

# Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom

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

## Medicinrådets konklusion

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

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

### **Definition af klinisk merværdi:**

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

### **Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af hvilke lægemidler, der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Forkortelser

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

## Indhold

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

## 1 Formål

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

## 2 Baggrund

### *Uroteliale karcinomer*

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

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

### *Nuværende behandling*

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

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

### 1. linjebehandling for patienter med performancestatus 0–2

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

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

### Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

## 3 Metode

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

Medicinrådets sekretariat har vurderet, at ansøger, for de fleste effektmål, har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af urotelialt karcinom", som blev godkendt af Medicinrådet den 4. september 2017<sup>3</sup>.

Ansøgningen afveg på følgende punkter:

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

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

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

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

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

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

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

## 4 Litteratursøgning

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

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger, i overensstemmelse med Medicinrådets protokol<sup>4</sup>, for atezolizumab og carboplatin/gemcitabin (CaG), hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5 Klinisk merværdi

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

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

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

#### 5.1.1 Gennemgang af studier

##### *Atezolizumab*

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

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

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

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

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

\*Supplementary material. IMvigor 210 [8].



### Risiko for bias

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

### Gemcitabin og carboplatin (CaG)

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

### Risiko for bias

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

### Studiekarakteristika og baselinedata for atezolizumab og carboplatin/gemcitabin

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor.

#### Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier

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

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

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

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

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

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

#### Samlet overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

#### OS ift. PD-L1 status

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

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

\*NE, not estimated.

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

### Bivirkninger (grad 3 eller 4) (kritisk)

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

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

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

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

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

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

NA, Not estimated.

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

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

#### Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

#### Objektiv responsrate ift. PD-L1 status

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

### Responsvarighed (vigtig)

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

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

NR, not reached, NE, not estimated.

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

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

### Progressionsfri overlevelse (vigtig)

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

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

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

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

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

### Progressionsfri overlevelse ift. PD-L1 status

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

### Livskvalitet (vigtig)

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

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

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

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

#### 5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

Se bilag 2 for yderligere information.

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

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

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

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

##### Vurdering ift. PD-L1 status

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

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

Medicinrådet vurderer, at atezolizumab har en:

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

### 5.2.1 Gennemgang af studier

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

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

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

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

## Baseline data IMvigor 211 [9]

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

\* Paclitaxel, docetaxel eller vinflunin.

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

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

- Ikke oplyst.

### Risiko for bias

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

## 5.2.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

### Samlet overlevelse (kritisk)

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



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

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

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

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

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

#### *Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)*

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

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

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

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

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

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

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

#### Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

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

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

### Responsvarighed (vigtig)

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

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

NE, not estimated

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

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

### Progressionsfri overlevelse (vigtig)

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

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

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

### Livskvalitet (vigtig)

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

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

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

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

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

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

### 5.2.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

Se bilag 2 for yderligere information.

#### 5.2.4 Konklusion for atezolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

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

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

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

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

## 6 Andre overvejelser

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

## 7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

## 8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

- Klinisk merværdi for hvert klinisk spørgsmål listes på punkt form

## 9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

## 10 Referencer

1. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. 2016.
2. [www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/](http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/). Lægehåndbogen, Blærekraeft [internet].
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje [internet]. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.skejby.net/uut/uut\\_nov\\_2017.pdf](http://www.skejby.net/uut/uut_nov_2017.pdf)
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Gjerstorff ML, Klint A, et al. NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol.* 2010;49(5):725–36.
5. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>
6. Schjøtt AC. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma* [internet]. 2015;30–2. Tilgængelig fra: [https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09\\_15\\_samlet.pdf](https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-september/Pharma09_15_samlet.pdf)
7. European Medicines Agency EMA. EPAR, Atezolizumab (tecentriq) [internet]. Bd. 44. 2017. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004143/WC500235780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf)
8. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial

- carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];389(10064):67–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
9. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2017;6736(17):1–11. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361733297X>
  10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* [internet]. 2012 [citeret 17. januar 2018];30(2):191–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
  11. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(11):1015–26. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
  12. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909–20.
  13. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* [internet]. 2009;27(27):4454–61. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.5534>
  14. Bellmunt J, Kerst JM, Vázquez F, Morales-Barrera R, Grande E, Medina A, et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol* [internet]. 2017;28(7):1517–22. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdx186>
  15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [internet]. 2016 [citeret 17. januar 2018];355:i4919. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733354>
  16. Higgins JPT, Sterne JA, Savović J, al. et. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods. Cochrane Database Syst Rev*. 2016;
  17. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ [internet]. 2010;2009:0–71. Tilgængelig fra: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
  18. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/5985/vurderingsrapport-11-nivolumab-blaerekraeft-final.pdf>
  19. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom [internet]. Tilgængelig fra: <http://medicinraadet.dk/media/5982/vurderingsrapport-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>

20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
21. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [internet]. 2009;45(2):228–47. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
22. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* [internet]. 2015 [citeret 17. januar 2018];33(17):1889–94. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25667295>
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993 [citeret 29. marts 2017];85(5):365–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
24. The Grade Handbook Working Group. *GRADE Handbook* [internet]. Schünemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, red. The Cochrane Collaboration; 2015. 1-57 sider. Tilgængelig fra: Schünemann, Holger J. %0ABrozek, Jan %0AGuyatt, Gordon %0AOxman, Andrew



## Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## Bilag 2: GRADE evidensprofiler

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

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

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

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

## Cochrane risk of bias – RoB 2.0

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

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

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

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

## Cochrane risk of bias – RoB 2.0

### Atezolizumab versus chemotherapy (including subgroup analysis for vinflunine)

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

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

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

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

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004143/WC500235780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf)

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

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

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

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

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

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

*Explanations*

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

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

Question: Atezolizumab compared to Vinflunine for UC

Setting:

Bibliography:

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

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

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

*Explanations*

a. Some concerns about the allocation to the subgroup of patients treated with vinflunine

b. The outcome was evaluated by investigator who was not blinded to the treatment allocation

c. Optimal information size not reached

d. Optimal information size not reached. Wide confidence interval or information lacking

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