieret, inden avelumab blev godkendt som vedligeholdelsesbehandling, og andelen af patienter, der har modtaget PD-1/L1-vedligeholdelsesbehandling, er lavere i studiet end i dansk praksis. Det kan betyde, at studiet overestimerer effekten af nivolumab relativt til den effekt, man ville forvente ved ibrugtagning i Danmark. Det er heller ikke muligt at foretage en formel sammenligning med resultater for avelumab vedligeholdelsesbehandling fra JAVELIN Bladder 100 (se afsnit 2.3.3).

I CheckMate-901 observeres en overlevelsesgevinst ved tillæg af nivolumab til cisplatinbaseret kemoterapi til førstelinjebehandling af fremskreden urotelialt karcinom. To RCTs (KEYNOTE-361 [7] og IMvigor130 [5,11]) undersøgte tillæg af hhv. pembrolizumab og atezolizumab til platinbaseret kemoterapi i lignende patientpopulationer. Ingen af studierne kunne påvise en statistisk signifikant effekt på overlevelse i ITT-populationen. Studierne er dog ikke direkte sammenlignelige, da der er vigtige forskelle i studiedesigns, herunder at KEYNOTE-361 og IMvigor130 inkluderede både cisplatin-egne og -uegne patienter. Det bemærkes, at hazardratioerne for overlevelse er sammenlignelige i alle tre studier (KEYNOTE-361, HR: 0,86 [0,72-1,02]; IMvigor130, HR: 0,85 [0,73-1,00]; CheckMate-901, HR: 0,78 [0,63; 0,96]). Desuden fandt IMvigor130 en signifikant overlevelsesgevinst for subgruppen af patienter, der modtog kombinationen af atezolizumab + GemCis sammenlignet med GemCis alene (HR: 0,73 [0,54-0,98]), hvilket er på linje med resultatet fra CheckMate-901.



CheckMate-901 blev gennemført, inden nivolumab fik indikation til adjuverende behandling af urotelialt karcinom. Tidligere adjuverende behandling med nivolumab var dog ikke et eksklusionskriterium i CheckMate-901, så der kan være ganske få patienter i studiet, som har fået adjuverende immunterapi. I dansk klinisk praksis forventes, at en mindre andel af patienter med fremskreden urotelialt karcinom, vil have modtaget nivolumab som adjuverende behandling. Beslutning om eventuel genbehandling er en lægefaglig vurdering og vil bl.a. afhænge af tid fra ophør af adjuverende nivolumab til recidiv.



3. 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. DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020 [citeret 25. april 2022]. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
3. DaBlaCa. Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekæft [internet]. 2022 [citeret 16. april 2024]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dablaca/dablaca_t4b_metastatisk_v1.3_admgodk130423.pdf
4. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Buratto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(19):1778–89.
5. Bamias A, Davis ID, Galsky MD, Arranz JÁ, Kikuchi E, Grande E, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):46–61.
6. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(19):3486–92.
7. Powles T, Csósz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY-S, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(7):931–45.
8. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(10):875–88.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab i kombination med kemoterapi til neoadjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/okll5ota/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-nivolumab-i-komb-med-kemoterapi-til-neoadjuverende-behandling-af-nscls-vers-1-0x.pdf>.



10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/emplgcu4/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-atezolizumab-til-adjuverende-behandling-af-nsclc-vers-1-0-x.pdf>.
11. Grande E, Arranz JÁ, De Santis M, Bamias A, Kikuchi E, del Muro XG, et al. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2024;25(1):29–45.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

| Formand | Indstillet af |
|--|--|
| Andreas Carus <i>Overlæge, klinisk lektor</i> | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi |

| Medlemmer | Udpeget af |
|---|---|
| Knud Fabrin <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i> | Region Nordjylland |
| <i>Udpegning i gang</i> | Region Midtjylland |
| Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i> | Region Syddanmark |
| Dorthe Yakymenko <i>Afdelingslæge</i> | Region Sjælland |
| Line Hammer Dohn (næstforperson) <i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
| Hilde Omestad <i>Klinisk farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| Stig Ejdrup Andersen <i>Ledende overlæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi |
| Amy Patel <i>Afdelingslæge</i> | Dansk Urologisk Selskab |
| Helle Hughson <i>Sygeplejerske</i> | Dansk Sygepleje Selskab |
| Poul Johnsen <i>Patient/patientrepræsentant</i> | Danske Patienter |

| Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet | Udpeget af |
|--|--------------------|
| Erik Hansen <i>Afdelingslæge</i> | Region Midtjylland |



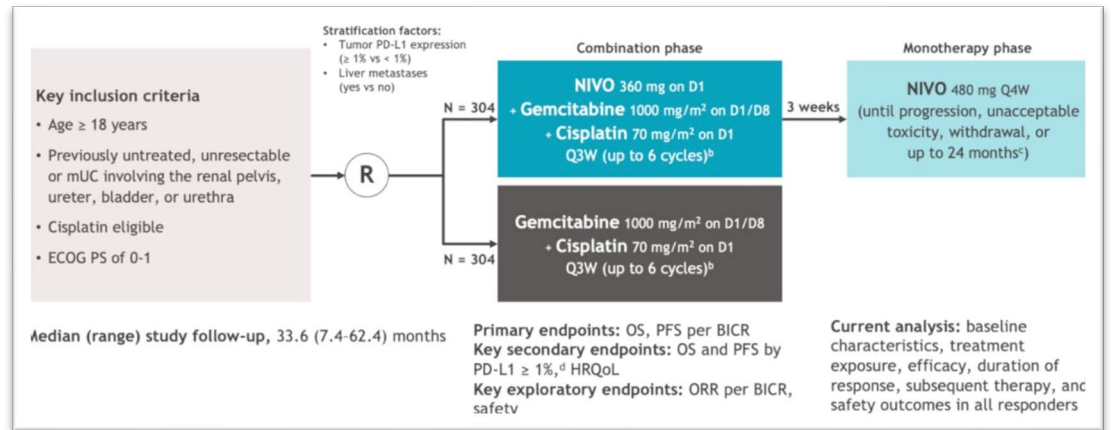
5. Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|------------------|---------------------------|
| 1.0 | 23. oktober 2024 | Godkendt af Medicinrådet. |



6. Bilag

6.1 Bilag 1



Figur 6. CheckMate-901: Studiedesign, behandlingsarme og -forløb, effektmål, etc.

6.2 Bilag 2

Tabel 11. Studiekarakteristika for CheckMate-901

| CheckMate-901 (CA209901) | |
|---------------------------|---|
| Sample size (n) | 608 participants were randomly assigned into 2 treatment groups in a 1:1 ratio |
| Study design | A phase 3, international, open-label, randomised trial. Cisplatin-eligible participants with unresectable or metastatic urothelial carcinoma were randomly assigned 1:1 to receive either nivolumab combined with GC) or GC and stratified by tumour PD-L1 expression (\geq 1% vs. < 1%) and presence of liver metastases (yes vs. no) |
| Location | 135 sites in 29 countries (Argentina, Australia, Brazil, Canada, Chile, China, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Japan, Mexico, Netherlands, Norway, Peru, Poland, South Korea, Romania, Russian Federation, Singapore, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, and United States) |
| Patient population | Eligible participants were at least 18 years of age with histologically confirmed unresectable or metastatic urothelial carcinoma involving the renal pelvis, ureter, bladder, or urethra. Participants had measurable disease according to RECIST, version 1.1, and had an ECOG PS score of 0 or 1 (on a 5-point scale, with higher numbers reflecting greater disability). All the participants had undergone tumour biopsy of the primary site or a metastatic site. Participants had to be eligible to receive cisplatin therapy, which included adequate renal function (glomerular filtration rate, \geq 60 |



| CheckMate-901 (CA209901) | |
|-----------------------------------|--|
| | mL per minute). Previous systemic chemotherapy for unresectable or metastatic urothelial carcinoma was not permitted. Previous intravesical therapy was permitted if the treatment had been completed at least 4 weeks before the initiation of the trial treatment. Previous neoadjuvant therapy, radiation, or adjuvant platinum-based chemotherapy was permitted with recurrence 12 months or more after the completion of therapy. |
| Assessment of PD-L1 status | PD-L1 expression was determined by the percentage of positive tumour-cell membrane staining in a minimum of 100 evaluable tumour cells using the PD-L1 IHC 28-8 PharmDx immunohistochemistry assay. |
| Intervention(s) | Nivolumab treatment: Nivolumab (360 mg, 30 min IV infusion, day 1) + gemcitabine (1,000 mg/m ² , 30 min IV infusion, Days 1 and 8) + cisplatin (70 mg/m ² , 30-120 min IV infusion, day 1) every 3 weeks for up to 6 cycles, followed by nivolumab (480 mg, 30 min IV infusion, day 1) every 4 weeks for up to 2 years or until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal. |
| Comparator(s) | GC control treatment: gemcitabine (1,000 mg/m ² , 30 min IV infusion, Days 1 and 8) + cisplatin (70 mg/m ² , 30-120 min IV infusion, day 1) every 3 weeks for up to 6 cycles. |
| Follow-up period | Study duration: 24 months Median study follow-up was 33.6 months, with a minimum follow-up of 7.4 months Final analyses (23 June 2023 database lock; data cut 9 May 2023) |
| Primary endpoints reported | Primary endpoints assessed in all participants who underwent randomisation (ITT population) and among those with a tumour-cell PD-L1 expression \geq 1%: <ul style="list-style-type: none">OS was defined as the time from randomisation to the date of death from any cause.PFS per BICR was defined as the time from randomisation to the date of the first documented disease progression or death from any cause, whichever occurred first. Secondary endpoints assessed in all participants who underwent randomisation (ITT population) and among those with a tumour-cell PD-L1 expression \geq 1%: <ul style="list-style-type: none">OS in participants with tumour PD-L1 expression \geq 1% defined according to the percentage of positive staining of tumour-cell membrane that could be evaluated with the use of an immunohistochemical assay for PD-L1 |



CheckMate-901 (CA209901)

- PFS per BICR in participants with tumour PD-L1 expression $\geq 1\%$ defined according to the percentage of positive staining of tumour-cell membrane that could be evaluated with the use of an immunohistochemical assay for PD-L1
- Change from baseline in EORTC QLQ-C30 Global Health Status score in order to assess cancer-specific HRQoL

Key exploratory endpoints⁴:

- Objective response rate per BICR defined as a confirmed complete or partial response according to RECIST assessment.
- Duration of response.
- Duration of complete response.
- Safety analysis including all participants who had received at least 1 dose of a trial drug.
- Adverse events in each treatment group were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (NCI CTCAE v.4.0).
- Immune-mediated AEs were defined as AEs that were consistent with an immune-mediated mechanism or component for which a non-inflammatory cause (e.g., infection or tumour) had been ruled out and for which immune-modulating medication had been initiated including all participants who had received at least 1 dose of a trial drug.

6.3 Bilag 3

Tabel 12. CheckMate-901: Oversigt over efterfølgende behandlinger

| | Nivolumab+ GemCis (N=304) | GemCis (N=304) |
|--|------------------------------|----------------|
| Patienter med efterfølgende terapi | 127 (41,8 %) | 171 (56,3 %) |
| Patienter, der modtog efterfølgende strålebehandling | 31 (10,2 %) | 36 (11,8 %) |
| Patienter, der modtog efterfølgende kirurgi | 26 (8,6 %) | 22 (7,2 %) |



| | Nivolumab+ GemCis (N=304) | GemCis (N=304) |
|---|------------------------------|----------------|
| Patienter, der modtog efterfølgende systemisk terapi† | 108 (35,5 %) | 156 (51,3 %) |
| Anti-PD-1 | 22 (7,2 %) | 72 (23,7 %) |
| Nivolumab | 6 (2,0 %) | 5 (1,6 %) |
| Pembrolizumab | 14 (4,6 %) | 54 (17,8 %) |
| Toripalimab | 0 | 6 (2,0 %) |
| Anti-PD-L1 | 3 (1,0 %) | 52 (17,1 %) |
| Atezolizumab | 0 | 13 (4,3 %) |
| Avelumab | 3 (1,0 %) | 32 (10,5 %) |
| Durvalumab | 0 | 7 (2,3 %) |
| Anden immunterapi | 3 (1,0 %) | 2 (0,7 %) |
| Platinbaseret kemoterapi | 25 (8,2 %) | 26 (8,6 %) |
| Carboplatin | 12 (3,9 %) | 7 (2,3 %) |
| Cisplatin | 11 (3,6 %) | 18 (5,9 %) |
| Ikke klassificeret | 91 (29,9 %) | 81 (26,6 %) |
| Antineoplastisk beh. | 2 (0,7 %) | 3 (1,0 %) |
| Cabozantinib | 2 (0,7 %) | 4 (1,3 %) |
| Disitamab vedotin | 3 (1,0 %) | 2 (0,7 %) |
| Docetaxel | 10 (3,3 %) | 5 (1,6 %) |
| Doxorubicin | 0 | 3 (1,0 %) |
| Enfortumab vedotin | 10 (3,3 %) | 9 (3,0 %) |
| Erdafitinib | 6 (2,0 %) | 4 (1,3 %) |

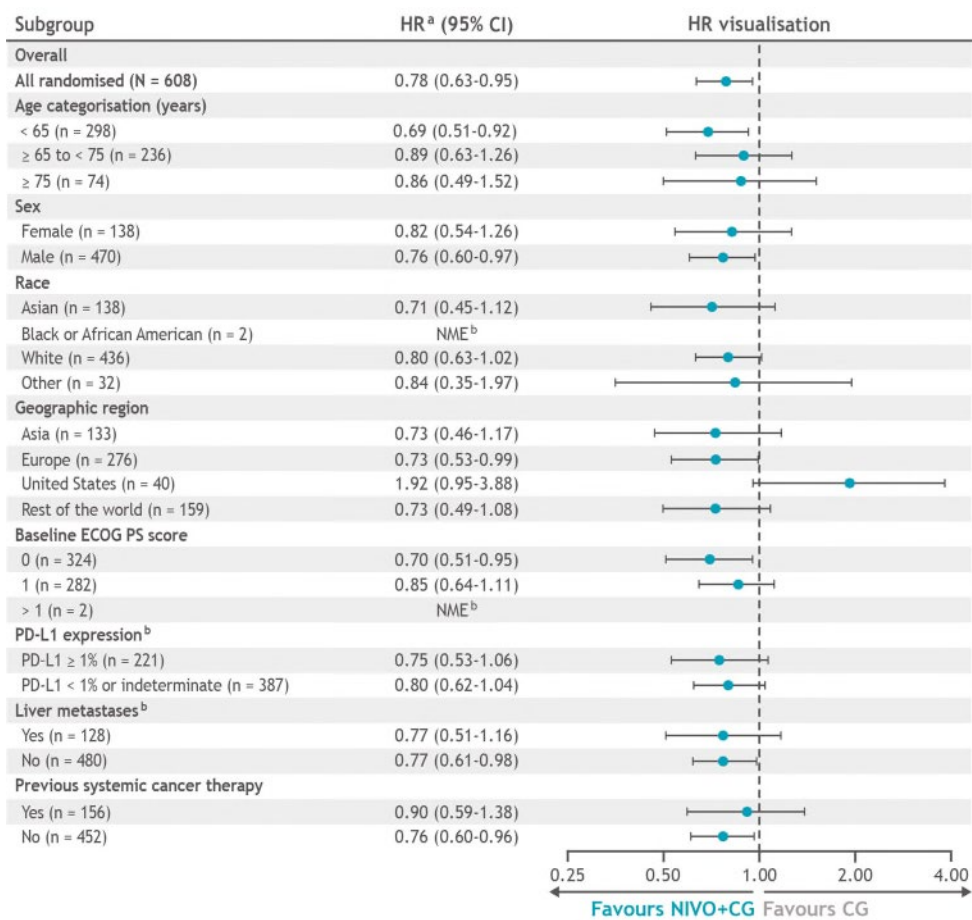


| | Nivolumab+ GemCis (N=304) | GemCis (N=304) |
|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Gemcitabin | 23 (7,6 %) | 18 (5,9 %) |
| Urter (naturmedicin) | 4 (1,3 %) | 1 (0,3 %) |
| Eksperimentel beh. | 11 (3,6 %) | 11 (3,6 %) |
| Methotrexat | 2 (0,7 %) | 4 (1,3 %) |
| Monoklonalt antistof | 4 (1,3 %) | 3 (1,0 %) |
| Paclitaxel | 16 (5,3 %) | 25 (8,2 %) |

Tabellen viser behandlinger modtaget efter første administration af intervention eller komparator (efter randomiseringsdatoen for patienter som ikke modtog studiebehandling). OBS: Patienter kunne modtage mere end én efterfølgende behandling. † Behandlinger modtaget af $\geq 1\%$ af patienterne i en af armene.



6.4 Bilag 4



Figur 7. CheckMate-901: Samlet overlevelse (subgrubeanalyser for ITT-populationen)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk