

# Baggrund for Medicinrådets anbefaling af nivolumab som standardbehandling til urotelialt karcinom

|  |  |
|--|--|
| Handelsnavn  | Opdivo   |
| Generisk navn  | Nivolumab  |
| Firma  | Bristol Myers Squibb   |
| ATC kode   | L01XC17  |
| Virkningsmekanisme   | Anti PD-1  |
| Administration/dosis                                       | 3mg/kg iv hver anden uge   |
| EMA Indikation   | Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy. |
| Godkendelsesdato   | 13. december   |
| Offentliggørelsesdato                                      | 13. december   |
| Dokumentnummer   | 1.0  |
| Versionsnummer   | 10933  |
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe | Se kapitel 7   |

**Om Medicinrådet:**

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

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

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

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

## Indhold

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

## 1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet anbefaler nivolumab som standardbehandling til kræft i blære og urinveje til patienter i performancestatus 0-1 med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Anbefalingen er baseret på et rimeligt forhold mellem meromkostninger til behandling med nivolumab og lægemidlets kliniske merværdi.

## 2 Introduktion

### 2.1 Om indikationen (urotelialt karcinom)

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

Yderligere baggrundsinformation findes i: *"Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom"*, bilag 3.

### 2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning for nivolumab fra BMS den 31. juli 2017. Sekretariatet fandt, at den endelige ansøgning afveg fra den godkendte protokol, idet ansøger ikke havde angivet årsagerne til eksklusion af fuldtekstartikler. Dette medførte et "clock-stop" i processen fra den 17. - 29. august. Vurderingsrapporten blev præsenteret på rådsmødet den 12. oktober 2017, hvor Rådet bad fagudvalget genoverveje kategoriseringen af den kliniske merværdi (udvidet clock-stop). Fagudvalgets endelige vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 9. november 2017.

Vurderingen af nivolumab omfatter to perioder med clock-stop, og som følge heraf har Medicinrådet gennemført vurderingen af nivolumab på 19 uger.

## 3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab til lokalfremskreden, inoperabel eller metastaserende kræft i blære og urinveje og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1 (evidensens kvalitet er **meget lav**).

## 4 Høring

Ansøger har den 16. november 2017 meddelt, at de ikke ønsker at indsende et høringsvar.

## 5 Resume af økonomisk beslutningsgrundlag

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne ved at behandle med nivolumab og lægemidlets kliniske merværdi.

Amgros' vurdering er baseret på den sundhedsøkonomiske analyse, indsendt af ansøger, den eksisterende aftalepris for nivolumab samt den gældende aftalepris for vinflunin.

Amgros vurderer, at meromkostningerne ved behandling med nivolumab hovedsagligt er lægemiddelrelaterede omkostninger. De økonomiske estimater for nivolumab er forbundet med en vis usikkerhed. Usikkerheden er bl.a. baseret på evidensgrundlaget for estimering af overlevelse og omkostninger samt patientantal, hvilket kan påvirke de samlede meromkostninger.

Budgetkonsekvenserne ved at ibrugtage nivolumab som standardbehandling ved de faktiske aftalepriser er ikke angivet i Amgros' beslutningsgrundlag.

Amgros' beslutningsgrundlag og Amgros' sundhedsøkonomiske er vedlagt som Bilag 1 og 2.

## 6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

## 7 Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

| <i>Navn</i>              | <i>Indstillet eller udpeget af</i>                              |
|--------------------------|---|
| Jørgen Bjerggaard Jensen | Lægevidenskabelige selskaber (LVS)                              |
| Andreas Carus            | Region Nordjylland og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) |
| Peter Bue                | Region Midtjylland  |
| <i>Har ikke udpeget</i>  | Region Syddanmark   |
| Lisa Sengeløv            | Region Hovedstaden  |
| Nessn Htum Majeed Azawi  | Region Sjælland   |
| Kirstine Moll Harboe     | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)                    |
| Michael Green Lauridsen  | Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)                   |
| 2 patienter              | Danske patienter  |

### Medicinrådets sekretariat

|   |  |
|---|--|
| <i>Projekt- og metodeansvarlige</i><br>Anne Sofie Gram<br>Dorte Glintborg | Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29<br>2100 København Ø   |
| <i>Fagudvalgs koordinator</i><br>Ilse Linde                               | <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a><br>+45 70 10 36 00    |
| <i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i>                                       | Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg, Ole Nørgaard, Ilse Linde, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen |

## 8 Bilag

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag til Medicinrådet
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse: Nivolumab (Opdivo)
- 3) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom 1.0
- 4) Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom 1.1
- 5) Endelig ansøgning fra MBS

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

---

Dette dokument er Amgros' anbefaling til Medicinrådet om vurdering af Opdivo (nivolumab) til standardbehandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 2. linje. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger (baseret på Amgros' aftalepriser) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Dato for Medicinrådsbeslutning | 13-12-2017   |
| Firma                          | Bristol-Meyers Squibb  |
| Lægemiddel                     | Opdivo (nivolumab)   |
| Indikation                     | Lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC)<br>2. linje |

### Amgros' anbefaling af lægemidlet

- Det indstilles, at Opdivo anbefales som standardbehandling til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) 2. linje.

### Overordnet konklusion

Amgros konkluderer, at meromkostningerne for behandling med Opdivo, med udgangspunkt i nuværende rabataftale, er rimelige i forhold til den merværdi lægemidlet tilbyder.



## Konklusion per population

### *Lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi*

Amgros vurderer, at de økonomiske estimater er forbundet med en vis usikkerhed. Denne usikkerhed er baseret på evidensgrundlaget for estimeringen af overlevelse og omkostninger samt patientantal, hvilket Amgros vurderer kan påvirke de estimerede meromkostninger. Amgros vurderer, at meromkostningerne forbundet med behandling med Opdivo sammenlignet med behandling med vinflunin er på et rimeligt niveau.

På trods af det lave kliniske evidensniveau og usikkerheden for de økonomiske estimater, vurderer Amgros, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi og de meromkostninger, der er forbundet med behandling med Opdivo. Amgros anbefaler derfor, at Medicinrådet anbefaler Opdivo til standardbehandling for patienter med lokalavanceret metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

*Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling (baseret på aftalepris)*

| Population | Komparator | Merværdi               | Usikkerhed for klinisk merværdi | Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger (aftalepris) og merværdi | Anbefaling som standardbehandling |
|------------|------------|------------------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| 2. linje   | Vinflunin  | Lille klinisk merværdi | Meget lav evidens-kvalitet      | Acceptabelt   | Ja                                |

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne i afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

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

### *Inkrementelle omkostninger per patient*

Behandling med Opdivo er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger på 129.315 kr. pr. patient sammenlignet med behandling med vinflunin (ved AIP). Meromkostningerne skyldes hovedsagligt lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med Opdivo. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for behandling med Opdivo høj pga. usikkerheden forbundet med PFS og OS estimater fra single-arm studier.

*Tabel 2 Estimerede meromkostninger per patient, AIP*

| Population | Intervention | Komparator | Inkrementelle omkostninger (DKK) per patient (AIP) |
|------------|--------------|------------|--|
| 2. linje   | Opdivo       | Vinflunin  | 129.315 DKK  |

### *Budgetkonsekvenser*

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at anbefale Opdivo til standardbehandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 2. linje vil være ca. 15,7 mio. kr. pr. år (ved AIP).

### Kontraktforhold

Amgros har en eksisterende kontrakt med BMS. Aftalen indeholder en rabat.

---

# OPDIVO (NIVOLUMAB)

---

LOKALAVANCERET ELLER METASTASERENDE UROTELIALT KARCINOM (UC)  
2. LINJE

# Resumé

## Baggrund

Nivolumab er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 2. linje. Ca. 100 patienter kandiderer til behandling med nivolumab i den ansøgte indikation hvert år i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Bristol-Meyers Squibb.

## Analyse

I analysen sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med vinflunin og behandling med best supportive care.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på nivolumab og vinflunin og ikke reelle aftalepriser.

## Meromkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af nivolumab. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for behandling med nivolumab sammenlignet med vinflunin på 129.315 kr. ved nuværende listepreiser på nivolumab og vinflunin. Sammenlignes behandling med nivolumab med best supportive care, estimeres meromkostninger til at være på 265.540 kr. ved nuværende listepreiser på nivolumab.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage nivolumab i brug til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 2. linje, vil være ca. 15,7 mio. kr. pr. år.

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med nivolumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med vinflunin eller best supportive care.

Amgros har allerede en aftale med Bristol-Meyers Squibb og Pierre Fabre på hhv. nivolumab og vinflunin. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

# INDHOLD

---

|   |          |
|---|----------|
| <b>1. Baggrund</b>  | <b>5</b> |
| 1.1 Problemstilling   | 5        |
| 1.2 Patientpopulation   | 5        |
| 1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom | 5        |
| 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål                                      | 6        |
| 1.5 Tidshorisont  | 6        |

---

|   |          |
|---|----------|
| <b>2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b> | <b>7</b> |
| 2.1 Model, metode og forudsætninger               | 7        |
| Modelbeskrivelse                                  | 7        |
| Analyseperspektiv                                 | 8        |
| Omkostninger                                      | 8        |
| 2.2 Resultater                                    | 12       |
| Sensitivitetsanalyser                             | 13       |

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse</b> | <b>16</b> |
| Patientpopulation                                       | 16        |
| Markedsandel  | 16        |
| Resultater  | 16        |
| Sensitivitetsanalyser                                   | 17        |

---

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>4. Diskussion</b> | <b>18</b> |
| <b>Referencer</b>    | <b>19</b> |

| Ansøgning        |                       |
|------------------|-----------------------|
| Lægemiddelfirma: | Bristol-Meyers Squibb |
| Handelsnavn:     | Opdivo                |
| Generisk navn:   | Nivolumab             |
| Indikation:      | Blærekræft 2. linje   |
| ATC-kode:        | L01XC17               |

| Proces  |   |
|---|---|
| Ansøgning modtaget hos Amgros:  | 31-07-2017  |
| Endelig rapport færdig:   | 22-09-2017  |
| Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:   | 53 dage   |
| Arbejdsgruppe:  | <b>Asbjørn Lydert Hansen</b><br>Asger Lindvig<br>Andreas Pagh Rasmussen |
| Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer at estimater og antagelser er acceptable. |   |

# 1. BAGGRUND

Nivolumab er godkendt af Europakommissionen til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som er en form for blærekræft. Bristol-Meyers Squibb (BMS) er markedsføringsstilladelsesindehaver af nivolumab og har den 31. juli 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling af UC i 2. linje på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, BMS har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af UC i 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med hhv. vinflunin og best supportive care (BSC).

## 1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC). Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder (Medicinrådet, 2017).

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en medianoverlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % (Medicinrådet, 2017).

Patienter, der er kandidater til behandling med nivolumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi (Medicinrådet, 2017).

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt 80-100 danske patienter, der er egnede til behandling med nivolumab. Ifølge protokollen modtager en del af de 80-100 patienter i dag behandling med vinflunin. En del patienter tåler dog ikke behandling med vinflunin, som følge af for dårlig nyrefunktion, hvilket betyder at en andel af de 80-100 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

## 1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom

### Behandling med nivolumab

#### *Indikation*

Behandling med nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter behandling med platinbaseret kemoterapi.

#### *Virkningsmekanisme*

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

#### *Dosering*

Behandlingen administreres som 3mg/kg legemsvægt i.v. infusion over 60 minutter hver 2. uge.

## Komparator

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis (Medicinrådet, 2017). BMS antager i indsendte analyse at 80 ud af 100 mulige patienter tåler vinflunin.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. Ved forudgående strålebehandling bør første dosis nedsættes til 280 mg/m<sup>2</sup> (pro.medicin, 2017).

BMS antager i indsendte analyser at 20 ud af 100 potentielle patienter ikke tåler behandling med vinflunin, hvorfor BSC valgt som komparator for denne del af patientpopulationen.

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter behandling med platinbaseret kemoterapi.

## 1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er der ikke anført en tidshorisont, som den kliniske merværdi vurderes over. Amgros har været i dialog med Medicinrådets sekretariat om den manglende anførsel af tidshorisont og medicinrådet har efterfølgende drøftet tidshorisonten med ansøger. I de indsendte økonomiske analyser har BMS anvendt data vedr. sygdomsprogression med 14 måneders opfølgningstid og data vedr. mortalitet med 17 måneders opfølgningstid. De anvendte data er brugt til at estimere den gennemsnitlige tid til sygdomsprogression og den gennemsnitlige overlevelse. Amgros vurderer at den anvendte tilgang er acceptabel.



## 2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med hhv. vinflunin og BSC. Denne analyse vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgro har indgået rabataftaler med BMS om indkøb af nivolumab og Pierre Fabre om indkøb af vinflunin. Dette betyder, at analysens resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af både nivolumab og vinflunin.

Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgro udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### Modelbeskrivelse

BMS har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med nivolumab, vinflunin og BSC. Analysen fokuserer primært på sammenligningen mellem behandling med nivolumab og vinflunin. Forskellen mellem behandling med nivolumab og BSC foretages gennem et enkelt omkostningsoverslag.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor den samme tid som studierne Check-Mate-275 og Bellmunt et al. 2009.

Grundidéen i den indsendte model består i at beregne den tid, en gennemsnit UC patient befinder sig i hhv. et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) og et progredieret sygdomsstadie (PD). Til hvert sygdomsstadie estimeres de behandlingsrelaterede omkostninger. Den gennemsnitlige omkostning pr. patient er altså relateret til de omkostninger, der er forbundet med et givent sygdomsstadie og den tid en gennemsnitlig patient befinder sig i dette stadie.

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie bruges overlevelsedata for nivolumab fra CheckMate-275, og overlevelsedata for vinflunin fra Bellmunt et al. 2009.

Til at beregne den gennemsnitlige tid i PD trækkes tiden i PFS fra den samlede gennemsnitlige overlevelse. Data på PFS for en gennemsnitlig patient i behandling med nivolumab er fra CheckMate-275.

**TABEL 1: GENNEMSNITLIG TID I SYGDOMSTADIER**

| Behandlingsregime | Gennemsnitlig tid i progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) | Gennemsnitlig tid i progredieret sygdomsstadie (PD) | Gennemsnitlig OS |
|-------------------|--|---|------------------|
| Nivolumab         | 4,58 måneder   | 4,80 måneder  | 9,38             |
| Vinflunin         | 4,44 måneder   | 3,51 måneder  | 7,95             |

De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug. Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidler, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til øvrig behandling, transportomkostninger og bivirkningsrelaterede omkostninger.

Estimering af forskelle i omkostninger ved behandling med nivolumab og BSC er sket ved en simpel pragmatisk tilgang, da der er store udfordringer ved at estimere omkostninger forbundet med BSC, da BSC ikke er specielt veldefineret, hverken i Medicinrådets protokol eller i litteraturen i øvrigt. Da man samtidig må antage, at de omkostninger, der er forbundet med BSC i store træk også vil skulle afholdes for patienter, der behandles med nivolumab, har BMS antaget, at meromkostningerne ved behandling med nivolumab kan defineres som

omkostninger forbundet med anskaffelse af nivolumab, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen.

### **Amgros' vurdering**

Amgros har gjort BMS opmærksom på, at den oprindelige kildeangivelse på de medsendte overlevelsesdata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en ny analyse blev sendt til Amgros.

Tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i CheckMate-275 og Bellmunt et al. 2009, giver visse begrænsninger i at vurdere de mere langsigtede økonomiske konsekvenser ved behandlingen af UC. Den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med behandling med vinflunin, vil naturligt resultere i højere omkostninger, der ligger ud over tidshorisonten for analysen. Samlet set vurderer Amgros dog, at de ca. 17 måneders opfølgningstid er et acceptabelt valg. Amgros vurderer desuden at den overordnede modtilgang er acceptabel.

### **Analyseperspektiv**

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger, men ikke patient- og pårørendetid.

### **Amgros' vurdering**

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer. BMS har dog udeladt omkostninger til patient- og pårørendetid. Dette påvirker imidlertid kun resultatet i meget lav grad. Tidshorisonten er ikke fastsat i Medicinrådet i protokollen og analysens tidshorisont er derfor valgt af BMS efter protokollen er publiceret efter dialog med Medicinrådet. Amgros vurderer, at den valgte tidshorisont er tilstrækkelig.

Amgros vurderer at analysens perspektiv er acceptabel.

### **Omkostninger**

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan BMS har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, øvrig behandling, transport, patient- og pårørendetid og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

### **Lægemidler**

Da nivolumab allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse. I den indsendte analyse har BMS fratrukket 20 % fra AIP med begrundelsen at moms skal trækkes fra. Da den danske AIP allerede er ex moms har Amgros korrigeret dette.

Behandling med nivolumab administreres som 3mg/kg legemsvægt i.v. infusion over 60 minutter hver 2. uge.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge.

BMS antager på baggrund af dialog med en ekspert, at en gennemsnitlig patient vejer 76,5 kg. BMS antager i et uddybende svar til Amgros at en gennemsnitlig patient er 180 cm høj. Til beregning af dosis for vinflunin anvendes DuBois formel ( $0,007184 * \text{højde}^{0,725} * \text{vægt}^{0,425}$ ).

BMS medregner ikke spild for hverken nivolumab og vinflunin.

Behandling med nivolumab sker i studierne indtil patienten oplever sygdomsprogression. For nivolumab er gennemsnitlig tid til PFS på 4,58 mdr. og for vinflunin er den gennemsnitlige tid til PFS på 4,44 mdr.

TABEL 2: ANVENDT DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER I INDSENDT ANALYSE

| Lægemiddel | Hyppeghed   | Dosis pr. behandling | Antal doser | Pris, AIP (31.8), kr. <sup>1</sup> |
|------------|-------------|----------------------|-------------|------------------------------------|
| Nivolumab  | Hver 2. uge | 229,5 mg             | 9,964       | 237.943                            |
| Vinflunin  | Hver 3. uge | 626,8 mg             | 6,433       | 141.063                            |

### Amgros' vurdering

Amgros har på baggrund af den oprindelige ansøgning fra BMS bedt om at få uddybet baggrunden for doseringen af vinflunin, da denne oprindeligt ikke var beskrevet. BMS har svaret tilfredsstillende på Amgros' henvendelse og korrigerede i samme ombæring doseringen af vinflunin. Amgros vurderer dog, at den anvendte dosering af vinflunin i den eftersendte analyse er for høj, da der regnes med en gennemsnitlig højde på 180 cm. Amgros tager i stedet udgangspunkt i data om danskernes gennemsnitlige højde og vægt fra Statens Institut for Folkesundhed til beregning af doseringen for både nivolumab og vinflunin. Statens Institut for Folkesundheds estimerer danskernes gennemsnitlige højde til at være 173 cm og danskernes gennemsnitlige vægt til at være 75,6 kg. (Statens Institut for Folkesundhed, 2005). Estimerne for gennemsnitlig højde og vægt er desuden anvendt en række behandlingsvejledninger fra RADS.

Den korrigerede dosis, som anvendes fremadrettet, kan ses i tabellen nedenfor.

TABEL 3: KORRIGERET DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER

| Lægemiddel | Hyppeghed   | Dosis pr. behandling | Antal doser | Pris, AIP (31.8), kr. <sup>1</sup> |
|------------|-------------|----------------------|-------------|------------------------------------|
| Nivolumab  | Hver 2. uge | 226,8 mg             | 9,96        | 235.144                            |
| Vinflunin  | Hver 3. uge | 606,0 mg             | 6,43        | 136.376                            |

### Administration

Begge lægemidler administreres intravenøst så forskellen mellem administrationsomkostninger udgøres i forskellen i antallet af besøg. Da nivolumab skal gives hver 2. uge og vinflunin hver 3. uge, og da den gennemsnitlige tid til progredieret sygdom og dermed ophør af behandlingen er marginalt længere for patienter, der modtager nivolumab, er forskellen i antal administrationsbesøg på 3,53 besøg.

BMS har værdisat en enkelt administration ved DAGS-taksten BG50A på 672 kr. tillagt omkostningen ved to sygeplejersketimer, da BMS ikke mener at i.v. behandling opfanges tilstrækkeligt ved BG50A.

### Amgros' vurdering

Amgros har spurgt ind til baggrunden for værdisætningen af enhedsomkostningen. BMS mener, at der er tale om en høj værdisætning, hvilket Amgros ikke er enige i. Ved cancerbehandling tilføjes diagnosekoden DG30L vanligvis til taksten for et ambulant besøg BG50A. Denne praksis er i tråd med tidligere studier som fx Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014 (Sørensen, 2014). Amgros har derfor korrigeret estimatet for administrationen af både nivolumab og vinflunin. Da begge lægemidler administreres intravenøst påvirkes resultatet i mindre grad, da det kun er forskellen i antal administrationer, der driver forskellen i administrationsomkostningerne behandlingerne imellem.

### Monitorering

Ressourceforbruget forbundet med monitoreringen af behandlingerne er estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket ved hjælp af priser på tests fra overenskomsten med mellem PLO og RLTN.

<sup>1</sup> Medicinpriser.dk

## Amgros' vurdering

Amgros har spurgt ind til baggrunden for værdisætningen af ressourceforbruget og har fået en tilfredsstillende forklaring, hvorfor Amgros vurderer at monitoreringsomkostningerne er acceptable.

Monitoreringsomkostningerne er desuden af minimal betydning for det samlede resultat af analysen.

## Øvrig behandling før og efter sygdomsprogression

Omkostninger til øvrig behandling er omkostninger, der er specifikt forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS) eller et progredieret sygdomsstadie (PD). Omkostningerne er altså ikke knyttet til behandling med enten nivolumab eller vinflunin, men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

Ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling er estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster samt overenskomsten med mellem PLO og RLTN. Værdisætningen af enhedsomkostninger er ens for sygdomsstadierne, men ressourceforbruget i PD er højere end i PFS.

TABEL 4: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER FOR ØVRIG BEHANDLING

| Ressource   | Kr.    | Takst  | Kilde                                   |
|---|--------|--|---|
| PFS/PD – Specialistbesøg                            | 1.891  | DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91))   | Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017 |
| PFS/PD – CT-scanning hos radiolog                   | 5.063  | Ydelsesnummer 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof              | Lægforeningen (2017)                    |
| PFS/PD - Strålebehandling                           | 3.489  | Gruppe 2708: Strålebehandling, konventionel, 1 fraktion (trimpkt. Antal 4 sengedage) | Sundhedsdatastyrelsen, 2017             |
| PFS/PD – Indlæggelse på onkologisk afdeling, 5 dage | 20.973 | DRG1133 (Adiag: DC679X; 1. Proc:BOQA05)  | Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017 |

Da tiden til PFS er meget ens de to sammenlignede behandlinger imellem, er det altså ikke sygdomsstadiet PFS, der medfører store forskelle i omkostninger, men derimod tiden i PD, da denne gennemsnitligt er længere hos patienten, der modtager behandling med nivolumab, grundet den forlængede overlevelse.

## Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af omkostningerne til øvrig behandling er acceptabel.

## Patient- og pårørendetid og transport

BMS har ikke inkluderet omkostninger forbundet med den tid patienterne bruger på at modtage behandling. Dette på trods af at det er et krav at patienter og evt. pårørendes tid medregnes i analyserne.

Amgros har derfor tilføjet patient- og pårørendeomkostninger estimeret i tabellen nedenfor til analysens resultater. Infusionstiden er taget fra produkternes SmPC, transporttiden er antaget ud fra en konservativ betragtning og en enhedsomkostning på 180 kr./timen, der stammer fra Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger, er anvendt.

TABEL 5: VÆRDISÆTNING AF PATIENTTID

| Lægemiddel | Infusionstid | Transporttid | Antal doser | Patient- og pårørendeomkostninger, kr. |
|------------|--------------|--------------|-------------|--|
| Nivolumab  | 60 min       | 30 min       | 9,964       | 2.690                                  |
| Vinflunin  | 20 min       | 30 min       | 6,433       | 965                                    |

Amgros er klar over, at tilføjelsen af omkostningerne forbundet med patienttid ikke betyder meget for analysens samlede resultater. I Amgros' retningslinjer fremgår der dog eksplicit, at patienttid skal medtages, for at tage højde for de besværligheder patienter og deres pårørende må igennem ved særligt tidskrævende behandlingsregimer. Derfor har Amgros valgt at medregne omkostninger forbundet med patienttiden alligevel.

Transportomkostninger på 100 kr. pr. hospitalsbesøg er inkluderet i analysen, hvilket er tråd med Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger.

### **Bivirkninger**

BMS har fundet frekvenserne af bivirkninger som følge af behandlingerne i Glasky 2016 og CA209-275 for behandling med nivolumab og Bellmunt 2009 for behandling med vinflunin. Vurderingen af hvor mange af disse bivirkninger, der reelt er behandlingskrævende, er foretaget af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

### **Amgros' vurdering**

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

## 2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgro's i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget og estimerer af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgro's retningslinjer.

Amgro's har foretaget enkelte justeringer af indsendte analyse. Alle er gennemgået i foregående afsnit. Opsummeret er justeringerne følgende:

- Lægemedelprisen er tillagt 25 %, da BMS i den oprindelige analyse havde fratrukket 20 % af AIP for at fjerne momsen. Da AIP i Danmark er ex moms korrigeres dette tilbage.
- Doseringen af nivolumab og vinflunin er justeret så de stemmer overens med en gennemsnitlig danskers højde og vægt (Statens Institut for Folkesundhed, 2005).
- Administrationsomkostningerne er justeret, da diagnosekoden DG30L (cancer) er tilføjet.
- Omkostninger forbundet med den tid patienten bruger på infusion af lægemidlerne er tilføjet.

Alle justeringer, undtaget problematikken om moms på AIP, har en mindre betydning for analysens samlede resultater. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model efter ovenstående fire justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med nivolumab i stedet for vinflunin er på 129.315 kr., ved AIP.

De gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med nivolumab i stedet for BSC er på 265.540 kr., ved AIP.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de forskellige behandlingsarme.

TABEL 6: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, GENNEMSNITSOMKOSTNINGER PR. PATIENT

| Behandling  | Omkostningselement                    | Omkostninger kr. |
|---|---------------------------------------|------------------|
| Nivolumab   | Nivolumab, AIP                        | 237.943          |
|   | Administration                        | 29.443           |
|   | Monitorering                          | 953              |
|   | Øvrig behandling indtil progression   | 20.751           |
|   | Øvrig behandling efter progression    | 93.796           |
|   | Patient- og pårørendetid og transport | 4.313            |
|   | Bivirkninger                          | 95               |
|   | <b>Behandling med nivolumab i alt</b> | <b>384.496</b>   |
| Vinflunin   | Vinflunin, AIP                        | 138.211          |
|   | Administration                        | 19.009           |
|   | Monitorering                          | 1.864            |
|   | Øvrig behandling indtil progression   | 20.096           |
|   | Øvrig behandling efter progression    | 68.574           |
|   | Patient- og pårørendetid og transport | 2.110            |
|   | Bivirkninger                          | 7.152            |
|   | <b>Behandling med vinflunin i alt</b> | <b>255.181</b>   |
| BSC   | <b>Behandling med BSC i alt</b>       | <b>118.956</b>   |
| <b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. vinflunin</b> |                                       | <b>129.315</b>   |
| <b>Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. BSC</b>       |                                       | <b>265.540</b>   |

### Sensitivitetsanalyser

BMS har leveret en sensitivitetsanalyse, hvor alle ressourcer undtaget lægemidlerne værdisættes hhv. 20 % højere og 20 % lavere end i standardanalysen. Sensitivitetsanalyserne peger på, at værdisætningen af administrationsomkostninger og omkostninger til øvrig behandling har en mindre betydning for de meromkostninger, der er forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med vinflunin. Værdisætningen af monitoreringsomkostninger, bivirkningsrelaterede omkostninger og omkostninger til transport er af meget lille betydning for resultatet.

Amgros vurderer, at den indsendte sensitivitetsanalyse afdækker de fleste elementer af analysen tilstrækkeligt, og at der ikke er forbundet stor usikkerhed med disse elementer.

Hvad der til gengæld betyder meget for analysens resultater, er prisen på og doseringen af nivolumab og vinflunin samt behandlingens længde. Amgros har derfor foretaget yderligere to sensitivitetsanalyser. Én analyse

afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med nivolumab forøges med to måneder. En anden analyse afdækker hvad en lavere pris på nivolumab betyder for meromkostningerne.

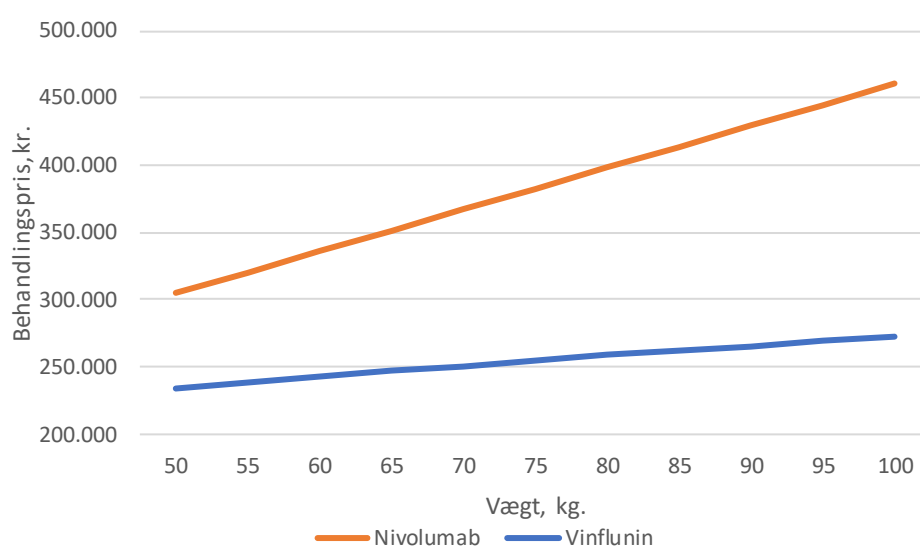
I indsendte analyse beregnes den tid patienterne er i behandling på baggrund af data fra studierne. I klinisk praksis er der ofte ikke på samme måde, som der er i kliniske studier, fastsat skarpe kriterier for hvornår behandlingen afbrydes, hvilket heller ikke er tilfældet i behandlingen med PD-1 hæmmere. Amgros mener derfor, at det er sandsynligt, at den gennemsnitlige behandlingstid for nivolumab kan være længere end de i gennemsnit ca. 4,6 måneder, som ligger til grund for analysens resultater. Amgros har derfor foretaget en sensitivitetsanalyse, hvor den gennemsnitlige behandlingstid er forlænget med to måneder. I sensitivitetsanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse hos patienter i behandling med nivolumab. Resultaterne af sensitivitetsanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget to måneder og tiden i PD er forkortet to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med vinflunin og BSC. Omkostningerne forbundet med behandling med vinflunin og BSC holdes konstante. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med nivolumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 86.163 kr. svarende til en stigning på 67 % for sammenligningen med vinflunin og 32 % for sammenligningen med BSC. Resultaterne af sensitivitetsanalysen kan ses i tabellen nedenfor.

**TABEL 7: SENSITIVITETSANALYSE. BEHANDLING MED NIVOLUMAB FORLÆNGET MED 2 MÅNEDER**

|  | Omkostninger kr. |
|--|------------------|
| Behandling med nivolumab i alt   | 470.658          |
| Behandling med vinflunin i alt   | 255.181          |
| Behandling med BSC i alt   | 118.956          |
| Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. vinflunin | 215.478          |
| Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. BSC       | 351.702          |

Da både nivolumab og vinflunin doseres vægtafhængigt (vinflunin dog efter overfladeareal), kan det være interessant at illustrere betydningen af, at patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger. Analysen tager udgangspunkt i en gennemsnitlig dosis beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 75,6 kg. (jf. (Statens Institut for Folkesundhed, 2005), men i figuren nedenfor illustreres betydningen af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger.

**FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, KR.**





Patientens vægt påvirker i høj grad de samlede behandlingsomkostninger med især nivolumab. Jo højere vægt patienten har, desto mere stiger meromkostningerne forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med behandling med vinflunin.

### 3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

#### **Patientpopulation**

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling i 2. linje til patienter med UC bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at 100 patienter om året potentielt kan modtage behandling med nivolumab. BMS har på denne baggrund valgt at antage, at 80 af disse patienter i dag er i behandling med vinflunin, og 20 patienter ikke tåler vinflunin, og derfor kun modtager BSC. BMS anlægger en konservativ tilgang til at estimere patientpopulationen i tilfælde af, at nivolumab ikke anbefales som standardbehandling, da BMS i et sådant scenarie antager, at ingen patienter behandles med nivolumab.

#### **Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation**

BMS har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer. Antagelsen om at 80 af de 100 i dag modtager behandling med vinflunin, og 20 kun får BSC, bygger ifølge BMS på ekspertudsagn fra danske klinikere. Amgros vurderer, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel, men da der er en vis usikkerhed forbundet med estimatet afdækkes budgetkonsekvenserne ved alternative fordelinger af patienter i en sensitivitsanalyse senere i afrapporteringen.

#### **Markedsandel**

BMS har anlagt en konservativ tilgang til markedsoptag ved at antage en 100 % markedsandel for nivolumab allerede første år, ved anbefaling som standardbehandling.

#### **Amgros' vurdering af estimeret markedsandel**

Amgros vurderer, ligesom BMS, at det er mere sandsynligt med et gradvist markedsoptag af nivolumab efter en anbefaling som standardbehandling. Ved et mere gradvist markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være lavere end i analysen. Ift. estimeret markedsoptag er Amgros derfor enig med BMS om at der er tale om en konservativ tilgang.

#### **Resultater**

BMS har indsendt en version af budgetkonsekvensanalysen, hvor alle omkostningerne pr. patient afholdes indenfor ét år. Denne tilgang finder Amgros bedst til at illustrere budgetkonsekvenserne ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling. Da der antages 100 % markedsoptag allerede første år, og da den gennemsnitlige periode omkostningerne er estimeret over er under ét år, er der allerede opnået steady state i modellen første år. Derfor er det ikke nødvendigt at præsentere udviklingen i budgetkonsekvenser over tid, da disse ifølge indsendte model ikke vil stige.

Budgetkonsekvenserne estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (100 patienter, heraf 80 i behandling med vinflunin og 20 i behandling med BSC ved nej til ibrugtagning som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 15,7 mio. kr. om året.

Amgros vurderer, at de estimerede budgetkonsekvenser er plausible, men beskriver i følgende afsnit konsekvenserne af en alternativ fordeling af den behandling patientpopulation modtager og effekten af to måneders længere behandlingstid med nivolumab på budgetkonsekvenserne.

## Sensitivitetsanalyser

Hvordan den nuværende population af 100 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med vinflunin, og patienter, der kun modtager BSC, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med nivolumab sammenlignet med BSC naturligt er større end meromkostningerne sammenlignet med vinflunin, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der i dag modtager BSC, er. Antages fordelingen af de nuværende 100 patienter eksempelvis at være 50 i behandling med nivolumab og 50 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser øges fra 15,7 mio. kr. om året til 19,7 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med nivolumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 7 har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 15,7 mio. kr. om året til 24,9 mio. kr. om året i base case scenariet.

Konsekvenserne på budgetkonsekvenserne ved alternativ fordeling af hvordan patientpopulationen behandles ved et nej til nivolumab som standardbehandling og ved en længere behandlingslængde end de ca. 4,6 måneder i gennemsnit, er illustreret i tabel 8 nedenfor.

**TABEL 8: BUDGETKONSEKVENSER AFHÆNGIG AF ANTAL PATIENTER I BEHANDLING MED HHV. VINFLUNIN OG BSC**

|   | Base case<br>behandlingslængde | Behandlingslængde<br>+2 mdr. |
|---|--------------------------------|------------------------------|
| 80 patienter vinflunin / 20 patienter BSC | 15.656.005 <sup>1</sup>        | 24.866.644                   |
| 70 patienter vinflunin / 30 patienter BSC | 17.018.257                     | 26.526.082                   |
| 60 patienter vinflunin / 40 patienter BSC | 18.380.509                     | 28.185.519                   |
| 50 patienter vinflunin / 50 patienter BSC | 19.742.761                     | 29.844.956                   |

<sup>1</sup> Base case

Amgros mener, som tidligere nævnt, at den indsendte budgetkonsekvensanalyse er plausibel, men har med ovenstående sensitivitetsanalyse forsøgt at afdække evt. budgetmæssige konsekvenser ved ændringen af de parametre, der har størst indflydelse på resultatet af budgetkonsekvensanalysen.

## 4. DISKUSSION

BMS' ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og BMS allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Den reelle aftalepris har karakter af en ikke-offentliggjort pris og kan derfor ikke anvendes i denne afrapportering. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP vil resultat være reducerede meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes tid i PFS som mål for behandlingstiden, da det er denne behandlingsperiode, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode på ca. 4,6 måneder for nivolumab og 4,4 måneder for vinflunin, der anvendes i de gennemgåede analyser. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Det er sandsynligt, at meromkostningerne for nivolumab vil være højere i praksis, men Amgros vurderer alligevel, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at BMS har indsendt en grundig analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med nivolumab sammenlignet med vinflunin og BSC. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling på en tilfredsstillende måde.

# REFERENCER

- Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L., Daugaard, G., . . . von der Maase, H. (2009). 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.*, 27(27), 4454–4461. Hentet 7. 9 2017
- Bristol-Meyers Squibb. (2016). *Final Clinical study Report CA209275*.
- Galsky, M. D., Retz, M., Siefker-Radtke, A. O., Baron, A., Necchi, A., Bedke, J., . . . Bracarda, S. (1 October 2016). Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl\_6.
- Lægeforeningen. (2017). *Honorartabel*. Hentet fra <http://drgservice.ssi.dk/grouper/Modules/Home/>
- Lægemiddelstyrelsen. (2017). *Medicinpriser*. Hentet fra [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom*.
- pro.medicin. (30. 8 2017). *Javlor® vinflunin*. Hentet fra <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4856>
- Statens Institut for Folkesundhed. (2005). *Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen*.
- Sundhedsdatastyrelsen. (2017). *Interaktiv DRG*. Hentet fra <http://drgservice.ssi.dk/grouper/Modules/Home/>
- Sørensen, J. (2014). *Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft*. Odense: SDU.



# Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom

|  |   |
|--|---|
| Handelsnavn  | Opdivo  |
| Generisk navn  | Nivolumab   |
| Firma  | Bristol Myers Squibb  |
| ATC kode   | L01XC17   |
| Virkningsmekanisme   | Anti PD-1   |
| Administration/dosis   | 3mg/kg iv. hver anden uge   |
| EMA Indikation   | Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy |
| Vurderet population ved Medicinrådet   | Patienter med lokalavanceret inoperabelt metastaserende urotelialt karcinom der er progredieret under eller efter behandling med platinbaseret kemoterapi                             |
| Godkendelsesdato<br>Offentliggørelsesdato<br>Dokumentnummer<br>Versionsnummer<br>Sekretariatets arbejdsgruppe<br>Fagudvalgets sammensætning<br>(bilag 1) | 04-07-2017<br>05-07-2017<br>928<br>1.0<br>Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg  |

## Indhold

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | Baggrund.....   | 4  |
| 1.1 | Nuværende behandling.....   | 4  |
| 1.2 | Nivolumab .....   | 4  |
| 2   | Formål.....   | 5  |
| 3   | Kliniske spørgsmål .....  | 5  |
| 3.1 | Hvad er den kliniske merværdi af nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi? ..... | 5  |
| 3.2 | Litteratursøgning .....   | 8  |
| 4   | Databehandling/analyse.....   | 9  |
| 5   | Referencer .....  | 9  |
| 6   | Bilag .....   | 11 |



## Forkortelser

|               |  |
|---------------|--|
| ARR           | Absolut risikoreduktion  |
| 95 % CI       | 95 % konfidensinterval   |
| BSC           | Best supportive care   |
| EMA           | European Medicines Agency  |
| EORTC-QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30      |
| GRADE         | Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System                                |
| HR            | Hazard ratio   |
| OR            | Odds ratio   |
| ORR           | Objektiv responsrate   |
| PS            | Performancestatus  |
| PICO          | Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effekt mål) |
| PR            | Partielt respons   |
| RR            | Relativ risiko   |
| SAE           | Alvorlige bivirkninger   |
| UC            | Urotelialt karcinom  |

# 1 Baggrund

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

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever [1,2]. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % [3,4].

## 1.1 Nuværende behandling

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

I førstelinjebehandling af lokalavanceret eller metastaserende UC tilbydes patienter i performance status (PS) 0-2 hovedsageligt kombinationskemoterapi med platin-baseret kemoterapi og gemcitabin [1,3].

I andenlinjebehandling kan patienter med god PS 0-1 tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende kombinationsbehandling, samt ved recidiv mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi.

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

## 1.2 Nivolumab

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

Nivolumab blev godkendt af EMA den 2. juni 2017 til behandling af patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, hvor sygdommen progredierer under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af neoadjuvant eller adjuvant platinbaseret kombinationskemoterapi. Behandlingen administreres som 3mg/kg intravenøs infusion over 60 min. hver anden uge.

Nivolumab er i forvejen godkendt til en række andre metastatiske cancerformer såsom melanom, ikke-småcellet lungekræft, nyrekræft, hoved-halskræft og klassisk Hodgkins lymfom. Nivolumab blev godkendt af FDA til metastaserende UC i februar 2017.

## 2 Formål

Formålet er at vurdere den kliniske merværdi af nivolumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på, om Medicinrådet skal anbefale generel ibrugtagning af nivolumab efter progression eller recidiv af UC under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi.

## 3 Kliniske spørgsmål

### 3.1 Hvad er den kliniske merværdi af nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi?

#### *Population*

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

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

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

#### *Intervention*

Nivolumab

#### *Komparator*

1. Vinflunin

2. Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (best supportive care).

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

## Effektmål

**Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål og deres vigtighed**

| Effektmål                                    | Vigtighed      | Kategori                                   | Mindste klinisk relevante forskel         | Grundlag for mindste klinisk relevante forskel |
|--|----------------|--|---|--|
| <b>Effekt</b>                                |                |  |   |  |
| Overlevelse (OS)                             | <i>Kritisk</i> | <i>Overlevelse</i>                         | <i>2 måneder eller 5 % ARR*</i>           | <i>Fagudvalgets vurdering</i>                  |
| Objektiv responsrate (ORR)                   | <i>Vigtig</i>  | <i>Overlevelse</i>                         | <i>10 % absolut forskel i responsrate</i> | <i>Fagudvalgets vurdering</i>                  |
| Responsvarighed                              | <i>Vigtig</i>  | <i>Overlevelse</i>                         | <i>Median forskel på 2 måneder</i>        | <i>Fagudvalgets vurdering</i>                  |
| Progressionsfri overlevelse (PFS)            | <i>Vigtig</i>  | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | <i>2 måneder eller 5 % ARR</i>            | <i>Fagudvalgets vurdering</i>                  |
| <b>Bivirkninger</b>                          |                |  |   |  |
| Alvorlige bivirkninger (SAE el. Grad III-IV) | <i>Kritisk</i> | <i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i> | <i>5 % ARR</i>                            | <i>Fagudvalgets vurdering</i>                  |
| <b>Livskvalitet</b>                          |                |  |   |  |
| Livskvalitet<br>Fx EORTC-QLQC-30 #           | <i>Vigtig</i>  | <i>Livskvalitet</i>                        | <i>5 point</i>                            | <i>Osova et al., J Clin Oncol, 1998.</i>       |

\* ARR: Absolut risikoreduktion

# European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality-of-Life QuestionnaireCore-30

## Valg af effektmål:

### Kritiske effektmål

#### Overlevelse

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

#### Alvorlige bivirkninger (SAE's eller Grad III-IV)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger og grad III-IV bivirkninger er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet [5]. Fagudvalget anser grad III-IV bivirkninger som et kritisk effektmål, og fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 %.

### Vigtige effektmål

#### Objektiv responsrate (ORR)

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

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet. For hverken vinflunin eller BSC rapporteres normalt tilfælde af komplet respons.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.
- Progressiv sygdom (PD): Mindst 20 % øgning i tumorlæsioner i forhold til mindste mål (nadir).
- Stabil sygdom (SD): Hverken PR eller PD.

#### Responsvarighed (Duration of response, DOR)

Responsvarighed er defineret som tiden fra respons i henhold til progression eller til mindre end 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline RECIST v.1.1 [6]. DOR er relateret til ORR, og for at sikre overensstemmelse mellem effektmålene vurderer fagudvalget DOR som et vigtigt effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel er 2 måneders median forskel i responsrate mellem grupperne.

#### Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en relevant markør i onkologiske studier, dog indikerer tidligere studier af nivolumab til andre indikationer samt andre immunonkologiske behandlinger, at PFS ikke nødvendigvis har god prædiktionsværdi for overlevelse [7-9]. Derfor har fagudvalget vurderet PFS som et vigtigt, men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer at 2 måneder er den mindste klinisk relevante forskel. I fald der ikke er data med tilstrækkelig opfølgningstid til at give et sikkert estimat, anser fagudvalget en absolut risikoreduktion (ARR) på 5 % som klinisk relevant.

#### Livskvalitet

Livskvalitet kan for UC patienter f.eks. vurderes med det validerede måleredskab European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10]. Denne består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer, og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en

scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osaba et al., hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point. En moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er >20 point [11].

Fagudvalget vurderer, at livskvalitet er et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Det grundlæggende er, at resultaterne for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens negativt. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste kliniske relevante forskel på en 100 pointskala er en ændring på 5 point.

### *Mindre vigtige effektmål*

#### *Behandlingsstop pga. bivirkninger*

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

#### *Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)*

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

#### *Patientbelastning*

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

## 3.2 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i MEDLINE og i, -CENTRAL.

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres.

### *Søgetermer*

Søgningen skal inkludere lægemidlets generiske navn og handelsnavn, som kombineres med termer for indikationen.

Både indekseret- (f.eks. MESH) og fritekstsøgning herunder alternative stavemåder skal anvendes.

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

#### *Kriterier for udvælgelse af litteratur*

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

## 4 Databehandling/analyse

De fundne studier beskrives narrativt. Alle studier er som udgangspunkt af lav evidens kvalitet, da der ikke foreligger randomiserede studier ifølge den foreløbige ansøgning [12,13]. Derfor vurderes det ikke relevant at foretage indirekte statistiske sammenligninger, idet evidensens kvalitet hermed vil skulle nedgraderes yderligere.

## 5 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekæft. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>. Opdateret: Juni 2014.
2. von der Maase H, Steven K. Cancer vesicae urinae. Statusartikel. Ugeskr Læger 2002;164(23).
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: December 2016.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: Juli 2016.
5. EORTC. Cancer Therapy Evaluation Group. Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0 (CTAE). 2006. <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 ;45: 228–47.
7. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016;375:1856–67. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602252>

8. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;1803–13.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>.
9. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33 :1889–94.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85:365–76.
11. Osoba et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998; 1:139-144.
12. Sharma P, Retz M, Sie A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275 ): a multicentre , single-arm , phase 2 trial. *Lancet*. 2017;2045 (CheckMate 275):1–11.
13. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1590–8.



## 6 Bilag

### Fagudvalgets sammensætning

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

### Medicinerådets sekretariat

|   |   |
|---|---|
| <p><i>Projekt- og metodeansvarlige:</i></p> <p>Anne Sofie Gram<br/>Mail: <a href="mailto:asg@medicinraadet.dk">asg@medicinraadet.dk</a><br/>Tlf: 21 34 34 42</p> <p>Dorte Glintborg<br/>Mail: <a href="mailto:dgl@medicinraadet.dk">dgl@medicinraadet.dk</a><br/>Tlf: 20 85 73 49</p> | <p>Medicinerådet<br/>Dampfærgevej 27-29<br/>2100 København Ø<br/>Tlf: 21 34 24 86</p> |
| <p><i>Fagudvalgskoordinator:</i></p> <p>Ilse Linde<br/>Mail: <a href="mailto:ili@medicinraadet.dk">ili@medicinraadet.dk</a><br/>Tlf: 21 34 24 90</p>  |   |

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

|   |  |
|---|--|
| Handelsnavn   | Opdivo   |
| Generisk navn   | Nivolumab  |
| Firma   | Bristol Myers Squibb   |
| ATC-kode  | L01XC17  |
| Virkningsmekanisme  | Anti PD-1  |
| Administration/dosis  | 3mg/kg iv hver anden uge   |
| EMA Indikation  | Opdivo as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy. |
| Godkendelsesdato<br>Offentliggørelsesdato<br>Dokumentnummer<br>Versionsnummer | 9. november 2017<br>9. november 2017<br>9722<br>1.1  |
| Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe                    | Se bilag 1   |

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at behandling med nivolumab hos patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1 (meget lav evidenskvalitet).

### **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      | “Best supportive care”  |
| CI       | Konfidensinterval   |
| EMA      | European Medicines Agency   |
| EORTC    | European Organisation for Research and Treatment of Cancer  |
| QLQ-30   | Redskab til vurdering af livskvalitet. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire Core 30    |
| GRADE    | System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System)                                  |
| HR       | Hazard ratio  |
| RR       | Relativ risiko  |
| OR       | Odds ratio  |
| OS       | Samlet overlevelse  |
| OS-rate  | Overlevelseshastighed   |
| PD-1     | Programmed death protein 1  |
| PD-L1    | Programmed death ligand 1   |
| PFS      | Progressionsfri overlevelse   |
| PP       | Per protokol  |
| PS       | Performance status  |
| ITT      | Intention to treat  |
| RCT      | Randomiseret kontrolleret studie  |
| RoB 2.0  | Cochrane Risk of Bias 2.0   |
| Robins-I | Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions  |
| UC       | Urotelialt karcinom. Forkortelsen bruges i denne rapport, som synonym for lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom. |

## Indhold

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Baggrund.....   | 5  |
|       | Urotelialt karcinom.....  | 5  |
| 2     | Formål.....   | 5  |
| 3     | Metode .....  | 5  |
| 4     | Litteratursøgning .....   | 6  |
| 5     | Klinisk merværdi .....  | 8  |
| 5.1   | Klinisk merværdi af nivolumab ved sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi ..... | 8  |
| 5.1.1 | Gennemgang af studier .....   | 8  |
| 5.1.2 | Resultater og vurdering .....   | 10 |
| 5.1.3 | Evidensens kvalitet .....   | 16 |
| 6     | Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....           | 16 |
| 7     | Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau .....                 | 18 |
| 8     | Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....                                      | 19 |
| 9     | Referencer .....  | 19 |
|       | Bilag 1 - Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....         | 21 |
|       | Bilag 2 - Medicinrådets litteratursøgning for vinflunin .....                             | 22 |
|       | Bilag 3 - GRADE evidensprofiler.....  | 25 |

# 1 Baggrund

## *Urotelialt karcinom*

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (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 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. Metastatisk UC er som udgangspunkt inkurabelt [1-3].

## *Anvendelse af det nye lægemiddel*

Behandling af UC omfatter generelt kirurgi, strålebehandling og kemoterapi eller kombinationer af disse behandlingsmuligheder [2,3].

I førstelinjebehandling af UC tilbydes patienter i performance status (PS) 0-2 hovedsageligt kombinationskemoterapi med platinbaseret kemoterapi og gemcitabin [1,3].

I andenlinjebehandling kan patienter i god PS tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende eller adjuverende kombinationsbehandling, samt ved recidiv mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi. Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til programmed death protein 1 (PD-1) receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anticancer respons. Behandlingen administreres som 3mg/kg intravenøs infusion over 60 min. hver anden uge. Inden for blære- og urotelialkræft har nivolumab indikation til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom (UC) og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

# 2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af nivolumab sammenlignet med standardbehandling med henblik på om Medicinrådet skal anbefale generel ibrugtagning af nivolumab til patienter med UC.

# 3 Metode

Medicinrådet har den 31. juli 2017 modtaget en endelig ansøgning om nivolumab til behandling af UC. Medicinrådets sekretariat har vurderet, om ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom", som blev godkendt af Medicinrådet den 4. juli 2017<sup>1</sup>. Ansøger har ikke angivet årsagerne til eksklusion af fuldtekstartikler i den endelige ansøgning. Ansøger har den 17. august 2017 eftersendt dette. Heraf fremgår, at ansøger i litteratursøgningen for komparatoren vinflunin har anvendt eksklusionskriterier, som ikke er angivet i protokollen. Det har medført clock-stop i processen fra den 17. - 29. august, hvor

---

<sup>1</sup> <http://medicinraadet.dk/media/5283/protokol-10-opdivo-04072017.pdf>

Medicinerådets sekretariat har gennemført en supplerende litteratursøgning og udvælgelse af studier for komparator (se bilag 2).

## 4 Litteratursøgning

### *Ansøgers litteratursøgning*

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for nivolumab og vinflunin, hvilket har resulteret i inklusion af:

1. én reference til et ukontrolleret fase 2 studie af nivolumab [5]
2. to referencer, der referer til samme RCT af vinflunin og "best supportive care" (BSC) eller BSC [6,7].

### *Medicinerådets litteratursøgning*

Medicinerådets supplerende litteratursøgning resulterede i inklusion af yderligere et RCT af vinflunin fra 2017 [8] (se bilag 2).

Der er ikke udført randomiserede kontrollerede studier (RCT), hvor nivolumab er sammenlignet med relevant komparator.

### *Nivolumab*

Det inkluderede studie af nivolumab er et ukontrolleret fase 2 studie (CA209-275) [5]. Studiet har dannet grundlag for Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) godkendelse af indikationen [9].

Ansøger refererer endvidere til data fra et fase 1/2 studie med 78 patienter (CA209-032) [10]. Studiet understøtter generelt den effekt, der ses i fase 2 studiet [5], men 18 af de 78 patienter i studiet skiftede til kombinationsbehandling med ipilimumab. Studiet omtales derfor ikke yderligere.

### *Vinflunin og "best supportive care"*

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen foretaget en narrativ analyse, hvor data for nivolumab [5] er sammenlignet med data fra et RCT af vinflunin og BSC [6,7]. Den ene reference rapporterer data for overlevelse efter længere opfølgningstid [7].

Ansøger refererer desuden til retrospektive data i form af et enkelt studie på vinflunin [11], men har samtidig ekskluderet 11 andre retrospektive studier (se bilag 2). Fagudvalget har vurderet relevansen af at inddrage data fra de retrospektive studier af vinflunin og finder, at retrospektive data for behandling med vinflunin hos en uselekeret patientpopulation generelt ikke kan sammenlignes med data fra et prospektivt studie af behandling med nivolumab hos en relativt selekteret population.

Ansøger henviser endvidere til data for nivolumab publiceret i det godkendte produktresumé [12] samt til data for vinflunin publiceret i EMAs assesment report for vinflunin [13]. Data herfra vil indgå i de tilfælde, hvor relevante data ikke fremgår af de publicerede studier.

Fagudvalget har herudover inddraget data fra et RCT af vinflunin [8], som blev identificeret af Medicinerådets sekretariat i den supplerende litteratursøgning.

### **Fra evidens til kategori**

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. Vurderingen bygger på vægtningen af effektmål. Disse blev kategoriseret som "kritiske", "vigtige" og "begrænset vigtige" i protokollen. I vurderingen vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de begrænset vigtige indgår ikke.

Vægtningen af effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, hvis øverste grænse skal ligge under et forhåndsdefineret væsentlighedskriterium. Den absolutte effekt sammenlignes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk betydende forskel".

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. 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.



## 5 Klinisk merværdi

### 5.1 Klinisk merværdi af nivolumab ved sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab til patienter med UC giver en **lille klinisk merværdi**. Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

#### 5.1.1 Gennemgang af studier

##### *Nivolumab*

I et ukontrolleret fase 2 studie [5] blev 270 patienter med UC og performancestatus 0-1, som var progredieret efter platinbaseret kemoterapi, behandlet med nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge. Patienterne blev inkluderet i perioden marts 2015 til april 2016.

Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR), vurderet af en blindet uafhængig komite. Samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS) for den samlede population og ved PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$  og  $\geq 5\%$  var sekundære effektmål. Bivirkninger og livskvalitet var tertiære effektmål (exploratory endpoints).

Ved studiestart var der ca. 10 % flere PD-L1 negative patienter med performancestatus 1 sammenlignet med PDL-1 positive patienter:

#### **Performancestatus ift. PD-L1 status**

| PD-L1 status / performancestatus   | 0    | 1    |
|------------------------------------|------|------|
| Alle patienter uanset PD-L1 status | 54 % | 46 % |
| <b>PD-L1 negative:</b>             |      |      |
| PD-L1 ekspression < 1 %            | 49 % | 51 % |
| PD-L1 ekspression < 5 %            | 51 % | 49 % |
| <b>PD-L1 positive:</b>             |      |      |
| PD-L1 ekspression $\geq 1\%$       | 59 % | 41 % |
| PD-L1 ekspression $\geq 5\%$       | 59 % | 41 % |

PS 0: Ingen symptomer. Fuldt aktivitetsniveau, i stand til at udføre alle aktiviteter som hidtil uden begrænsning.

PS 1: Begrænset i at udføre anstrengende fysisk aktivitet, men kan udføre stillesiddende eller lettere fysisk arbejde såsom hus- og kontorarbejde.

#### *Risiko for bias*

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions assessment tool (Robins-I) [14]. Fagudvalget vurderede, at der for livskvalitet er moderat risiko for bias pga. manglende blinding af patienterne, mens der for de øvrige effektmål er lav risiko for bias (se Bilag 3).

#### *Vinflunin og "best supportive care"*

I et RCT af Bellmunt et al. publiceret i 2009 [6] blev 370 patienter med UC og performancestatus 0-1, som var progredieret efter platinbaseret kemoterapi, randomiseret i en 2:1 ratio til behandling med vinflunin + BSC eller BSC [6]. Patienterne blev inkluderet i perioden maj 2003 til august 2006 [6].

Det primære effektmål var OS for intention to treat (ITT)-populationen. Overlevelsesdata efter længere opfølgningstid er præsenteret i en nyere artikel [7]. PFS og ORR var sekundære effektmål. Livskvalitet blev analyseret ud fra spørgeskemaer. Bivirkninger blev analyseret deskriptivt [6].

Efter randomiseringen blev 13 patienter (vinflunin, n=4 og BSC, n=9) ekskluderet fra effektanalysen pga. en eller flere alvorlige protokolbrud (hyppigst fordi de ikke var progredieret efter tidligere kemoterapi). Data for OS er derfor opgjort for både ITT-populationen og per protokol (PP) populationen (posthoc analyse) [6].

I et nyere RCT af Bellmunt et al 2017 [8] publiceret i 2017 blev 70 patienter med UC og performancestatus 0-1 inkluderet i perioden juni 2013 til april 2015 og randomiseret til hhv. vinflunin eller cabazitaxel [8]. Studiet er sponsoreret af firmaet, der markedsfører cabazitaxel. Data fra de 35 patienter i vinflunin-armen vil indgå i Medicinrådets vurdering. Pga. begrænset erfaring med cabazitaxel blev studiet initieret som et fase 2 studie, hvor formålet var at undersøge effekten af cabazitaxel overfor vinflunin med henblik på at fortsætte til fase 3, såfremt der blev opnået en minimum responsrate for cabazitaxel på 15 %. Kun patienter med en forventet overlevelse på over 4 mdr. blev inkluderet.

Det primære effektmål var ORR. OS og PFS var sekundære effektmål og blev opgjort for både ITT og per protokol populationen. Bivirkninger, herunder grad 3 eller 4 bivirkninger, blev rapporteret for hele populationen.

#### *Risiko for bias*

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [15]. For studiet, hvor vinflunin og BSC blev sammenlignet med BSC alene [6], er resultatet for livskvalitet vurderet at have høj risiko for bias pga. manglende blinding af patienterne. For de øvrige effektmål blev risikoen for bias vurderet til lav.

I studiet hvor vinflunin blev sammenlignet med cabazitaxel [8], fandt fagudvalget, at der mangler information i artiklen om allokeringsmekanisme, hvorfor risikoen for bias vurderes som uklar ("some concerns"). Fagudvalget finder dog ikke, at dette forhold er af en sådan karakter, at det skal medføre en nedgradering af evidensens kvalitet (se Bilag 3).

#### *Studiekarakteristika og baselinedata for nivolumab, vinflunin og best supportive care*

Baseline karakteristika for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor.

### Karakteristika og baseline data fra inkluderede studier

|   | Nivolumab [5,12]             | Vinflunin [8] | Vinflunin + BSC [6,7]        | BSC [6,7]                    |
|---|------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Inklusion af patienter</b>                   | 2015-2016                    | 2013-2015     | 2003-2006                    | 2003-2006                    |
| <b>Studiedesign</b>                             | Ukontrolleret                | RCT           | RCT                          | RCT                          |
| <b>Antal patienter</b>                          |                              |               |                              |                              |
| ITT   | 270                          | 35            | 253                          | 117                          |
| PP  | 265                          | -             | 249                          | 108                          |
| <b>Median opfølgning OS</b>                     | 7 mdr. [5]<br>11,5 mdr. [12] | Ikke angivet* | 21,5 mdr. [6]<br>42 mdr. [7] | 22,3 mdr. [6]<br>45 mdr. [7] |
| <b>Alder</b>                                    |                              |               |                              |                              |
| Median (range)                                  | 66 (38-90)                   | 66 (59-70)    | Ikke angivet                 | Ikke angivet                 |
| < 65 år   | 122 (45 %)                   | Ikke angivet  | 135 (53 %)                   | 60 (51 %)                    |
| ≥ 65 år   | 148 (55 %)                   | Ikke angivet  | 118 (47 %)                   | 57 (49 %)                    |
| <b>Performancestatus</b>                        |                              |               |                              |                              |
| 0   | 145 (54 %)                   | 22 (63 %)     | 72 (28 %)                    | 45 (38 %)                    |
| 1   | 125 (46 %)                   | 13 (37 %)     | 181 (72 %)                   | 72 (62 %)                    |
| <b>Antal patienter med organmetastaser</b>      |                              |               |                              |                              |
| - Lever   | 75 (28 %)                    | 7 (20 %)      | Ikke angivet                 | Ikke angivet                 |
| - Visceral involvering                          | 227 (84 %)                   | Ikke angivet  | 187 (73.9 %)                 | 87 (74.4 %)                  |
| <b>Antal patienter med lymfeknudemetastaser</b> | 43 (16 %)                    | Ikke angivet  | Ikke angivet                 | Ikke angivet                 |

\*Patienterne blev ifølge studieprotokollen fulgt til tidspunkt for sygdomsprogression eller indtil 18 mdr.

Patienternes alder i studiet af nivolumab [5] og i studierne af vinflunin og BSC [6, 8] vurderes at være nogenlunde ens ved baseline. I de inkluderede studier rapporteres enten median alder eller antal patienter hhv. over eller under 65 år. Patienterne i de nyere studier af nivolumab [5] og vinflunin [8] var i bedre performancestatus (PS) end patienterne i det ældre studie af vinflunin og BSC [6]. Andelen af patienter med hhv. organ- og lymfeknudemetastaser ved studiestart er ikke konsekvent rapporteret i alle studier, og betydningen heraf kan derfor ikke vurderes.

Patientpopulationen for det nyeste vinfluninstudie (35 patienter i vinflunin-armen) er lille [8] i forhold til de øvrige studier. Til gengæld synes PS i det nyere vinfluninstudie at være mere sammenlignelig med nivolumab [5] end det ældre studie af vinflunin [6]. Begge studier af vinflunin vil derfor indgå i den narrative analyse.

#### 5.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem nivolumab og hhv. vinflunin og BSC beskrives narrativt iht. protokollen.

De relative forskelle vil ikke blive angivet, da der udelukkende foreligger observationelle data. Fagudvalget har derfor konkluderet, at de observationelle data for nivolumab ikke tillader en statistisk/kvantitativ sammenligning med relevant komparator, hvorfor de relative forskelle ikke vil blive beregnet.

For uddybning af evidensens kvalitet se afsnit 5.1.3 og bilag 3.

Samlet overlevelse (kritisk)

|   | Prædefineret mindste kliniske relevante forskel | Nivolumab vs. vinflunin   | Nivolumab vs. BSC                              |
|---|---|---|--|
| Absolutte forskelle<br>Median OS (mdr.) | 2 mdr.<br><br>eller                             | <b>8,6 [6,1;11,39]</b> vs.<br>6,9 [5,7;8,0] eller<br>8,4 <sup>1</sup>         | <b>8,6 [6,1;11,3]</b> vs.<br>4,6 [4,1;7,0]     |
| OS-rate ved 12 mdr.                     | 5 %   | <b>41 % [35;47 %]</b> vs.<br>27 % <sup>2</sup> eller<br>Ca. 33 % <sup>2</sup> | <b>41 % [35;47 %]</b> vs.<br>22 % <sup>2</sup> |
| Klinisk merværdi                        |   | Ikke dokumenterbar  | Ikke dokumenterbar                             |
| Evidensens kvalitet                     | Meget lav                                       |   |  |

1. Konfidensinterval for ITT-populationen er ikke rapporteret for vinflunin i dette studie, men estimeret er baseret på kun 35 patienter og derfor behæftet med stor usikkerhed [8].

2. Konfidensintervaller for OS-rate er ikke rapporteret [6,7].

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.

Resultater for median OS og OS-rate ved 12 mdr. for ITT-populationen fremgår af tabellen nedenfor.

|                     | Nivolumab [5]               | Vinflunin [8]         | Vinflunin [6,7] | BSC [6]       | Nivolumab vs. vinflunin | Nivolumab vs. BSC |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|-------------------------|-------------------|
| Median OS (mdr.)    | 8,6 [6,1;11,3] <sup>1</sup> | 8,4 <sup>2</sup>      | 6,9 [5,7;8,0]   | 4,6 [4,1;7,0] | 0,2 el. 1,7             | 4,0               |
| OS rate Ved 12 mdr. | 41 % [35;47 %]              | Ca. 33 % <sup>2</sup> | 27 %            | 22 %          | 14 %                    | 19 %              |

1. OS for nivolumab for ITT-populationen (n=270) ved median opfølgning på 11,5 mdr. [9, 12].

2. Konfidensinterval for effekttestimatet for vinflunin i ITT-analysen er ikke angivet i artiklen. OS-raten ved 12 mdr. for vinflunin er estimeret ved aflæsning på figur 2 i artiklen [8].

Forskellen i median OS mellem nivolumab og vinflunin er hhv. 0,2 og 1,7 mdr. afhængig af, om man sammenligner effekttestimatet af nivolumab [9,12] med effekttestimatet fra det ene [8] eller det andet studie af vinflunin [6,7].

Forskellen i effekttestimatet for median OS mellem nivolumab og vinflunin er således mindre end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr.

Den absolutte forskel mellem nivolumab [5] og BSC [6] er 4 mdr. og antyder dermed, at der er en klinisk relevant forskel.

Forskellen i OS-raten ved 12 mdr. synes klinisk relevant for nivolumab ift. både vinflunin [8] og BSC [6], idet den i begge tilfælde overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %. Yderligere statistisk samstilling af data er ikke mulig, da der ikke er angivet konfidensintervaller.

Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af nivolumab på overlevelsesraten efter 12 mdr. indikerer en klinisk merværdi ift. vinflunin og BSC men da der er tale om en narrativ sammenligning kan denne ikke kategoriseres med en kvantificeret merværdi (ikke dokumenterbar klinisk merværdi).

#### OS ift. PD-L1 status

Effekten af nivolumab er opgjort for hhv. patienter med PD-L1 status  $< 1\%$  eller  $\geq 1\%$ , samt PD-L1 status  $< 5\%$  og  $\geq 5\%$ . Det er ikke muligt at lave en statistisk samstilling af data, og tallene er behæftet med usikkerhed, da effekt i disse subgrupper var sekundære effektmål. Tallene viser en trend mod en større median OS for patienter som er PD-L1 positive, ift. patienter som er PD-L1-negative. En lignende trend ses for OS-raten opgjort ved 12 mdr. Generelt ses en effekt uanset PD-L1-status, men pga. studiets størrelse og design kan man ikke på det aktuelle datagrundlag konkludere noget om evt. selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1-status.

| PD-L1 status      | Median OS (mdr.) [95 % CI] [9] | OS-rate ved 12 mdr. [95 % CI] [9] |
|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| PD-L1 negative:   |                                |                                   |
| PD-L1 $< 1\%$     | 5,9 [4,4;8,1]                  | 34 % [26;42 %]                    |
| PD-L1 $< 5\%$     | 6,2 [4,9;8,7]                  | 37 % [30;44 %]                    |
| PD-L1 positive:   |                                |                                   |
| PD-L1 $\geq 1\%$  | 11,6 [9,1; NA]                 | 49 % [40;58 %]                    |
| PD-L1 $\geq 5\%$  | 12,9 [9,6; NR]                 | 50 % [38;61 %]                    |
| Hele populationen | 8,6 [6,1;11,3]                 | 41 % [35;47 %]                    |

NR: Not reached

NA: Not estimated

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

|                     | Prædefineret mindste kliniske relevante forskel | Nivolumab vs. vinflunin | Nivolumab vs. BSC |
|---------------------|---|-------------------------|-------------------|
| Absolutte forskelle | 5 %   | 18 vs. 49 %             | Ikke estimeret    |
| Klinisk merværdi    |   | Vigtig                  | Kan ikke vurderes |
| Evidensens kvalitet | Meget lav                                       |                         |                   |

Ved behandling med nivolumab oplevede 48 af de 270 patienter (**18 %**) en grad 3 eller 4 bivirkning [5].

Det samlede antal grad 3 eller 4 bivirkninger for vinflunin er ikke opgjort i det ældre studie, som ansøger referer til [6]. Den hyppigste grad 3 og 4 bivirkning i dette studie var neutropeni, som blev rapporteret hos 50 % af patienterne, som fik vinflunin, og hos 1 % af patienterne som fik BSC [6]. I det nyere studie af vinflunin [8] blev der observeret 17 forskellige grad 3 og 4 bivirkninger blandt de 35 patienter, hvorfor der maksimalt kunne være 49 % (17/35), som oplevede mindst én grad 3 eller 4 bivirkning af vinflunin i dette studie [8]. I EMAs assesment report for vinflunin [13] angives, på baggrund af poolede data fra ældre fase 2 og 3 studier, en frekvens af grad 3 eller 4 bivirkninger på **49 %**. Alt i alt betragtes 49 % derfor som det bedste estimat for det samlede antal grad 3 og 4 bivirkninger af vinflunin i studierne.

De hyppigst rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger samt grad 5 bivirkninger, fremgår af tabellen nedenfor.

| Grad 3 eller 4 bivirkninger | Nivolumab [5] | Vinflunin [8] | Vinflunin +BSC [6] | BSC [6] |
|-----------------------------|---------------|---------------|--------------------|---------|
| Neutropeni                  | < 1 %         | 11 %          | 50 %               | 1 %     |
| Træthed/slaphed             | 2 %           | 14 %          | 19 %               | 18 %    |
| Anæmi                       | 1 %           | 0 %           | 19 %               | 8 %     |
| Forstoppelse                | < 2 %*        | 9 %           | 16 %               | 1 %     |
| <b>Grad 5 bivirkninger</b>  |               |               |                    |         |
| Relateret til behandling    | 1 %           | 3 % #         | < 1 %              | 0 %     |
| Andre årsager               | 4 %           | -             | 4 %                | < 1 %   |

\*For nivolumab er gastrointestinale bivirkninger angivet samlet til 2 %.

# Fremgår ikke, om denne ene rapporterede grad 5 bivirkning var relateret til behandlingen eller ej.

For nivolumab var de hyppigste grad 3 eller 4 bivirkninger træthed (2 %) og diarré (2 %). Øvrige bivirkninger forekom hos 0-1 % af patienterne [5].

For vinflunin var de hyppigste grad 3 eller 4 bivirkninger neutropeni, træthed/slaphed, anæmi og forstoppelse [6,8]. Frekvensen i det studie fra 2017 er væsentlig lavere end i studiet fra 2009, men tallet er behæftet med stor usikkerhed, da der kun indgik 35 patienter i vinflunin-armen. Anæmi blev således slet ikke rapporteret i det nyeste studie [8]. I studiet fra 2009 forekom træthed/slaphed stort set lige hyppigt ved vinflunin og BSC [6]. Der synes ikke at være forskel i grad 5 bivirkninger.

Forskellen i det samlede antal grad 3 eller 4 bivirkninger for BSC kan ikke estimeres, men umiddelbart synes forskellen mellem nivolumab og BSC at være lille. Den højere forekomst af træthed/slaphed i studiet af Bellmunt fra 2009 [6] kan muligvis hænge sammen med en dårligere PS ved baseline [6] sammenlignet med de nyere studier [5,8].

Den samlede forekomst af grad 3 eller 4 bivirkninger af vinflunin ift. nivolumab (ca. 31 % forskel) overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 % til fordel for nivolumab. Trods manglende mulighed for at lave en statistisk sammenstilling af data, vurderer fagudvalget at den numeriske forskel i estimaterne for grad 3 og 4 bivirkninger er af en størrelse, som indikerer en vigtig klinisk merværdi for nivolumab ift. vinflunin. Den absolutte forskel indikerer en stor klinisk merværdi, men fagudvalget har valgt at nedjustere kategorien til vigtig pga. manglende mulighed for statistisk at sammenstille data.

#### Objektiv responsrate (vigtig)

|                         | Prædefineret mindste kliniske relevante forskel | Nivolumab vs. Vinflunin                           | Nivolumab vs. BSC |
|-------------------------|---|---|-------------------|
| Absolutte forskelle ORR | 10 %  | 20 % vs. 9 % <sup>1</sup> eller 30 % <sup>2</sup> | 20 % vs. 0 %      |
| Klinisk merværdi        |   | Ikke dokumenterbar                                | Lille             |
| Evidensens kvalitet     | Meget lav                                       |   |                   |

1. Bellmunt et al. 2009 [6].

2. Bellmunt 2017 [8].

ORR ved behandling med nivolumab var 20 % i både den primære og den forlængede analyse [5, 12]. Til sammenligning var ORR ca. 9 % for vinflunin og 0 % for BSC i studiet fra 2009 [6]. I studiet af vinflunin fra 2017 [8] blev der rapporteret en ORR på 30 % [12;54 %] blandt de 35 patienter (partielt respons 30 % og komplet respons 0 %).

Antal patienter, som opnåede komplet respons i den primære analyse, var hhv. 2 % for nivolumab [5] vs. 0 % for vinflunin og BSC [6,8].

Fagudvalget finder, at forskellen i ORR mellem nivolumab og vinflunin (- 10 % el. 11 %) ikke med sikkerhed overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %.

For ORR finder fagudvalget, at forskellen mellem nivolumab og BSC på 20 % overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %.

#### ORR ift. PD-L1 status

ORR viser en trend imod større ORR for PD-L1 positive vs. PD-L1 negative patienter. Effekten er numerisk lidt mere tydelig ved en PD-L1 ekspression på 5 % fremfor 1 % [6]. Det er ikke muligt at udføre en statistisk samstilling af data [6]. Pga. studiets størrelse og design kan man ikke konkludere noget om evt. selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1-status.

| PD-L1 status             | ORR ved forskellig PD-L1 status [95%CI] |
|--------------------------|---|
| <b>PD-L1 negative</b>    |   |
| PD-L1 < 1 %:             | 16 % [11;23 %]                          |
| PD-L1 < 5 %:             | 16 % [11;22 %]                          |
| <b>PD-L1 positive</b>    |   |
| PD-L1 ≥ 1 %:             | 24 % [17;32 %]                          |
| PD-L1 ≥ 5 %:             | 28 % [19;40 %]                          |
| <b>Hele populationen</b> | 20 % [15;25 %]                          |

#### Responsvarighed (vigtig)

|                            | Prædefineret mindste kliniske relevante forskel | Nivolumab vs. vinflunin  | Nivolumab vs. BSC |
|----------------------------|---|--|-------------------|
| <b>Absolutte forskelle</b> | 2 mdr.  | <b>10,4 mdr. [1,9;12,0] vs. 7,4 mdr. [4,5;17,0]<sup>1*</sup></b> | Ikke relevant     |
| <b>Klinisk merværdi</b>    |   | Ikke dokumenterbar   | Kan ikke vurderes |
| <b>Evidensens kvalitet</b> | Meget lav                                       |  |                   |

1. Resultat for vinflunin er kun angivet i Bellmunt et al. 2009 [6].

Data fra den primære analyse af nivolumab er, pga. den korte opfølgningstid, ikke modne til at foretage en estimering af responsvarighed. Estimatet foretages derfor ud fra den forlængede analyse, hvor opfølgningstiden er 11,5 mdr. [12], og den mediane responsvarighed er **10,4 mdr.** [1,9;12,0]. Den mediane responsvarighed for vinflunin er **7,4 mdr.** [4,5;17,0]. Forskellen (3 mdr.) betragtes som usikker, da

konfidensintervallerne er brede, og estimerne således er usikre. Fagudvalget kan derfor ikke udtale sig, om forskellen overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr. Det er ikke meningsfyldt at vurdere responsvarighed for BSC, og fagudvalget kan dermed ikke vurdere den kliniske merværdi for effektmålet i denne gruppe. Der rapporteres ikke data for responsvarighed i vinfluninstudiet fra 2017 [8].

Fagudvalget vurderer, at den kliniske merværdi iht. responsvarighed er ikkedokumenterbar for nivolumab sammenlignet med vinflunin og BSC.

#### Responsvarighed ift. PD-L1 status

Trods den forlængede opfølgningstid blev den mediane responsvarighed for PD-L1-positive patienter ikke nået, og det er derfor ikke muligt at vurdere den mulige forskel i responsvarighed ift. PD-L1 status for dette effektmål.

#### *Progressionsfri overlevelse (vigtig)*

|                            | <b>Prædefineret mindste kliniske relevante forskel</b> | <b>Nivolumab vs. vinflunin</b>                   | <b>Nivolumab vs. BSC</b>               |
|----------------------------|--|--|--|
| <u>Absolutte forskelle</u> |  |  |  |
| Median PFS                 | 2 måneder eller  | <b>2,0 [1,9;2,6] vs. 3,0 [2,1;4,0] eller 2,9</b> | <b>2,0 [1,9;2,6] vs. 1,5 [1,4;2,3]</b> |
| PFS-rate 6 mdr.            | ARR 5 %  | Ikke angivet                                     | Ikke angivet                           |
| Klinisk merværdi           |  | Ingen  | Ingen                                  |
| Evidensens kvalitet        | Meget lav  |  |  |

Den mediane PFS ved behandling med nivolumab var 2,0 mdr. [1,9;2,6] i både den primære og den forlængede analyse [5, 12]. Til sammenligning var PFS for vinflunin 3,0 mdr. [2,1;4,0] og for BSC 1,5 mdr. [1,4-2,3] [6], hvilket for vinflunin stemmer overens med PFS (2,9 mdr.) rapporteret i studiet fra 2017 [8]. PFS rate ved 6 måneder er opgivet for nivolumab, men ikke for vinflunin og BSC. Derfor tillægger fagudvalget ikke PFS-raten vægt i vurderingen effektmålet.

Fagudvalget vurderer, at der for PFS (baseret på median PFS) ikke er "klinisk merværdi" for nivolumab sammenlignet med vinflunin eller BSC.

#### PFS ift. PD-L1 status

Effektestimerne for PFS viser en trend imod bedre PFS hos PD-L1 positive patienter ift. PD-L1 negative. En nærmere statistisk sammenhæng er det dog ikke muligt at vurdere i dette studie.

| <b>PD-L1 status</b>   | <b>Median PFS [95% CI]</b> | <b>PFS-rate ved 6 mdr. [95% CI]</b> |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| <b>PD-L1 negative</b> |                            |                                     |
| PD-L1 < 1 %:          | 1,9 [1,8;2,0]              | 22 % [16;29 %]                      |
| PD-L1 ≥ 5 %:          | 2,0 [1,9;2,4]              | Ikke angivet                        |
| <b>PD-L1 positive</b> |                            |                                     |
| PD-L1 ≥ 1 %:          | 3,6 [1,9;3,7]              | 31 % [23;39 %]                      |
| PD-L1 ≥ 5 %:          | 3,7 [1,9;5,7]              | Ikke angivet                        |
| Hele populationen     | 2,1 [1,9;2,8]              | 26 % [21;32 %]                      |



### Livskvalitet (vigtig)

|                               | Prædefineret mindste kliniske relevante forskel | Nivolumab vs. vinflunin | Nivolumab vs. BSC  |
|-------------------------------|---|-------------------------|--------------------|
| Livskvalitet (EORCT-QLQ C-30) | 5 point   | Kan ikke estimeres      | Kan ikke estimeres |
| Klinisk merværdi              |   | Kan ikke vurderes       | Kan ikke vurderes  |
| Evidensens kvalitet           | Meget lav                                       |                         |                    |

For nivolumab var den gennemsnitlige ændring i livskvalitet ift. baseline 3,2 point ved 9 ugers opfølgning [5]. Ved 41 ugers opfølgning rapporteres en positiv ændring af livskvalitet på 6,5 point i forhold til baseline, der er dog kun data på en lille andel af patientpopulation på dette tidspunkt (n=23) [12].

For vinflunin fremgår det, at behandlingen ikke forringede livskvaliteten signifikant sammenlignet med BSC efter 18 uger. Tal for de absolutte ændringer er ikke rapporteret, og overordnet kan en eventuel forskel i livskvalitet ikke estimeres. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi for livskvalitet.

#### 5.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for effekten af nivolumab er samlet set vurderet som værende **meget lav**.

Der er tale om data fra et observationelt studie af nivolumab, [5] som indirekte sammenlignes med data for komparator fra et ældre RCT fra 2009 [6], hvilket suppleres med opfølgingsdata [7] samt et nyere RCT af vinflunin med få patienter [8]. Iht. GRADE-retningslinjerne er evidenskvaliteten nedgraderet 1-2 niveauer for hver af GRADE-kriterierne: "indirekthed, upræcist estimat og inkonsistens". Herudover er der for det patientrapporterede effektmål livskvalitet nedgraderet yderligere ét niveau pga. risiko for bias som følge af, at livskvalitetsdata i de inkluderede studier ikke er blinde.

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 konfounding kan have reduceret effekten". Fagudvalget finder, at forskellen i bivirkningsestimatet mellem nivolumab og vinflunin 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 [16]. Da evidenskvaliteten allerede er nedgraderet for flere af ovennævnte forhold, er den samlede evidenskvalitet i alle tilfælde **meget lav**.

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

Fagudvalget har vægtet samlet overlevelse og alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger som de kritiske effektmål. Det er derfor primært resultaterne for disse to effektmål, som fører frem til vurderingen af den kliniske merværdi.

Den samlede overlevelse er opgjort som hhv. den mediane overlevelse samt overlevelseshraten efter 12 mdr. Den absolutte forskel i den estimerede overlevelse efter 12 mdr. er hhv. 14 % mellem nivolumab og vinflunin og 19 % mellem nivolumab og BSC. Dette overstiger den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel på 5 %, men det aktuelle datagrundlag giver ikke anledning til en kvantificering af klinisk merværdi.

Fagudvalget finder derfor, at den estimerede forskel i overlevelseshrate indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi, da estimaterne betragtes som usikre.

Den estimerede mediane overlevelse for nivolumab ift. vinflunin overstiger ikke fagudvalgets definerede mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr. Dette er dog opfyldt for nivolumab sammenlignet med BSC, hvilket indikerer, at patienter, der ikke er kandidater til vinflunin, kan opnå en klinisk relevant effekt af nivolumab.

Samlet set finder fagudvalget, at effekten af nivolumab på overlevelse indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi.

Fagudvalget vurderer, at nivolumab har markant færre alvorlige (grad 3 og 4) bivirkninger end vinflunin. Den absolutte forskel er estimeret til 31 %, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %. Den lavere bivirkningsfrekvens vil i praksis betyde, at de patienter, som ikke tåler vinflunin, i udgangspunktet kan behandles med nivolumab. Der er, som tidligere nævnt, ikke foretaget RCT med direkte sammenligning mellem nivolumab og vinflunin, hvilket sammen med en række andre forhold (jf. afsnit 5.1.3) medfører, at evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet. Fagudvalget finder at den estimerede forskel i bivirkningsfrekvens er af en størrelse der, trods usikkerhed på effektmålene, samlet set bør medføre, at nivolumab har en "lille klinisk merværdi" ift. vinflunin.

For de øvrige effektmål, som fagudvalget har vægtet som vigtige (ORR, responsvarighed, PFS og livskvalitet), som dermed vægter mindre i den samlede vurdering, finder fagudvalget, at resultaterne enten indikerer ingen eller ikkedokumenterbar klinisk merværdi. Mht. livskvalitet har fagudvalget fundet det vigtigt, at resultaterne ikke indikerer forringet livskvalitet. Resultaterne for de øvrige effektmål får derfor en mindre betydning for kategoriseringen af den kliniske merværdi.

#### Vurdering ift. PD-L1 status

De opgjorte resultater for patienter med hhv. negativ eller positiv PD-L1 ekspresion er baseret på en subgruppeanalyse af det aktuelle fase 2 studie af nivolumab [5]. Der var for alle effektmål en trend mod en større effekt i patientgruppen med positiv PD-L1 ekspresion, men studiet var ikke designet til at detektere statistisk signifikante forskelle mellem subgrupperne. Fagudvalget bemærker, at effekten på det kritiske effektmål, overlevelseshrate efter 12 mdr. hos PD-L1-negative patienter, er 34 % [26;42 %].

Fagudvalget vurderer derfor, at resultaterne for de kritiske effektmål: samlet overlevelse og alvorlige bivirkninger indikerer, at nivolumab også har en vigtig klinisk merværdi hos PD-L1 negative patienter.

### Samlet oversigt over effektmål med effekt af nivolumab opgjort efter patienternes PD-L1-status

|   | PD-L1-negative<br>< 1 % | PD-L1-negative<br>< 5 % | PD-L1-positive<br>≥ 1 % | PD-L1-positive<br>≥ 5 % | Samlet<br>population |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Overlevelse (OS)                            |                         |                         |                         |                         |                      |
| - Median OS<br>mdr.                         | 5,9 [4,4;8,1]           | 6,2 [4,9;8,7]           | 11,6 [9,1; NA]          | 12,9 [9,6; NR]          | 8,6 [6,1;11,3]       |
| - OS-rate<br>efter 12 mdr.                  | 34 % [26;42 %]          | 37 % [30;44 %]          | 49 % [40;58 %]          | 50 % [38;61 %]          | 41 % [35;47 %]       |
| Objektiv respons                            |                         |                         |                         |                         |                      |
| - Objektiv<br>responsrate                   | 16 % [11;23 %]          | 16 % [11;22 %]          | 24 % [17;32 %]          | 28 % [19;40 %]          | 20 % [15;25 %]       |
| -Komplet<br>respons                         | 1 %                     | 1 %                     | 4 %                     | 5 %                     | 2 %                  |
| -Partielt<br>respons                        | 15 %                    | 15 %                    | 20 %                    | 24 %                    | 17 %                 |
| Respons-<br>varighed<br>mdr.                | 10,4 [3,7;12,0 +]       | 7,6 [7,4; NA]           | NR                      | NR                      | 2 [1,9;2,6]          |
| Progressions-<br>fri over-<br>levelse (PFS) | 22 % [16;29 %]          | Ikke angivet            | 31 % [23;39 %]          | Ikke angivet            | 26 % [21;32 %]       |
| Median PFS,<br>mdr.                         | 1,9 [1,8;2,0]           | 2,0 [1,9;2,4]           | 3,6 [1,9;3,7]           | 3,7 [1,9;5,7]           | 2,1 [1,9;2,8]        |

NR: Not reached

NA: Not estimated

Fagudvalget vurderer, at behandling med nivolumab hos patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi giver en:

**Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1.

Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

Fagudvalget vurderer, at man ikke kan udelukke sammenhæng mellem effekt og PD-L1 status. Det er på det nuværende datagrundlag dog ikke muligt at anbefale brug af PD-L1 status som grundlag for valg af behandling.

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

Medicinerådet vurderer, at behandling med nivolumab hos patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1.
- Evidensens kvalitet vurderes at være **meget lav**.

## 8 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 UC, når Medicinrådet har afsluttet de igangværende vurderinger af nye lægemidler til UC. Behandlingsvejledningen udarbejdes med mulighed for opdatering, når og såfremt der modtages ansøgninger på flere nye lægemidler.

## 9 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekræft. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekræft/>. Opdateret: Juni 2014.
2. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) Kliniske retningslinjer for uroteliale tumorer i øvre urinveje. <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>. Opdateret juni 2017.
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: December 2016.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: Juli 2016.
5. Sharma, Padmanee, Retz, Margitta, Siefker-Radtke, Arlene et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:312-22.
6. Bellmunt, Joaquim, Théodore, Christine, Demkov, Tomasz 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* 2009; 27: 4454-61.
7. Bellmunt, J, Fougerey, R, Rosenberg, JE, Von der Maase, H, Schutz, FA, Salhi et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1466-72.
8. Bellmunt J, Kerst JM, Vasquez F, Morales-Barrera R 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.* 2017; 28:1517-22.
9. EMA (2017). European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. Tilgængelig fra:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Assessment Report - Variation/human/003985/WC500231654.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf)

10. Sharma, Padmanee, Callahan, Margaret K, Bono, Petri, Kim et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet oncol.* 2017; 17: 1590-98.
11. Holmsten K, Dohn L, Jensen NV, Shah CH, Jäderling F, Pappot H, et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol let.* 2016; 12: 1293-300.
12. Opdivo (July 2017), Summary of Product Characteristics (SmPC). Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR Product Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)
13. EMA (2009). European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for Javlor. Document Ref. EMEA/CHMP/370293/2009 JEPARd. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR Public assessment report/human/000983/WC500039919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf)
14. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355: i4919.
15. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J. et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 10. [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).
16. GRADE handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Tilgængelig fra: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.gwd531rylwaj>

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

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

| <i>Navn</i>              | <i>Udpeget af</i>   |
|--------------------------|---|
| Jørgen Bjerggaard Jensen | Lægevidenskabelige selskaber (LVS)                              |
| Andreas Carus            | Region Nordjylland og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) |
| Peter Bue                | Region Midtjylland  |
| <i>Har ikke udpeget</i>  | Region Syddanmark   |
| Lisa Sengeløv            | Region Hovedstaden  |
| Nessn Htun Majeed Azawi  | Region Sjælland   |
| Kirstine Moll Harboe     | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)                    |
| Michael Green Lauridsen  | Dansk selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)                   |
| 2 patienter              | Danske patienter  |

### Medicinrådets sekretariat

|  |  |
|--|--|
| <i>Projekt- og metodeansvarlig</i><br>Anne Sofie Gram<br>Mail: <a href="mailto:asg@medicinraadet.dk">asg@medicinraadet.dk</a><br>Tlf.: 21 34 34 42<br><br>Dorte Glintborg<br>Mail: <a href="mailto:dgl@medicinraadet.dk">dgl@medicinraadet.dk</a><br>Tlf.: 20 85 73 49 | Medicinrådet<br>Dampfærgevej 27-29<br>2100 København Ø   |
| <i>Fagudvalgs koordinator</i><br>Ilse Linde<br>Mail: <a href="mailto:ili@medicinraadet.dk">ili@medicinraadet.dk</a><br>Tlf.: 21 34 24 90   |  |
| <i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i>  | Anne Sofie Gram, Dorte Glintborg, Ilse Linde, Ole Nørgaard, Jan Odgaard-Jensen, Kirsten Holdt Henningsen |

## Bilag 2 - Medicinrådets litteratursøgning for vinflunin

Følgende litteratursøgninger er udført af Medicinrådet:

### **PubMed (søgt den 22. august 2017)**

- #1 vinflunine[nm]
- #2 vinflunine\*[tiab]
- #3 javlor\*[tiab]
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 "Urologic Neoplasms"[mh]
- #6 "Carcinoma, Transitional Cell"[mh]
- #7 "Urinary Bladder"[mh]
- #8 Ureter[mh]
- #9 bladder\*[tiab]
- #10 ureter\*[tiab]
- #11 urothelial\*[tiab]
- #12 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
- #13 #4 AND #12

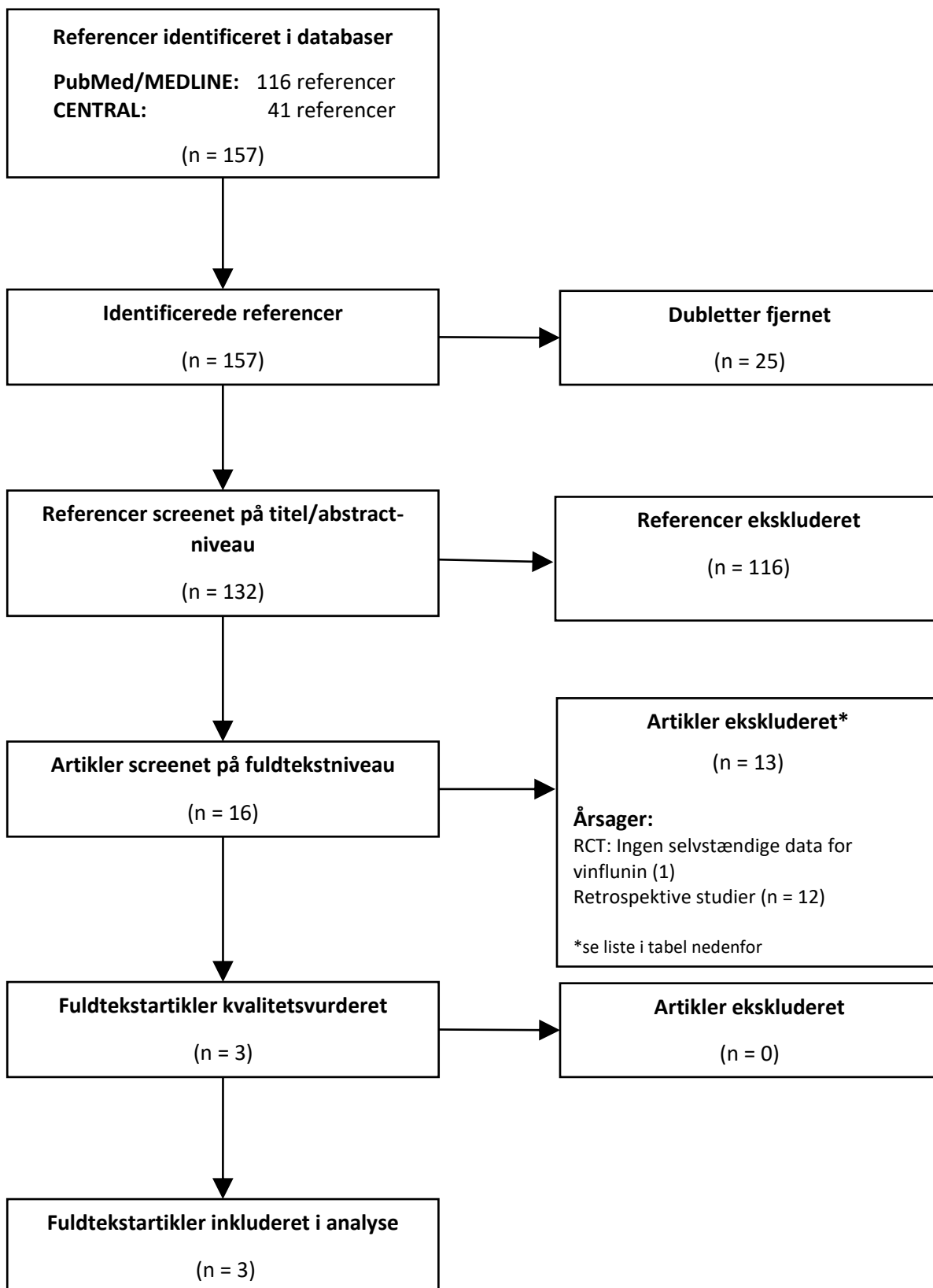
**Resultat: 116 referencer**

### **CENTRAL (søgt den 22. august 2017)**

- #1 (vinflunine\* or javlor\*):ti,ab,kw
- #2 [mh "Urologic Neoplasms"]
- #3 [mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
- #4 [mh "Urinary Bladder"]
- #5 [mh Ureter]
- #6 (bladder\* or ureter\* or urothelial\*):ti,ab,kw
- #7 {or #2-#6}
- #8 #1 and #7

**Resultat: 41 referencer**

Flowdiagram for litteraturudvælgelse samt begrundelser for ekskluderede artikler





| <b>Forfatter</b>           | <b>Årstal</b> | <b>Titel</b>  | <b>Årsag til eksklusion af artikel</b>                |
|----------------------------|---------------|---|---|
| Bellmunt et al.            | 2017          | Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma  | <i>Ingen selvstændige data angivet for vinflunin.</i> |
| Hussain, S.A. et al        | 2017          | VICTOR: Vinflunine in advanced metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium: A retrospective analysis of the use of vinflunine in multi-centre real life setting as second line chemotherapy through Free of Charge Programme for patients in the UK and Ireland. Int J Oncol 50(3): 768-772. | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Passalacqua, R., et al.    | 2017          | Real-life clinical practice results with vinflunine in patients with relapsed platinum-treated metastatic urothelial carcinoma: an Italian multicenter study (MOVIE-GOIRC 01-2014). BMC Cancer 17(1): 493   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Facchini, G., et al.       | 2016          | From Clinical Trials to the Front Line: Vinflunine for Treatment of Urothelial Cell Carcinoma at the National Cancer Institute of Naples. Front Pharmacol 7: 110.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Holmsten, K.               | 2016          | Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. Oncol Lett 12(2): 1293-1300.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Medioni, J., et al.        | 2016          | Efficacy and safety of Vinflunine for advanced or metastatic urothelial carcinoma in routine practice based on the French multi-centre CURVE study. BMC Cancer 16: 217  | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Pistamaltzian, N., et al.  | 2016          | Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group Anticancer Drugs 27(1): 48-53.  | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Guglieri-Lopez, B., et al. | 2015          | Effectiveness, toxicity, and economic evaluation of vinflunine for the treatment of patients with transitional cell carcinoma in the Spanish outpatient setting. Anticancer Drugs 26(8): 860-865.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Moriceau, G., et al.       | 2015          | Real-World Vinflunine Outcomes in Bladder Cancer in a Single-Institution Study: Moving Beyond Clinical Trials. Clin Genitourin Cancer 13(6): 588-592.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Retz, M., et al.           | 2015          | Vinflunine in routine clinical practice for the treatment of advanced or metastatic urothelial cell carcinoma - data from a prospective, multicenter experience. BMC Cancer 15: 455.  | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Castellano, D., et al.     | 2014          | Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer 14: 779  | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Hegele, A., et al.         | 2014          | Monotherapy with intravenous vinflunine in patients with advanced or metastatic urothelial cancer after failure of a platinum-containing regimen: a retrospective analysis of German routine data. Urol Int 92(2): 174-179.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |
| Palacka, P., et al.        | 2014          | The first Slovak experience with second-line vinflunine in advanced urothelial carcinomas. Klin Onkol 27(6): 429-433.   | <i>Retrospektivt studie</i>                           |

## Bilag 3 - GRADE evidensprofiler

### Cochrane Risk of Bias

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

#### **Nivolumab for patients with UC**

**Risk of bias** is evaluated as **low, moderate, serious, critical or no information** within each of the domains listed below.

| Bias  | Risk of bias      | Elaboration   |
|---|-------------------|---|
| Confounding                                     | • <b>Low</b>      | There are no relevant confounders <sup>1,2</sup> .  |
| Selection of participants into the study        | • <b>Low</b>      | 386 patients were offered treatment, of which 270 participants were included <sup>2</sup> . The selection ratio does not deviate from Danish clinical practice.               |
| Classification of interventions                 | • <b>Low</b>      | The intervention is clearly described <sup>2</sup>  |
| Deviations from intended interventions          | • <b>Low</b>      | Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design and the study protocol <sup>1,2</sup> .                                |
| Missing data                                    | • <b>Low</b>      | More than 95 % of the study population is included in the primary analysis and all participants were included in the safety analysis <sup>1,3</sup> .                         |
| <b>Measured outcomes</b>                        |                   |   |
| Blinded endpoints (disease progression and ORR) | • <b>Low</b>      | Disease progression and ORR were evaluated by an independent blinded review committee. Results for PD-L1 were blinded for patients and the BMS research team <sup>1,2</sup> . |
| Patient reported outcomes (QOL)                 | • <b>Moderate</b> | QOL was a non-blinded patient reported outcome.   |
| Adverse events                                  | • <b>Low</b>      | Adverse events were a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered to be low.  |
| Selection of reported results                   | • <b>Low</b>      | The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements <sup>1,2</sup> .   |
| <b>Overall bias</b>                             | • <b>Low</b>      | The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is moderate. However, the risk of bias for all other outcomes is considered low.                                      |

<sup>1</sup> Sharma et al. 2017. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet. 2017. <sup>2</sup> Study protocol: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02387996>. <sup>3</sup> Nivolumab: European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. <sup>3</sup> Ansøgning fra BMS.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

**Vinflunin+ BSC or BSC 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 | • <b>Low</b>  | There is a lack of information on allocation concealment. Randomization was performed by the Biometric department of IRPF [13].  |
| Deviations from intended interventions | • <b>Low</b>  | Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is also reported per CONSORT <sup>1</sup> (figur 1), <sup>3</sup> . |
| Missing data outcomes                  | • <b>Low</b>  | ITT analysis were performed for the primary endpoint <sup>1</sup> . All treated patients (n=248) were included in safety analyses.   |
| <b>Measurement of the outcome</b>      |               |  |
| Hard endpoints (OS)                    | • <b>Low</b>  | OS was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.   |
| Blinded endpoints (PFS, ORR)           | • <b>Low</b>  | PFS and ORR was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.  |
| Patient reported outcomes (QOL)        | • <b>High</b> | QOL was a non-blinded patient reported outcome.  |
| Adverse events                         | • <b>Low</b>  | AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.  |
| Selection of the reported results      | • <b>Low</b>  | The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements <sup>1,2</sup>  |
| <b>Overall bias</b>                    | • <b>Low</b>  | The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered low.   |

<sup>1</sup>Bellmunt et al. 2009. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after platinum containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009. <sup>2</sup>Study protocol: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00315237?term=vinflunine&cond=advanced+transitional+cell+carcinoma&rank=4>

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

**Vinflunin or cabazitaxel for patients with LIM-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>Some concerns</li> </ul> | Stratified randomization. Patients (n=70) were randomized 1:1 to vinflunine or cabazitaxel, but allocation concealment is unclear.  |
| 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 study design or study protocol. Discontinuation or exclusion is reported with reasons and disease progression was most frequently reported <sup>1,2</sup> . |
| Missing data outcomes                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>           | Efficacy results are presented as safety and ITT analysis. All patients were included in ITT and safety analysis.   |
| <b>Measurement of the outcome</b>      |   |   |
| Blinded endpoints (ORR, PFS)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>           | ORR and PFS was evaluated by an independent review committee. Patients are not blinded (open-label trial).  |
| Adverse events                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>           | Treatment related adverse event were patient reported outcomes.   |
| Selection of the reported results      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Low</li> </ul>           | The predefined primary and secondary outcomes of the study protocol are aligned with the reported outcome measurements <sup>1,2</sup> .   |
| Overall bias                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Some concerns</li> </ul> | The risk of bias is of some concern due to unclarity related to allocation concealment, which may favor cabazitaxel (the sponsors treatment).   |

<sup>1</sup>Bellmunt 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. 2017. <sup>2</sup> Study protocol:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01830231?term=vinflunine&cond=advanced+transitional+cell+carcinoma&rank=1>

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

**Question:** Nivolumab compared to vinflunine for UC

| Quality assessment            |                       |              |                             |                             |                             |                      | Impact   | Quality          | Importance |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|--|------------------|------------|
| No of studies                 | Study design          | Risk of bias | Inconsistency               | Indirectness                | Imprecision                 | Other considerations |  |                  |            |
| Overall survival (OS)         |                       |              |                             |                             |                             |                      |  |                  |            |
| 3                             | observational studies | not serious  | very serious <sup>a,b</sup> | very serious <sup>c,d</sup> | very serious <sup>e,f</sup> | none                 | The difference in median OS between nivolumab (1 study) and vinflunine (2 studies) does not exceed the minimal clinically relevant difference of 2 months. The difference in OS-rate at 12 months (14 %) between nivolumab (1 study) and vinflunine (1 study) seems clinically relevant as it exceeds the minimal clinically relevant difference of 5 % but the estimate is considered very uncertain. | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Adverse events - grade 3 or 4 |                       |              |                             |                             |                             |                      |  |                  |            |
| 3                             | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup>        | serious <sup>d</sup>        | serious <sup>e</sup>        | none                 | The mean difference (31 %) between nivolumab (1 study) and vinflunine (1 study) seems of clinical relevance (exceeds 5 %), but the estimate is considered uncertain. The estimate for vinflunine is supported by safety information from EMA's assessment report.  | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Objective response rate (ORR) |                       |              |                             |                             |                             |                      |  |                  |            |

|                                 |                       |                      |                             |                             |                             |      |   |                  |           |
|---------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------|---|------------------|-----------|
| 3                               | observational studies | not serious          | very serious <sup>a,b</sup> | very serious <sup>c,d</sup> | very serious <sup>e,f</sup> | none | Compared to an older phase 3 study of vinflunine the difference (11 %) between nivolumab and vinflunine favours nivolumab but barely exceeds the minimal clinically relevant difference of 10 %.<br>Compared to a new but smaller study of vinflunine there was a 10 % difference in favour of vinflunine. The conflicting evidence emphasize the uncertainty of the estimate and it does not seem to be clinically relevant. | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Duration of response (DoR)      |                       |                      |                             |                             |                             |      |   |                  |           |
| 2                               | observational studies | not serious          | serious <sup>a</sup>        | very serious <sup>c,d</sup> | serious <sup>e</sup>        | none | The difference between nivolumab and vinflunine (3 months) might be of clinical relevance as it exceeds the minimal clinically relevant difference of 2 months but the estimate is considered very uncertain.   | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Progression-free survival (PFS) |                       |                      |                             |                             |                             |      |   |                  |           |
| 3                               | observational studies | not serious          | serious <sup>a</sup>        | serious <sup>d</sup>        | serious <sup>e</sup>        | none | The difference in median PFS (-1 month) between nivolumab (1 study) and vinflunine (2 studies) did not exceed the minimal clinically relevant difference (2 months) but the observed effect tends to favour of vinflunine.  | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Quality of life (EORTC OLQ C30) |                       |                      |                             |                             |                             |      |   |                  |           |
| 2                               | observational studies | serious <sup>g</sup> | serious <sup>g</sup>        | very serious <sup>c,d</sup> | serious <sup>e</sup>        | none | Not estimable.  | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |

CI: Confidence interval

*Explanations*

- a. Only one study for nivolumab. Uncertain if further studies will change the estimate of efficacy for nivolumab
- b. Some difference between results for the vinflunine-arm in two studies.
- c. Big differences in baseline-characteristics between studies eg. age and performance status.
- d. Due to indirect comparison between studies of nivolumab and vinflunine.
- e. As only one study is available for nivolumab it is unclear whether the total variation is reflected.
- f. Indirect comparisons of nivolumab with two different estimates for vinflunine.
- g. Patients were not blinded which may have influenced this patient reported outcome.

**Question:** Nivolumab compared to no intervention (BSC) for UC

| Quality assessment              |                       |              |                      |                             |                      |                      | Impact  | Quality          | Importance |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|---|------------------|------------|
| No of studies                   | Study design          | Risk of bias | Inconsistency        | Indirectness                | Imprecision          | Other considerations |   |                  |            |
| Overall survival (OS)           |                       |              |                      |                             |                      |                      |   |                  |            |
| 2                               | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup> | very serious <sub>b,c</sub> | serious <sup>d</sup> | none                 | The mean difference (4,4 months or OS rate, 19 %) seems of clinical relevance, as it exceeds the minimal clinically relevant difference (2 months or OS rate, 5 %), but the estimate is considered uncertain. | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Adverse events - grade 3 or 4   |                       |              |                      |                             |                      |                      |   |                  |            |
| 2                               | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup> | very serious <sub>b,c</sub> | serious <sup>d</sup> | none                 | The total grade 3 or 4 adverse events were 18 % in the nivolumab group, but not estimated for BSC.  | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Objective response rate (ORR)   |                       |              |                      |                             |                      |                      |   |                  |            |
| 2                               | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup> | very serious <sub>b,c</sub> | serious <sup>d</sup> | none                 | The mean difference (20 %) seems of clinical relevance as it exceeds the minimal clinically relevant difference (10 %), but the estimate is considered uncertain.   | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |
| Duration of response (DOR)      |                       |              |                      |                             |                      |                      |   |                  |            |
| 2                               | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup> | very serious <sub>b,c</sub> | serious <sup>d</sup> | none                 | Not estimable as none of the BSC patients obtained response. DOR for nivolumab was 10.4 months (1.9-12.0).  | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |
| Progression free survival (PFS) |                       |              |                      |                             |                      |                      |   |                  |            |
| 2                               | observational studies | not serious  | serious <sup>a</sup> | very serious <sub>b,c</sub> | serious <sup>d</sup> | none                 | For nivolumab vs. BSC, the difference in PFS was 0.5 months, which does not exceed the minimal clinically relevant difference of 2 months.  | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |



| Quality assessment   |                       |                      |                      |                             |                      |                      | Impact                               | Quality          | Importance |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|------------------|------------|
| Nº of studies        | Study design          | Risk of bias         | Inconsistency        | Indirectness                | Imprecision          | Other considerations |                                      |                  |            |
| Quality of life, QOL |                       |                      |                      |                             |                      |                      |                                      |                  |            |
| 2                    | observational studies | serious <sup>e</sup> | serious <sup>a</sup> | very serious <sup>b,c</sup> | serious <sup>d</sup> | none                 | The effect is not estimable for BSC. | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT  |

CI: Confidence interval

*Explanations*

- a. Only one study for nivolumab. Uncertain if further studies will change the estimat of efficacy for nivolumab
- b. Due to indirect comparisons between studies of nivolumab and BSC
- c. Big differences in baseline-characteristics between studies.
- d. As only one study is available for nivolumab it is unclear whether the total variation is reflected.
- e. Patients were not blinded which may have influenced this patient reported outcome

## Application for Commissioning of New Drugs as Standard Treatment

*Ansøgning om ibrugtagning af nye lægemidler som standardbehandling*

### Basic information *basisinformation*

| <b>Contact information</b><br><i>kontaktoplysninger</i> |  |
|---|--|
| Name  | <b>Lone Jakobsen Spiegelhauer</b>  |
| Title   | Market Access Manager  |
| Area of responsibility                                  | Economic/negotiation   |
| Phone   | +45 30 65 55 65  |
| Email   | <a href="mailto:lone.jakobsen@bms.com">lone.jakobsen@bms.com</a>               |
| Name  | <b>Christoffer Holmberg</b>  |
| Title   | Value & HTA Lead, Nordic   |
| Area of responsibility                                  | Economic   |
| Phone   | +46 (0)8 704 71 81   |
| Email   | <a href="mailto:christoffer.holmberg@bms.com">christoffer.holmberg@bms.com</a> |
| Name  |  |
| Title   |  |
| Area of responsibility                                  |  |
| Phone   |  |
| Email   |  |

| <b>Overview of the Technology</b><br><i>oversigt over lægemidlet</i>                                 |  |
|--|--|
| Generic name<br><i>generisk navn</i>   | Nivolumab                                    |
| Proprietary name<br><i>handelsnavn</i>   | Opdivo®                                      |
| Marketing authorisation holder in Denmark<br><i>indehaver af markedsførings-tilladelse i Danmark</i> | Bristol-Myers Squibb                         |
| Pharmacotherapeutic group<br><i>farmakoterapeutisk klasse</i>  | Antineoplastic agents, monoclonal antibodies |
| Active substance(s)  | Nivolumab                                    |

Please note that BMS considers all information in this document, including the communication form and collation of data, as business secrets and as such as strictly confidential and exempted from the right of access to documents.

|   |  |
|---|--|
| <i>aktivt stof</i>  |  |
| Pharmaceutical form(s)<br><i>lægemiddelform</i>   | Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) single-use vials.  |
| ATC code<br><i>ATC kode</i>   | L01XC17  |
| Mechanism of action<br><i>virkningsmekanisme</i>  | Nivolumab is a fully humanized IgG4 monoclonal antibody, which binds to the programmed death-1 (PD-1) receptor and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2. Nivolumab potentiates T-cell responses, including anti-tumour responses, through blockade of PD-1 binding to PD-L1 and PD-L2 ligands.  |
| Therapeutic indication<br><i>terapeutisk indikation</i>                                       | Opdivo® has received the European Commission's approval on the 2 <sup>nd</sup> of June 2017 for treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma (UC) in adults after failure of prior platinum-containing therapy  |
| Patient population(s)<br><i>patientpopulation(er)</i>   | The prevalence of urothelial carcinoma is approximately 18,000 in Denmark in 2014 (1). The incidence is around 1,600 per year (3) where around 4 % will be metastatic at diagnosis (3-4). Approximately 80-100 patients per year receive 2 <sup>nd</sup> line treatment after failure of prior platinum-containing therapy (2). 75 % of all patients are male (1), the average age is 69 years (5), and the average weight is 76.5 KG (6).<br><br><u>References:</u><br>1) NordCan statistics. 2) Protocol for the evaluation of the added clinical value of nivolumab for the treatment of urothelial carcinoma, The Danish Medicine Council, 2017. 3) von der Maase, Steven K. Ugeskri leager 2002;164(23). 4) DaBlaCa. Nationale Kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark, DaBlaCa opdateret juni 2017. 5) DaBlaCa-Data. Årsrapport 2016. 6) Personal communication from Ola Ekholm, co-author of Den nationale sundhedsprofil, 2013.   |
| Will dispensing be restricted to hospitals?<br><i>Bliver udlevering forbeholdt hospitaler</i> | The treatment will be given in hospitals for outpatients.  |
| Dosage regimen<br><i>dosering</i>   | The recommended dose is 3 mg/kg given as 60-minute intravenous infusions every 2 weeks as long as clinical benefit is observed or until it is no longer tolerated by the patient.<br><br>In CA209-275, the median number of nivolumab doses received was 7.0 (min-max, 1 - 30). The median duration of treatment was 3.25 months (95% CI, 2.33 - 3.48) (1).<br><u>Reference:</u><br>1) European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. Available at: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf</a> [accessed 23 July 2017]. |
| Combination therapy and/or co-medication  | Nivolumab is approved as monotherapy for this indication.  |

Please note that BMS considers all information in this document, including the communication form and collation of data, as business secrets and as such as strictly confidential and exempted from the right of access to documents.

|   |   |
|---|---|
| <i>kombinationsbehandling<br/>og/eller co-medicinering</i>  |   |
| Packaging - types,<br>sizes/number of units and<br>concentrations<br><i>pakninger - typer,<br/>strørrelser/antal enheder og<br/>styrker</i> | 40.0 mg/4 mL or 100.0 mg/10 mL single-use vials |

# Application to the Medicine Council

## Narrative analysis for nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>) as monotherapy for treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy in Denmark

**Questions around this document may be posed to:**

Lone Jakobsen Spiegelhauer  
Market Access Manager  
Bristol-Myers Squibb AB  
Denmark

E-mail: [lone.jakobsen@bms.com](mailto:lone.jakobsen@bms.com)  
Phone: 30655565

Christoffer Holmberg  
Value & HTA Lead, Nordic  
Bristol-Myers Squibb AB  
Solna, Sweden

E-mail: [christoffer.holmberg@bms.com](mailto:christoffer.holmberg@bms.com)  
Phone: +46 (0)8 704 71 81

Please note that BMS considers all information in this document, including the communication form and collation of data, as business secrets and as such as strictly confidential and exempted from the right of access to documents.

# TABLE OF CONTENTS

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 Introduction to the available clinical evidence</b> ..... | <b>3</b>  |
| 1.1 Comparative effectiveness estimation.....                  | 4         |
| <b>2 Outcome measures</b> .....                                | <b>5</b>  |
| 2.1 Critical outcome measures .....                            | 5         |
| 2.1.1 Overall survival (OS).....                               | 5         |
| 2.1.2 Severe adverse events (SAEs or grade 3-4).....           | 6         |
| 2.2 Important outcome measures .....                           | 8         |
| 2.2.1 Objective response rate (ORR) .....                      | 8         |
| 2.2.2 Duration of response (DoR).....                          | 8         |
| 2.2.3 Progression-free survival (PFS) .....                    | 9         |
| 2.2.4 Quality of life (QoL).....                               | 10        |
| <b>3 Subgroups</b> .....                                       | <b>11</b> |
| 3.1 PD-L1 subgroups.....                                       | 11        |
| <b>4 Summary and concluding remarks</b> .....                  | <b>12</b> |
| Table 1 .....  | 13        |
| Table 2 .....  | 17        |
| References.....  | 19        |

# 1 Introduction to the available clinical evidence

In the protocol, the Medicine Council in Denmark has requested a narrative analysis of the added clinical value of nivolumab for the treatment of locally advanced unresectable metastatic urothelial carcinoma (UC) in adults after failure of prior platinum-containing therapy. The narrative analysis must compare nivolumab with vinflunine and best supportive care (BSC). Vinflunine is the current standard of care in Denmark for second line UC. However, due to the number and severeness of adverse events (AEs), not all platin refractory UC patients will undergo second line treatment but will only receive BSC.

For readability purpose, the abbreviation UC refers here to adult patients with locally advanced unresectable or metastatic UC, who experienced failure of prior platinum-containing therapy,

The clinical trial program of nivolumab in UC includes one pivotal single arm phase 2 clinical trial (CA209-275) and one phase 1/2 exploratory clinical trial (CA209-032).

The CA209-275 trial (and CA209-032) was initially not intended to be the basis for a European Medicines Agency (EMA) submission of nivolumab in UC. The intent to pursue registration in the European Union on the basis of study CA209-275 was only established following discussions with EMA and after demonstration of compelling data, which showed the potential for clinically relevant improvement in outcomes for previously treated UC, where a large unmet medical need remains. The single-arm study CA209-275 was a well conducted study, with robust statistical analysis, which demonstrated consistency across endpoints in a patient population reflecting clinical practice. The data replicated the clinically relevant effect observed in a smaller patient population studied in CA209-032.

In addition to the CA209-275 and CA209-032 studies, BMS has initiated plans to robustly establish the safety and efficacy of nivolumab and nivolumab in combination with ipilimumab in earlier lines of therapy for UC with large, randomized phase 3 studies: study CA209-274 (nivolumab monotherapy in adjuvant UC after radical surgical resection; NCT02632409) and study CA209-901 (nivolumab in combination with ipilimumab in previously untreated advanced UC; NCT03036098). Denmark is participating in CA209-032 (combination of nivolumab and ipilimumab for UC) and CA209-274.

On the 2nd of June 2017, UC became the sixth tumor type for which nivolumab has received an approval from the European Commission. The extensive phase 3 trial program for nivolumab has provided the basis for the currently approved indications in melanoma (CA209-066 [n=418], CA209-037 [n=405] and CA209-067 [n=945]), non-small cell lung cancer (NSCLC) (CA209-017 [n=272] and CA209-057 [n=582]), squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) (CA209-141 [n=361]), and renal cell carcinoma (RCC) (CA209-025 [n=821]). The indication for patients with classical Hodgkin lymphoma is based on the pooled results of a registrational phase 2 trial and a phase 1 study (CA209-205 cohort B [n=80] and CA209-039 [n=15]). (Opdivo® Summary of Product Characteristics [SmPC], July 2017).

---

## 1.1 Comparative effectiveness estimation

EMA's preference for an early assessment of nivolumab for treatment of UC was driven by the favorable and consistent results from the seven phase 3 trials for nivolumab supporting the current indications in other tumor types and the high unmet medical need in UC. This has led to the use of the currently available data, derived from one phase 2 and one phase 1/2 trial. Furthermore, nivolumab is not currently studied head-to-head with any comparator in a randomized control trial (RCT) in UC, which excluded the possibility of providing supportive data from another ongoing nivolumab trial. In regards to historical data, a systematic literature review of the available treatments for this specific patient population identified only single-arm clinical trials, observational studies and RCTs that were not connected by a common comparator. In addition, previously reported data on treatment for relapse in locally advanced and metastatic UC are highly variable with results being greatly dependent on patient selection.

The studies identified in the literature search as being relevant to present quantitative results in the narrative analysis (see full details of the search in the literature search sheet of [Nivo UC MC\_Application] and appendix [Nivo UC MC\_Literature search appendix 1-6]) are the following:

### **Major studies used for the narrative comparison:**

- **Nivolumab**  
Sharma 2017: Phase 2, CA209-275 (Intervention: nivolumab, Comparator: none [single-arm study])
- **Vinflunine + BSC and BSC alone**  
Bellmunt 2009/2013: Phase 3, VFL 302 (Intervention: vinflunine + BSC, Comparator: BSC)

### **Supportive studies of the major studies:**

- **Nivolumab**  
Sharma 2016: Phase 1/2 CA209-032 (Intervention: nivolumab, Comparator: none [only results from nivolumab monotherapy arm are currently reported])
- **Vinflunine**  
Holmsten 2016: Retrospective analysis of a Nordic population (Intervention: vinflunine, Comparator: none).<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Reflecting a real-world setting in Denmark and Sweden.



## 2 Outcome measures

The Medicine Council stated in the protocol that for their evaluation of the clinical added value of nivolumab in the treatment of UC, overall survival (OS) and severe adverse events (SAEs) grade 3-4 are the **critical outcome measures**. Objective response rate (ORR), duration of response (DoR), progression-free survival (PFS) and quality of life (QoL) were stated as **important outcome measures**.

The narrative analysis of nivolumab, vinflunine and BSC is therefore focused on the critical outcomes measures (OS and AEs). The main results from the narrative analysis are summarized together with statistical characteristics in Table 1 and Table 2 in Section 4 and in the Excel sheet [Nivo UC MC\_Application; Results per study].

---

### 2.1 Critical outcome measures

#### 2.1.1 Overall survival (OS)

Overall survival at 12 months and beyond and other landmark analyses are key results that capture the long-term efficacy and value of oncology therapies. This is especially important for anti-cancer medicines targeting immune checkpoints, which have been shown to induce long-term survival.

##### **Nivolumab**

In the primary analysis of CA209-275, at a median follow-up of 7 months, the median OS was 8.74 months in the overall population (Sharma 2017). After a median follow up of 11.5 months, the median OS was 8.6 months and the 12-months survival rate was 41% (Opdivo® SmPC, July 2017).

These data are supported by the nivolumab monotherapy treated subjects in the study CA209-032, where the median follow-up was 15.2 months, the median OS was 9.7 months and the 12-months OS rate was 46% (Sharma 2016).

##### **Vinflunine + BSC**

In the primary (Bellmunt 2009) and extended analysis (Bellmunt 2013), at a median follow up of 21.5 and 42 months respectively, vinflunine + BSC demonstrated a median OS of 6.9 months in the intent-to-treat (ITT) and eligible population. The 12-months OS rate was 27% in the ITT and eligible population (Bellmunt 2013).

These results are supported by a Nordic retrospective analysis conducted on the first 100 UC patients treated with vinflunine (Holmsten 2016). In this study, the median OS was 6.3 months for the overall population and 7.0 months for the patients with ECOG PS 0-1. The 12-months OS rate (overall population: 23%; PS 0-1: 21%) was similar to what is reported in Bellmunt 2013.

##### **BSC alone**

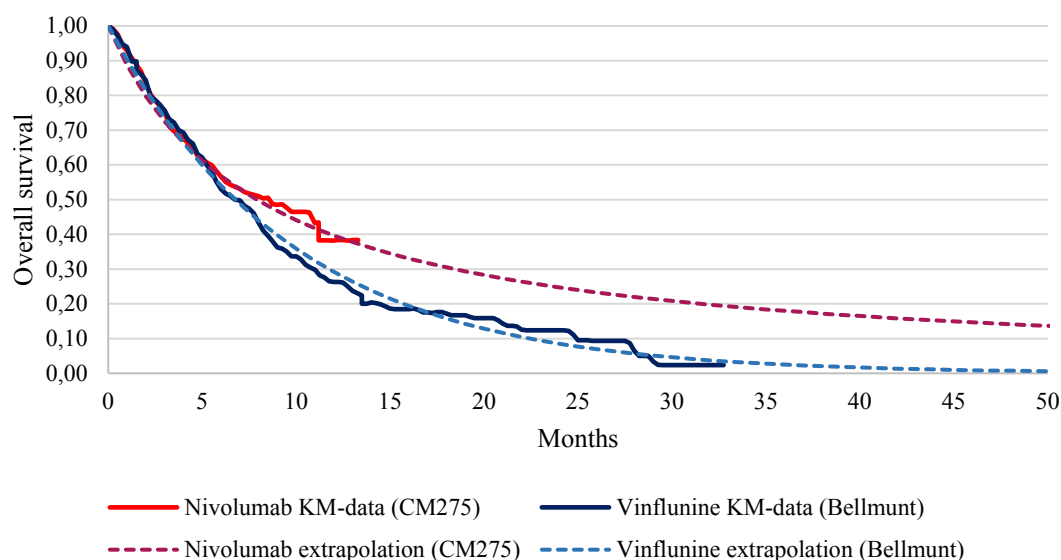
For BSC alone, Bellmunt et al. reported a median OS of 4.6 months in the ITT population and 4.3 months in the eligible population at both the primary and extended analyses (Bellmunt 2009; Bellmunt 2013). The 12-months OS in the ITT and eligible population was 27% and 22%, respectively (Bellmunt 2013).

## Comparison

Compared with vinflunine + BSC, nivolumab median OS was 1.84 months longer. A 14% decrease in the absolute risk of death at 12 months was calculated for patients treated with nivolumab vs. vinflunine + BSC. This is approximately 3 times greater than the threshold of 5% difference in absolute risk reduction define as clinically relevant by the Medicine Council.

Compared with BSC, nivolumab median OS was 4.4 months longer and an absolute difference of 19% decrease in the absolute risk of death was calculated at 12 months. The calculated differences in median OS and absolute risk reduction are both considered clinically relevant based on the threshold defined by the Medicine Council.

Taken together, these results suggest that nivolumab provide greater benefit in regards to long-term survival compared with vinflunine + BSC and BSC alone (Figure 1).



**Figure 1.** Overall survival with vinflunine and nivolumab in VFL 302 (Bellmunt 2009) and CA209-275 (Sharma 2017). An exponential distribution is used to extrapolate the Vinflunine results and a rational (D2) curve was used for this purpose for Nivolumab.

### 2.1.2 Severe or grade 3-4 adverse events (SAEs or grade 3-4)

In the protocol SAEs or grade 3-4 AEs was chosen as a critical parameter. Nivolumab has a considerably different safety profile compared to traditional oncology therapies given the different mode of action.

#### Nivolumab

In CA209-275, treatment-related grade 3-4 AEs (grade 3-4 TRAEs) were reported in 48 of 270 patients (~18%); grade 3 TRAEs occurred in 44 patients (16.3%) and grade 4 TRAEs occurred in 4 patients (1.5%). Among all grade 3-4 TRAEs, 16% were grade 3 and only 1% were grade 4. The range of frequency for the reported grade 3-4 TRAEs was from 2% to <1%. Treatment-related SAEs of any grade were reported in 9.3% of patients (EMA 2017).

The most common grade 3-4 TRAEs were fatigue (n=5, 2%) and diarrhea (n=5, 2%). Two patients experienced treatment-related lipase increase of grade 3 (1%) and 2 patients had a grade 4 (1%).

The safety data from CA209-275 are supported by CA209-032, where grade 3-4 TRAEs occurred in 17 (22%) of 78 patients (Sharma 2016). The range of frequency for the reported grade 3-4 TRAEs was from 5% to <1%. The most common grade 3-4 TRAEs were elevated lipase (n=4, 5%), and amylase increase (n=3, 4%). Treatment-related SAEs of any grade were reported in 10% of patients.

No new or unknown safety signals were identified in the two UC nivolumab trials, and the safety profile is similar to what has been seen with other tumor types (Sharma 2016; Sharma 2017) (Opdivo® SmPC, July 2017).

### **Vinflunine + BSC**

For vinflunine + BSC, patients treated with vinflunine + BSC experienced more toxicities than patients treated with BSC alone. The range of frequency for the reported grade 3-4 TRAEs was from 50% to 0.4%. The most frequent grade 3-4 TRAEs reported for the treated patients were neutropenia (n=123, 50%), fatigue/asthenia (n=48, 19.3%), anemia (n=47, 19.1%), and constipation (n=40, 16.1%) (Bellmunt 2009). Treatment-related SAEs were reported in 30.6% of patients.

In Bellmunt 2009 and 2013, the total number of grade 3-4 TRAEs is not explicitly stated. As an alternative, in the CHMP assessment report for the current indication of vinflunine in UC (EMA 2009), the overall rate of grade 3-4 TRAEs reported for the patients with transitional cell carcinoma of urothelium (TCCU) who participated in two phase 2 trials (VFL202 and CA 001) and the phase 3 trial VFL 302 (total n=450) was 48.9% (Bellmunt 2009; Bellmunt 2013).

These results are supported by the Nordic retrospective study (Holmsten 2016) where 76% of grade 3-4 AEs were reported. The range of frequency for the reported grade 3-4 AEs was from 36% to 2%. The most common grade 3-4 AEs were fatigue (n=36, 36%), anemia (n=33, 33%), neutropenia (n=23, 23%), and constipation (n=22, 22%).

### **BSC alone**

For BSC alone, the most common treatment-related grade 3 AEs was fatigue/asthenia (n=21, 17.9%), anemia (n=9, 8.1%), and abdominal pain (n=7, 6.0%) (Bellmunt 2009). To our knowledge, the total number of grade 3-4 TRAEs is neither explicitly stated in Bellmunt 2009 and 2013 nor in other publicly available sources. Thus, for comparison, the percentage corresponding to the most frequent grade 3-4 AEs i.e. 17.9% fatigue/asthenia could be considered as the minimum rate of AEs occurring with BSC alone.

### **Comparison**

Compared with vinflunine + BSC, patients treated with nivolumab may have an absolute risk reduction of 31% of experiencing grade 3-4 TRAEs. This is approximately 6 times greater than the threshold of 5% difference in absolute risk reduction defined as clinically relevant by the Medicine Council. For SAEs, patients treated with nivolumab may have a clinically relevant absolute risk reduction of 21% compared to vinflunine + BSC.

The comparison of nivolumab with BSC alone has to be interpreted with some caution partly due to the limited data available for BSC alone and the nature of this comparator. Considering the percentage of the most common grade 3-4 AEs reported for patients receiving BSC alone as the minimum rate of AEs for this comparator (i.e. 17.9%), the absolute reduction in risk of experiencing a grade 3-4 AEs would be of approximately 0% (BSC 17.9% minus nivolumab 18%).

Overall, it is unclear whether nivolumab induces more grade 3-4 AEs than BCS. However, nivolumab clearly demonstrates a clinically relevant reduction in grade 3-4 TRAEs compared to vinflunine + BSC. It is important as treating physicians have indicated that the rate of grade 3-4 AEs is critical and would be a key reason for implementing nivolumab for treatment of UC patients.

---

## 2.2 Important outcome measures

### 2.2.1 Objective response rate (ORR)

#### Nivolumab

ORR was the primary endpoint in CA209-275. In the primary analysis, a confirmed objective response was achieved in 52 of 265 patients (19.6%); 6 patients (2%) had a complete response (CR) and 46 (17%) a partial response (PR) (Sharma 2017). After a median follow up of 11.5 months, the confirmed objective response was 20.0% (Opdivo® SmPC, July 2017). An even higher confirmed investigator-assessed objective response was achieved in the CA209-032 trial, where 19 (24.4%) of 78 treated patients had a response (Sharma 2016).

#### Vinflunine + BSC

In the vinflunine + BSC arm, the reported ORR was 8.6% (Bellmunt 2009). None of the patients achieved CR, while 16 patients (8.6%) had a PR.

In Holmsten 2016, ORR was 23% for the overall population with 1 CR (1%) and 17 PRs (22%). This higher ORR, compared to Bellmunt 2009, could potentially be explained by the differences in the assessment of response. While the study by Bellmunt et al. used blinded evaluation by independent examiners, Holmsten et al. (Holmsten 2016) was assessing the response rate locally. It has been shown that the assessor often can have an impact on the result (Oxnard 2011; Villaruz and Socinski 2013).

#### BSC alone

As expected for a non-active anti-tumor treatment, the ORR for BSC was 0% (Bellmunt 2009).

#### Comparison

The difference in ORR (19.6% vs. 8.6% and 0%) is clinically relevant according to the protocol from the Medicine Council (>10% AD). It is worth noting that, in other tumor types, where improvements in ORR and DoR with nivolumab were observed, improvement in OS was also reported (e.g. melanoma, NSCLC, SCCHN, and RCC). This was demonstrated in the extensive phase 3 trial program for nivolumab, which provided the basis for most of the current indications. The strong ORR results from CA209-275, the favorable results from past phase 3 trials in other tumor types and the high unmet medical need in UC provided the basis for the EMA approval received on the 2<sup>nd</sup> of June 2017.

### 2.2.2 Duration of response (DoR)

#### Nivolumab

Nivolumab has shown significant improvements in duration of response across several tumor types, which is related to the novel mode of action.

At the time of the primary analysis of CA209-275, the DoR was not reached. Responses were ongoing in 40 (77%) of the 52 patients with a confirmed response. For the extended analysis, median DoR was 10.4 months (range, 1.9<sup>+</sup>-12.0<sup>+</sup>) in the overall population (Opdivo® SmPC, July 2017). These results were supported by the CA209-032 trial publication (Sharma 2016), where the median DoR was 9.4 months.

### **Vinflunine + BSC**

In the vinflunine + BSC arm, median DoR was 7.4 months (95% CI, 4.5-17.0) (Bellmunt 2009).

### **BSC alone**

Duration of response is not relevant for BSC alone.

### **Comparison**

The results presented above demonstrate that nivolumab meets the Medicine Council's criterion for clinically meaningful difference in DoR, by providing more than two months longer duration of treatment response in comparison with vinflunine.

## **2.2.3 Progression-free survival (PFS)**

### **Nivolumab**

The median PFS was 2.0 months in the CA902-275 study (Sharma 2017).

In the CA902-032 study, the median PFS in the overall treated population was 2.8 months (Sharma 2016).

### **Vinflunine + BSC**

In patients treated with vinflunine + BSC, the median PFS was 3.0 months (Bellmunt 2009).

The retrospective study on vinflunine treated patients at three Nordic cancer centers by Holmsten et al. showed a median PFS of 2.8 months (Holmsten 2016).

### **BSC alone**

In patients treated with BSC alone, the median PFS was 1.5 months (Bellmunt 2009).

### **Comparison**

No clinically relevant difference in median PFS were seen between nivolumab and vinflunine + BSC. As can be seen in Table 1 and 2 in section 4, the median PFS for the three treatments was within one months of each other

As for median OS, median PFS does not capture the full value of immuno-oncology (IO) therapies. Long-term effect, likely achieved through the restoration of long-lasting immune responses against the tumor may not necessarily be accompanied by a rapid tumor reduction (Johnson 2015). Supporting this, pseudoprogression has been observed with IO therapies, and may be misclassified as disease progression.

Mean PFS provides an estimation of average PFS per patient and thus the average treatment duration per patient. This outcome is therefore relevant when estimating the treatment cost, but less relevant in terms of estimating efficacy.

## 2.2.4 Quality of life (QoL)

### **Nivolumab**

In CA209-275, the QoL instrument European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) was completed by 262 patients (97%) at baseline and completion was generally high during the study: at least 75% at all assessments through the first 49 weeks on treatment. QoL scores as measured by change from baseline remained stable and global health status continued to improve to the end of week 41. The EQ-5D visual analogue scale was completed by 259 patients (96%) at baseline, and scores showed clinically relevant improvement in quality of life by week 9, with continued improvement to the end of week 41 (Sharma 2017).

### **Vinflunine + BSC**

Bellmunt et al. published QoL assessments using the EORTC QLQ-C30. Vinflunine was not associated with a decrease in QoL when compared with BSC alone. By week 18, there was a positive change in the global health status score in the study arm, whereas in the control arm, there was a continuous decrement in change from baseline through week 18 (Bellmunt 2009; Bellmunt 2013). Vinflunine did not produce a worsening of the clinical benefit (a composite endpoint defined by the investigators) of patients (Bellmunt 2009).

### **BSC alone**

Results were only reported as a comparison between vinflunine + BSC and BSC alone. See above.

### **Comparison**

QoL has become an important endpoint in clinical trials and for treatment decisions. The different mode of action and adverse event profile of nivolumab compared to traditional antitumor agents has resulted in different and improved QoL across several nivolumab studies and tumor subtypes.

Differences in set-up of QoL assessments between the studies as well as the limited data available made comparison between the treatment options challenging. The Medicine Council's threshold for clinically meaningful difference in QoL could not be calculated. In CA209-275, patients' quality of life remained stable or improved with time on nivolumab treatment.

## 3 Subgroups

---

### 3.1 PD-L1 subgroups

Higher PD-L1 expression has been associated with better treatment efficacy of nivolumab in some tumor types while the picture is less clear in others. For some of the current indications, even patients with a low expression of PD-L1 still have a clinical relevant benefit of nivolumab compared to previous standard treatment.

For UC, the CA209-275 study was not designed to investigate a potential difference in the effect of nivolumab treatment between the different PD-L1 subgroups (for example, between PD-L1 <1% and PD-L1 ≥1%). However, a trend towards better outcomes in individuals with PD-L1 expression ≥1% and ≥5% was observed. Nevertheless, it is importantly to note that, for the subgroups with PD-L1 expression <1% and ≥1%, a clinical meaningful difference in terms of both ORR and OS (12-month rate) was observed compared with vinflunine + BSC. Similar results were found in the phase 3 KEYNOTE-045 study, where pembrolizumab demonstrated superior efficacy compared to chemotherapy (including vinflunine), regardless of PD-L1 status (Bellmunt 2017).

For further details, please refer to [Nivo UC MC\_Application], Table I, and Sharma 2017.



## 4 Summary and concluding remarks

This narrative analysis, comparing nivolumab with vinflunine + BSC and BSC, demonstrates important differences in the critical and important outcome measures, even if the available treatments for UC have not been studied head-to-head in RCTs. Table 1 and 2 present the outcome measures for nivolumab, vinflunine + BSC, and BSC as requested by the Medicine Council for the major and supporting studies, respectively (See [Nivo UC MC\_Application], sheet: results per study, this is identical to Table 1 and 2 in this document).

For the first critical outcome measure, the results indicate that nivolumab is associated with a clinically relevant OS benefit in comparison with vinflunine + BSC and BSC (14% and 19% in absolute risk reduction at 12 months, respectively). The analysis of the Kaplan-Meier curves of nivolumab compared to vinflunine + BSC (Figure 1) supports a greater long-term survival benefit for nivolumab-treated patients, as previously observed in studies of nivolumab and other immune-oncology treatments.

For the other critical outcome measure, nivolumab demonstrates a clinically relevant reduction in grade 3-4 TRAEs compared to vinflunine + BSC (31% absolute risk reduction). Nivolumab has a well established and significant different adverse event profile compared to traditional oncology agents given the different mode of action. Additionally, most adverse events associated with nivolumab were resolved and manageable.

For the important outcome measures, a clinically relevant difference in favour of nivolumab compared with vinflunine + BSC was observed for ORR and DoR (11% and a minimum of 3 months absolute difference, respectively).

No clinically relevant difference in median PFS was, however, seen between nivolumab and vinflunine + BSC. PFS is a relevant outcome within oncology trials and is well described for traditional anti-tumor agents. Previous trials with nivolumab and other checkpoint inhibitors have shown that PFS do not correlate well with the long-term clinical benefits provided by these agents.

Differences in set-up of QoL assessments between the studies discussed here as well as the limited data available made comparison between the treatment options challenging. In CA209-275, patients' quality of life remained stable or improved with time on nivolumab treatment.

In the comparison between nivolumab and BSC alone, the results are less evident. This comparison was challenging for several reasons such as limited available data and the nature of this comparator. Indeed, BSC alone is not an active anti-tumor treatment and as expected, no response was observed. Thus, the comparison for the three important efficacy outcome measures defined by the Medicine Council (i.e. ORR, DOR, and PFS) was less evident. For QoL, data were not available. In conclusion, while it is unclear if nivolumab induces more grade 3-4 AEs than BSC, this PD-1 inhibitor exceeds the minimum clinically relevant difference for improvements in OS by a factor 4.

Currently, there is a high need of new treatment options with long-term survival benefit and a more tolerable adverse events profile for UC. Nivolumab is expected to become the new standard of care for locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy.



Table 1: Clinically relevant differences between nivolumab and vinflunine + BSC or BSC for different outcome measures – Major studies

| Major studies used for the analysis of the clinically relevant differences |  |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
|  | Clinically relevant difference, as defined by the Medicine Council and calculated between the major 2 studies  | Nivolumab  | Vinflunine + best supportive care (BSC)   | Best supportive care (BSC)  |
| Study name and References  | Protocol for the evaluation of the added clinical value of nivolumab for the treatment of urothelial carcinoma, The Danish Medicine Council, 2016  | CA209-275<br>Primary analysis (PA): Sharma 2017<br>Extended analysis (EA): SmPC                                | VFL 302<br>Primary analysis (PA): Bellmunt 2009<br>Extended analysis (EA): Bellmunt 2013        | VFL 302<br>Primary analysis (PA): Bellmunt 2009<br>Extended analysis (EA): Bellmunt 2013        |
| Median follow up   | NA   | Primary analysis (PA): 7.00 mths (IQR 2.96–8.77)<br>Extended analysis (EA): 11.5 mths                          | Primary analysis (PA): 21.5 mths (95% CI, 16.7 to 25.3 mths)<br>Extended analysis (EA): 42 mths | Primary analysis (PA): 22.3 mths (95% CI, 18.7 to 28.5 mths)<br>Extended analysis (EA): 45 mths |
| Number of patients   | NA   | PA: 270 pts for safety analysis; 265 pts for activity analysis<br>EA: 270 pts for safety and activity analyses | ITT: 253 pts; eligible: 249 pts<br>all treated: 248 pts   | ITT: 117 pts, eligible: 108 pts<br>all treated: 117 pts   |
| Critical outcome measures  |  |  |   |   |
| Overall survival (OS)  | <p><b>Defined min. difference</b><br/>2 months or 5 % ARR</p> <p><b>Calculated differences</b><br/><u>Nivolumab - Vinflunine</u><br/>overall 12 mths ARR: 14%<br/>PA: 1.84 mths<br/>EA: 1.7 mths<br/><u>Nivolumab - BSC</u><br/>overall 12 mths ARR: 19%<br/>PA: 4.4 mths<br/>EA: 4.3 mths</p> | <b>Median</b>  | <b>Median</b>   | <b>Median</b>   |
|  |  | PA, overall: 8.74 mths (95 % CI: 6.05 - NR)  | PA: 6.9 mths (95 % CI: 5.7 - 8.0)   | PA: 4.3 mths (95 % CI 3.8 - 5.4)  |
|  |  | PA, PD-L1 <1%: 5.95 mths (95% CI, 6.05-NR)   | EA: no change   | EA: no change   |
|  |  | PA, PD-L1 ≥1%: 11.30 mths (95% CI, 8.74-NR)  |   |   |
|  |  | <b>EA, overall: 8.6 mths (95% CI: 6.05 - 11.27)</b>  |   |   |
|  |  | EA, PD-L1 <1%: 5.9 mths (95% CI, 4.37-8.08)  |   |   |
|  |  | EA, PD-L1 ≥1%: 11.6 mths (95% CI, 9.1-NA)  |   |   |
|  |  | <b>12-months rate</b>  | <b>12-months rate</b>   | <b>12-months rate</b>   |
|  |  | PA: NA   | PA: NA  | PA: NA  |
| <b>EA, overall: 41.0% (95% CI 34.8 - 47.1)</b>                             | EA: 27%  | EA: 22%  |   |   |

## Major studies used for the analysis of the clinically relevant differences

|  |                                    |  |   |  |
|--|------------------------------------|--|---|--|
|  |                                    | EA, PD-L1 <1%: 34% (95% CI, 26.1-42.1)   |   |  |
|  |                                    | EA, PD-L1 ≥1%: 49.2% (95% CI, 39.6-58.1)   |   |  |
| Treatment-related adverse events (severe and grade 3-4) <sup>a</sup>   | Defined min. difference<br>5 % ARR | PA: 48/270 pts   | 220/450 pts (pooled phase 2 studies and phase 3 study) <sup>b</sup>   | NA   |
|  |                                    | ~18%   | 48.9% <sup>b</sup>  | NA   |
|  |                                    | G3: 44/270 (16%); G4: 4/270 (1%)   | NA  | NA   |
|  |                                    | Range among reported G3-4: 2%- <1%<br><b>Diarrhoea: 2% G3</b><br><b>Lipase increase: 1% G3, 1% G4</b><br><b>Fatigue: 2% G3; Asthenia: 1% G3</b><br>Neutropenia: 1%<br>Anemia: 1% | Range among reported G3-4: 50%- 0.4%<br><b>Neutropenia: 50%</b><br><b>Anemia: 19.1%</b><br><b>Fatigue/asthenia: 19.3%</b> | Range among reported G3-4: 17.9%-0.9%<br><b>Neutropenia: 0.9%</b><br><b>Anemia: 8.1%</b><br><b>Fatigue/asthenia: 17.9%</b> |
|  |                                    | Any grade treatment-related SAEs: 25/270 pts (9.3%) <sup>b</sup>   | Treatment-related SAEs: 76/248 pts (30.6%) <sup>b</sup>   | NA   |
| Calculated differences (G3-4)<br><u>Vinflunine - Nivolumab</u><br>ARR: 31%<br><u>BSC - Nivolumab</u><br>ARR: 0%<br>ARR per most common BSC TRAEs:<br>Fatigue/asthenia: 14.6% (=17.9 - 3.3)<br>Anemia: 7.1% |                                    |  |   |  |

## Important outcome measures

|                               |                                    |   |   |   |                      |
|-------------------------------|------------------------------------|---|---|---|----------------------|
| Objective response rate (ORR) | Defined min. difference<br>10 % AD | Calculated differences<br><u>Nivolumab - Vinflunine</u><br>AD: 11%<br><u>Nivolumab - BSC</u><br>AD: 19.6% | Primary analysis<br>- Overall: 52/265 pts<br>19.6% (95% CI 15.0-24.9)<br>6 CR (2%), 46 PR (17%)<br>- By PD-L1<br>- <1%: 23/143 pts<br>16.1% (95% CI, 10.5-23.1)<br>1 CR (1%), 22 PR (15%)<br>- ≥1%: 29/122 pts<br>23.8% (95% CI, 16.5-32.3)<br>5 CR (4%), 24 PR (20%) | 16/185 pts<br>8.6% (95% CI 5.0 - 13.7)<br>0 CR (0%), 16 PR (8.6%) | 0/85 pts<br>0%<br>NA |
|-------------------------------|------------------------------------|---|---|---|----------------------|

## Major studies used for the analysis of the clinically relevant differences

|   |   |   |   |           |
|---|---|---|---|-----------|
|   |   | <p><b>Extended Analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall: 54/270 pts             <ul style="list-style-type: none"> <li>20% (95% CI 15.4-25.3)</li> <li>8 CR (3%), 46 PR (17%)</li> </ul> </li> <li>- By PD-L1             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1%: 23/146 pts                 <ul style="list-style-type: none"> <li>16% (95% CI, 10.3-232.7)</li> <li>NA</li> </ul> </li> <li>≥1%: 31/124 pts                 <ul style="list-style-type: none"> <li>25% (95% CI, 17.7-33.6)</li> <li>NA</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>   |   |           |
| <p><b>Median Duration of response</b></p> | <p><b>Defined min. difference</b><br/>2 months median diff.</p> <p><b>Calculated differences</b></p> <p><u>Nivolumab - Vinflunine</u><br/>3 mths</p> <p><u>Nivolumab - BSC</u><br/>NA</p> | <p><b>Primary Analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall: Not reached (7.43-NR)             <ul style="list-style-type: none"> <li>40/52 (77%) ongoing response</li> </ul> </li> <li>- By PD-L1             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1%: NR (IQR, 7.43-NR)</li> <li>≥1%: NR (IQR, 7.52-NR)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Extended Analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Overall: 10.4 mths (1.9+ - 12.0+)             <ul style="list-style-type: none"> <li>NA</li> </ul> </li> <li>- By PD-L1             <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;1%: 10,4 mths (3.7 - 12.0+)</li> <li>≥1%: NR (1.9+ - 12.0+)</li> </ul> </li> </ul> | <p>PA: 7.4 mths (95% CI 4.5 - 17.0)</p> <p>EA: NA</p> | <p>NA</p> |

## Major studies used for the analysis of the clinically relevant differences

|  |   |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
| <b>Progression-free survival (PFS)</b> | <p><b>Defined min. Difference</b><br/>2 months or 5 % ARR</p> <p><b>Calculated differences</b><br/><u>Nivolumab - Vinflunine</u><br/>- 1 mths<br/><u>Nivolumab - BSC</u><br/>0.5 mths</p> | <p><b>Primary Analysis</b><br/>- <b>Overall:</b> median 2.0 (95 % CI 1.87 – 2.63)<br/>6-mths rate: NA</p> <p>- <b>By PD-L1: NA</b></p> <p><b>Extended Analysis</b><br/>- <b>Overall:</b> median 2.0 (95% CI 1.9 - 2.6)<br/>6-mths rate: 26.1% (95% CI 20.9 - 31.5)</p> <p>- <b>By PD-L1</b><br/><b>&lt;1%:</b> median 1.9 (95 % CI 1.8 – 2.0)<br/>6-mths rate: 22% (95 % CI 15.6 – 29.2)<br/><b>≥1%:</b> median 3.6 (95 % CI 1.9 – 3.7)<br/>6-mths rate: 30.8% (95 % CI 22.7-39.3)</p> | <p>PA: 3.0 mths (95% CI 2.1 - 4.0)<br/>EA: NA</p>   | <p>PA: 1.5 mths (95% CI 1.4 - 2.3)<br/>EA: NA</p> |
| <b>Quality of life</b>                 | <p><b>Defined min. Difference</b><br/>5 points</p> <p><b>Calculated differences</b><br/>NA</p>  | <p><b>PA: until week 41</b><br/><b>QLQ-C30:</b><br/>mean change from baseline: 3.2 at week 9 - 6.5 at week 41<br/>mean score: 56.9 at baseline (n=261) - 78.8 at week 41 (n=23)</p> <p><b>EQ-5D:</b><br/>mean score: 60.2 at baseline (n=258) - 81.1 at week 41 (n=24)<br/>EA: NA</p>  | <p><b>PA: until week 18</b><br/><b>QLQ-C30</b><br/>no statistically significant difference between the groups in change from baseline of global health status score (p=0.66)</p> <p><b>Clinical benefit</b><br/>no worsening<br/>EA: NA</p> | <p>NA</p>   |

**a=** For each study, the most common reported grade 3-4 treatment-related adverse events are indicated in bold. For comparison, the percentage of the grade 3-4 treatment-related adverse events (TRAEs) reported in CA209-275 and CA209-032 for the most common grade 3-4 treatment-related adverse events observed with Vinflunine treatment in Bellmunt 2009 and Holmsten 2016 (i.e. neutropenia, anemia, and fatigue/asthenia) are also provided in non-bold, if not already indicated among the most common reported TRAEs. This was not applicable for the most common treatment-related adverse event reported in the nivolumab studies.

**b=** indicated data are from the respective CHMP assessment report (EPAR report) for nivolumab and vinflunine. Nivolumab: European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500231654.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf) [accessed 23 July 2017]. Vinflunine: European Medicines Agency (2009), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for Javlor. Document Ref. EMEA/CHMP/370293/2009 JEPARD. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000983/WC500039919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf) (accessed 19 July 2017).

95% CI, 95% confidence interval; BSC, best supportive care; CR, complete response; EA, extended analysis; G, grade; IQR, interquartile range; ITT, intent-to-treat; mths, months; Min., minimum; NA, not-applicable; NE, not-estimable; NR, not-reached; PA, primary analysis; PR, partial response; Pts, patients; SAEs, severe adverse events; TRAEs, treatment-related adverse events

**Table 2: Data from the 2 studies (Sharma 2016 and Holmsten 2016) supporting the results of the major studies for nivolumab and vinflunine**

| Studies supporting the results of the major studies                  |  |  |
|--|--|--|
|  | Nivolumab  | Vinflunine   |
| Study name and References  | CA209-032<br>Sharma 2016   | Nordic retrospective analysis<br>Holmsten 2016   |
| Median follow up   | 15.2 mths (IQR 12.9–16.8)  | NA   |
| Number of patients   | 78 pts   | Total: 100 pts<br>ECOG PS 0-1: 80 pts<br>ECO PS 2: 20 pts  |
| Critical outcome measures  |  |  |
| Overall survival (OS)  | <b>Median</b>  | <b>Median</b>  |
|  | <b>Overall: 9.7 mths (95% CI 7.3 - 16.2)</b>   | Total: 6.3 mths (range, 0.3 - 39.7)  |
|  | PD-L1 <1%: 9.9 mths (05 %CI, 7.0 - NE)   | PS 0-1: 7.0 mths (range, 0.3 - 39.7)   |
|  | PD-L1 ≥1%: 16.2 mths (95 % CI, 7.6 - NE)   |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  | <b>12-months rate</b>  | <b>12-months rate</b>  |
|  | 46 % (95 % CI, 34-56)  | Total: 23%   |
|  |  | PS 0-1: 21%  |
| Treatment-related adverse events (severe and grade 3-4) <sup>a</sup> | 17/78 pts  | Total: 76/100 pts <sup>c</sup><br>PS 0-1: 57/80 pts <sup>c</sup>   |
|  | 22 %   | Total: 76% <sup>c</sup><br>PS 0-1: 71% <sup>c</sup>  |
|  | "Range among reported G3-4: 5%-1%<br><b>Lipase elevated: 5%</b> <b>Neutropenia: 3%</b><br><b>Amylase increase: 4%</b> Anemia: 0%<br><b>Rash: 3%</b> <b>Fatigue: 3%</b><br><b>Lymphocyte decrease: 3%</b> | Range among reported G3-4: 36%-2% <sup>c</sup><br><b>Neutropenia: 23%<sup>c</sup></b><br><b>Anemia: 33%<sup>c</sup></b><br><b>Fatigue: 36%<sup>c</sup></b> |
|  | Any grade treatment-related SAEs:<br>8/78 pts (10%)  | NA   |
| Important outcome measures   |  |  |
| Objective response rate (ORR)  | <b>Overall (primary endpoint)</b><br>19/78 pts<br>24.4% (95% CI 15.3 - 35.4)<br>5 CR (6%), 14 PR (18%)   | Total: 23%<br>1 CR (1%), 17 PR (22%)<br>PS 0-1: 29%<br>1 CR (2%), 17 PR (27%)  |
|  | <b>By PD-L1 (exploratory endpoint)</b><br><1%: 11/42 pts<br>26.2% (95% CI, 13.9 - 42.0)<br>1 CR (2%), 10 PR (24%)<br>≥1%: 6/25 pts<br>24% (95% CI, 9.4 - 45.1)<br>4 CR (16%), 2 PR (8%)                  | NA   |

## Studies supporting the results of the major studies

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Median Duration of response</b>     | <b>Overall</b><br>9.4 mths (IQR 5.7 - 12.5)<br>12/19 (63%) ongoing response  | NA  |
| <b>Progression-free survival (PFS)</b> | <b>Overall:</b><br>Median 2.8 mths (95% CI 1.5 - 5.9)<br>12 mths rate: 21% (95% CI 12-31)<br><b>By PD-L1:</b><br><1%: 2.8 mths (95% CI, 1.4-6.5)<br>≥1%: 5.5 mths (95% CI, 1.4-11.2) | Total: 2.8 mths (range, 0.5-34.3)<br>PS 0-1: 2.8 mths (range, 0.7-34.3) |
| <b>Quality of life</b>                 | NA   | NA  |

95% CI, 95% confidence interval; BSC, best supportive care; CR, complete response; EA, extended analysis; G, grade; IQR, interquartile range; ITT, intent-to-treat; mths, months; Min., minimum; NA, not-applicable; NE, not-estimable; NR, not-reached; PA, primary analysis; PR, partial response; Pts, patients; SAEs, severe adverse events; TRAEs, treatment-related adverse events

**a** = For each study, the most common reported grade 3-4 treatment-related adverse events are indicated in bold. For comparison, the percentage of the grade 3-4 treatment-related adverse events (TRAEs) reported in CA209-275 and CA209-032 for the most common grade 3-4 treatment-related adverse events observed with Vinflunine treatment in Bellmunt 2009 and Holmsten 2016 (i.e. neutropeania, anemia, and fatigue/asthenia) are also provided in non-bold, if not already indicated among the most common reported TRAEs. This was not applicable for the most common treatment-related adverse event reported in the nivolumab studies.

**b** = indicated data are from the respective CHMP assessment report (EPAR report) for nivolumab and vinflunine.

Nivolumab: European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500231654.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf) [accessed 23 July 2017]

Vinflunine: European Medicines Agency (2009), Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for Javlor. Document Ref. EMEA/CHMP/370293/2009 JEPARd. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000983/WC500039919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf) (accessed 19 July 2017).

**c** = In Holmsten 2016, it is not indicated if the reported AEs are treatment-related or all-cause AEs.

## REFERENCES

Bellmunt, J, Fougeray, R, Rosenberg, JE, Von der Maase, H, Schutz, FA, Salhi, Y, Culine, S, and Choueiri, TK (2013), 'Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy', *Annals of oncology*, 24 (6), 1466-72.

Bellmunt, Joaquim, Théodore, Christine, Demkov, Tomasz, Komyakov, Boris, Sengelov, Lisa, Daugaard, Gedskes, Caty, Armelle, Carles, Joan, Jagiello-Grusfeld, Agnieszka, and Karyakin, Oleg (2009), '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', *Journal of Clinical Oncology*, 27 (27), 4454-61.

Bellmunt, Joaquim, de Wit, Ronald, Vaughn, David J, Fradet, Yves, Lee, Jae-Lyun, Fong, Lawrence, Vogelzang, Nicholas J, Climent, Miguel A, Petrylak, Daniel P, and Choueiri, Toni K (2017), 'Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma', *New England Journal of Medicine*, 376 (11), 1015-26.

EMA (2009), 'European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for Javlor. Document Ref. EMEA/CHMP/370293/2009 JEPARd. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000983/WC500039919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000983/WC500039919.pdf) (accessed 19 July 2017)'.

EMA (2017), 'European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP assessment report for extension of indication to include the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy for Opdivo®. Document Ref. EMA/CHMP/172720/2017. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500231654.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf) (accessed 23 July 2017) '.

Holmsten, Karin, Hammer Dohn, Line, Jensen, Niels Viggo, Shah, Carl-Henrik, Jäderling, Fredrik, Pappot, Helle, and Ullén, Anders (2016), 'Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis', *Oncology letters*, 12 (2), 1293-300.

Johnson, Peter, Greiner, Wolfgang, Al-Dakkak, Imad, and Wagner, Samuel (2015), 'Which metrics are appropriate to describe the value of new cancer therapies?', *BioMed research international*, 2015.

Nivo UC MC\_Application

Opdivo® (July 2017), Summary of Product Characteristics (SmPC). Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf)

Oxnard, Geoffrey R, Zhao, Binsheng, Sima, Camelia S, Ginsberg, Michelle S, James, Leonard P, Lefkowitz, Robert A, Guo, Pingzhen, Kris, Mark G, Schwartz, Lawrence H, and Riely, Gregory J (2011), 'Variability of lung tumor measurements on repeat computed tomography scans taken within 15 minutes', *Journal of Clinical Oncology*, 29 (23), 3114-19.

Sharma, Padmanee, Callahan, Margaret K, Bono, Petri, Kim, Joseph, Spiliopoulou, Pavlina, Calvo, Emiliano, Pillai, Rathi N, Ott, Patrick A, de Braud, Filippo, and Morse, Michael (2016), 'Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial', *The lancet oncology*, 17 (11), 1590-98.

Sharma, Padmanee, Retz, Margitta, Siefker-Radtke, Arlene, Baron, Ari, Necchi, Andrea, Bedke, Jens, Plimack, Elizabeth R, Vaena, Daniel, Grimm, Marc-Oliver, and Bracarda, Sergio (2017), 'Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial', *The Lancet Oncology*, 18 (3), 312-22.

Villaruz, Liza C and Socinski, Mark A (2013), 'The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement', (AACR).

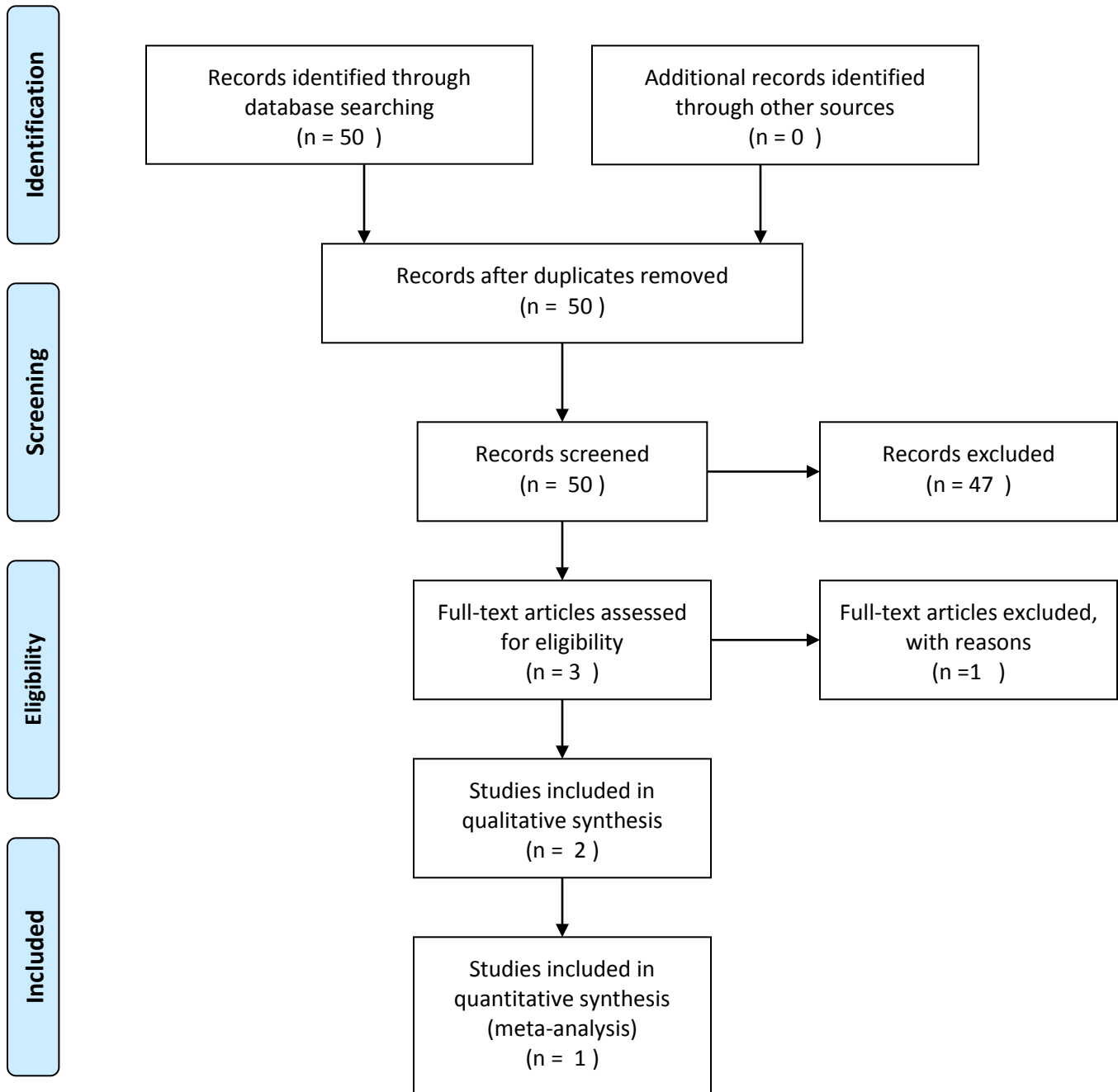


## APPENDIX 1 - PubMed (MEDLINE)

Search strategy: ((nivolumab) OR (opdivo)) AND ((Ureter) OR (bladder) OR (urothelial))

### Translations:

|           |  |
|-----------|--|
| nivolumab | "nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields]  |
| opdivo    | "nivolumab"[Supplementary Concept] OR "nivolumab"[All Fields] OR "opdivo"[All Fields]  |
| Ureter    | "ureter"[MeSH Terms] OR "ureter"[All Fields]   |
| bladder   | "urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields] |



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-03

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Studies that can answer relevant clinical questions.

**Studies included in qualitative synthesis:**

1. “Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial”

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD.

Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7. Epub 2017 Jan 26

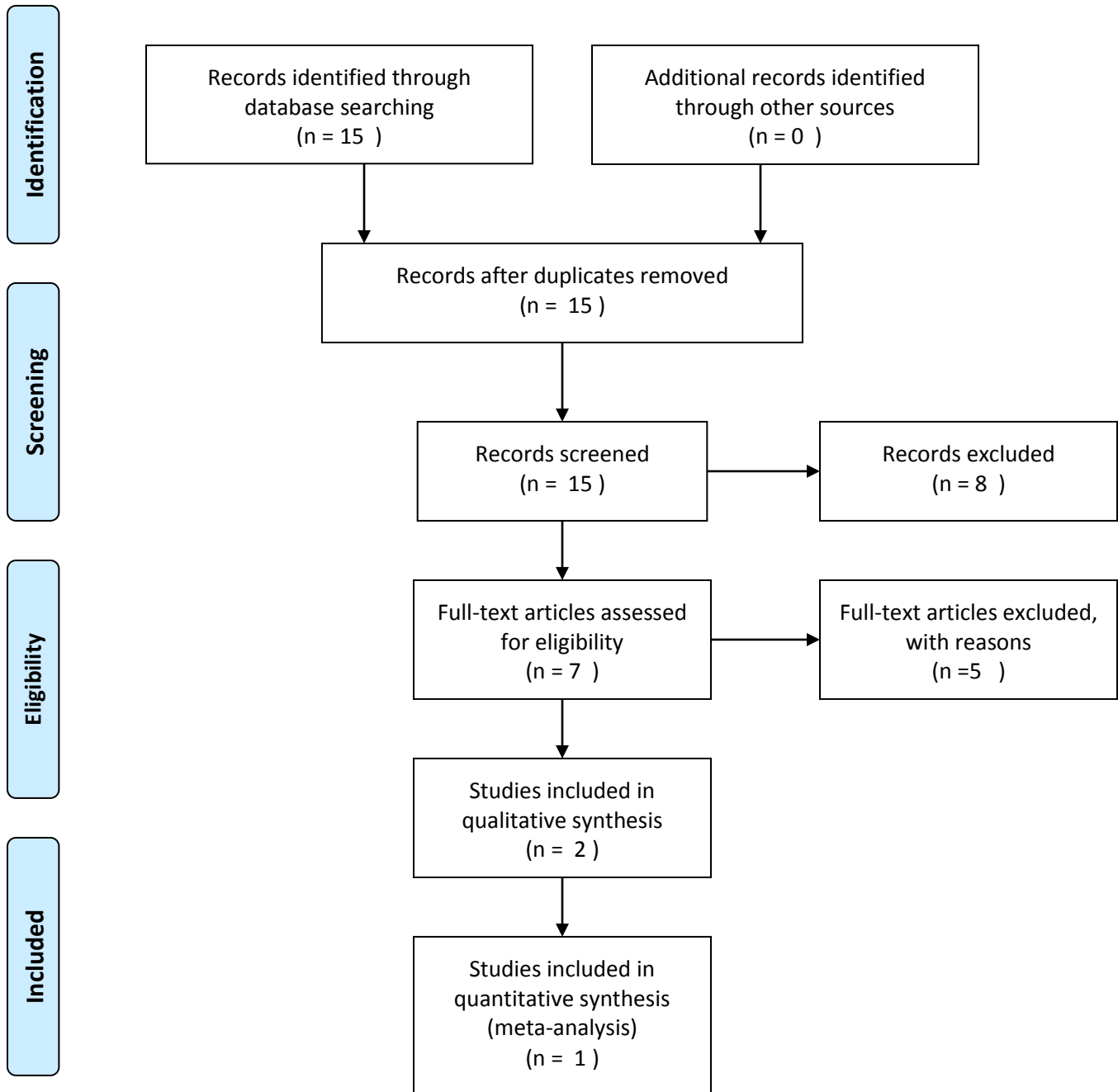
2. “Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.”

Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaika M, Azrilevich A, Rosenberg JE.

Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1590-1598. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X. Epub 2016 Oct 9.

## APPENDIX 2 - Cochrane (CENTRAL)

Search strategy: ("nivolumab" OR "opdivo") AND ("bladder" OR "urothelial")  
(Word variations have been searched)



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-03

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Studies that can answer relevant clinical questions.

**Studies included in qualitative synthesis:**

1. “Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial”

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, Plimack ER, Vaena D, Grimm MO, Bracarda S, Arranz JÁ, Pal S, Ohyama C, Saci A, Qu X, Lambert A, Krishnan S, Azrilevich A, Galsky MD.

Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7.  
Epub 2017 Jan 26

2. “Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial.”

Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai RN, Ott PA, de Braud F, Morse M, Le DT, Jaeger D, Chan E, Harbison C, Lin CS, Tschaike M, Azrilevich A, Rosenberg JE.

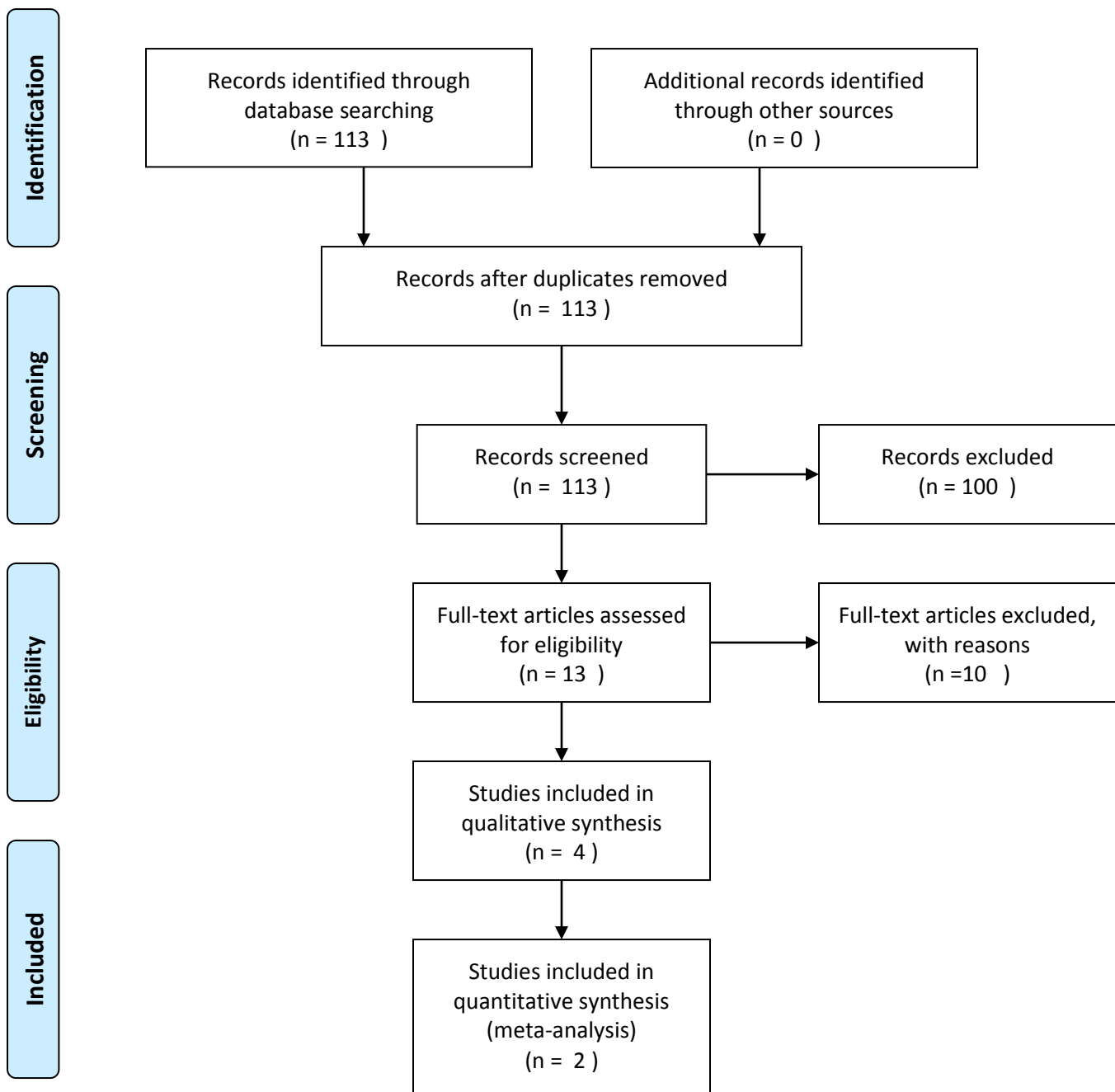
Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1590-1598. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30496-X.  
Epub 2016 Oct 9.

## APPENDIX 3 - PubMed (MEDLINE)

Search strategy: (Vinflunine) AND ((Ureter) OR (bladder) OR (urothelial))

### Translations:

|            |  |
|------------|--|
| vinflunine | "vinflunine"[Supplementary Concept] OR "vinflunine"[All Fields]  |
| Ureter     | "ureter"[MeSH Terms] OR "ureter"[All Fields]   |
| bladder    | "urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields] |



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-08

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Phase III studies that can answer relevant clinical questions. Real-world studies not including Denmark were excluded when data for Danish patients were available. Phase II studies were only considered for the quantitative analysis when no phase III studies were available.

### **Studies included in qualitative synthesis:**

1. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winqvist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H.

J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):182. Winqvist, Eric [added].

2. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.

Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK.

Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17.

3. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis.

Holmsten K, Dohn L, Jensen NV, Shah CH, Jäderling F, Pappot H, Ullén A.

Oncol Lett. 2016 Aug;12(2):1293-1300. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: Oncol Lett. 2017 Jun;13(6):5035.

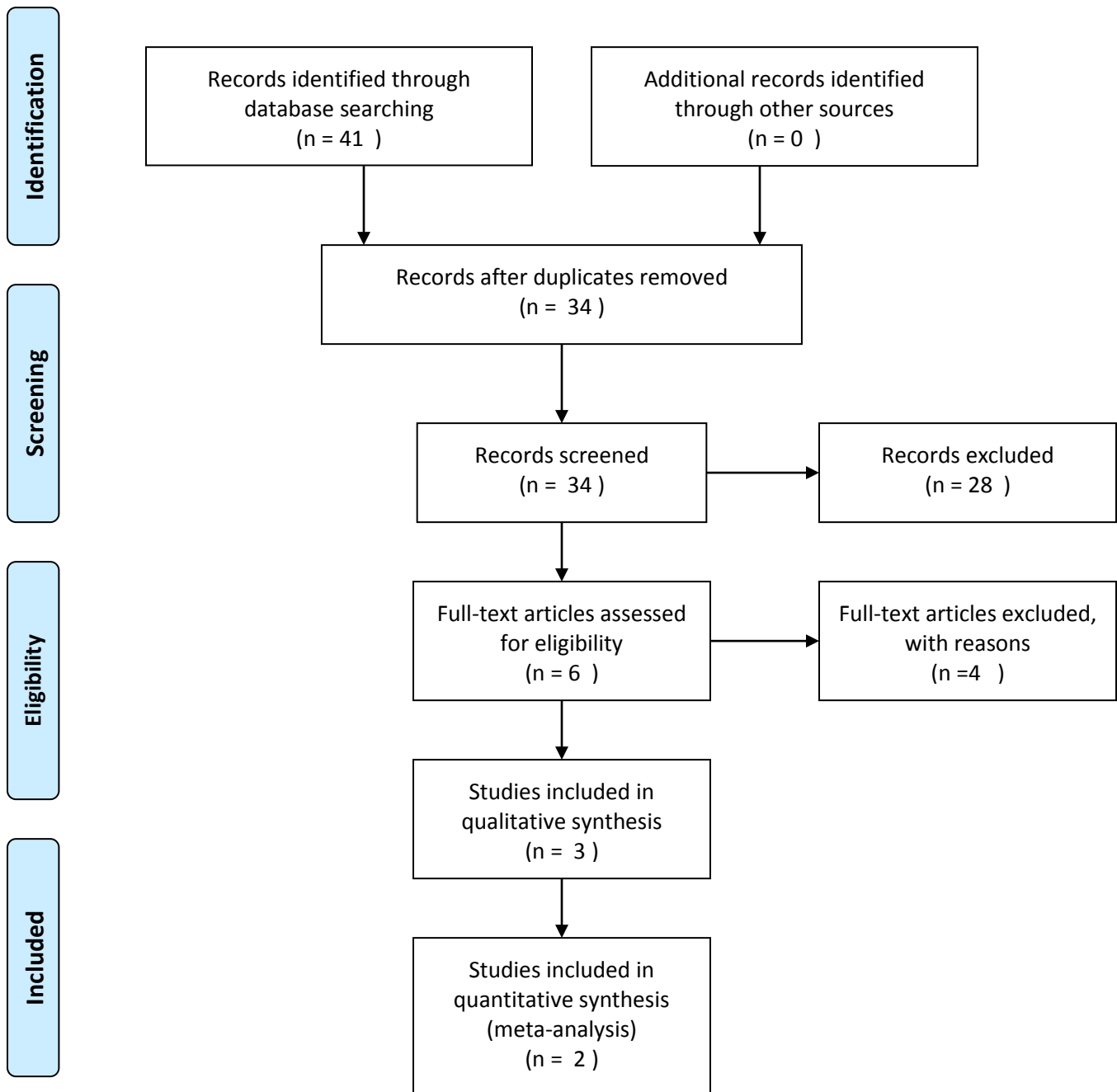
4. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators.

N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17.

## APPENDIX 4 - Cochrane (CENTRAL)

Search string: ("vinflunine") AND ("bladder" OR "urothelial")



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-08

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Phase III studies that can answer relevant clinical questions. Real-world studies not including Denmark were excluded when data for Danish patients were available. Phase II studies were only considered for the quantitative analysis when no phase III studies were available.

**Studies included in qualitative synthesis:**

1. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winqvist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H.

J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):182. Winqvist, Eric [added].

2. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.

Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK.

Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17.

3. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators.

N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17.

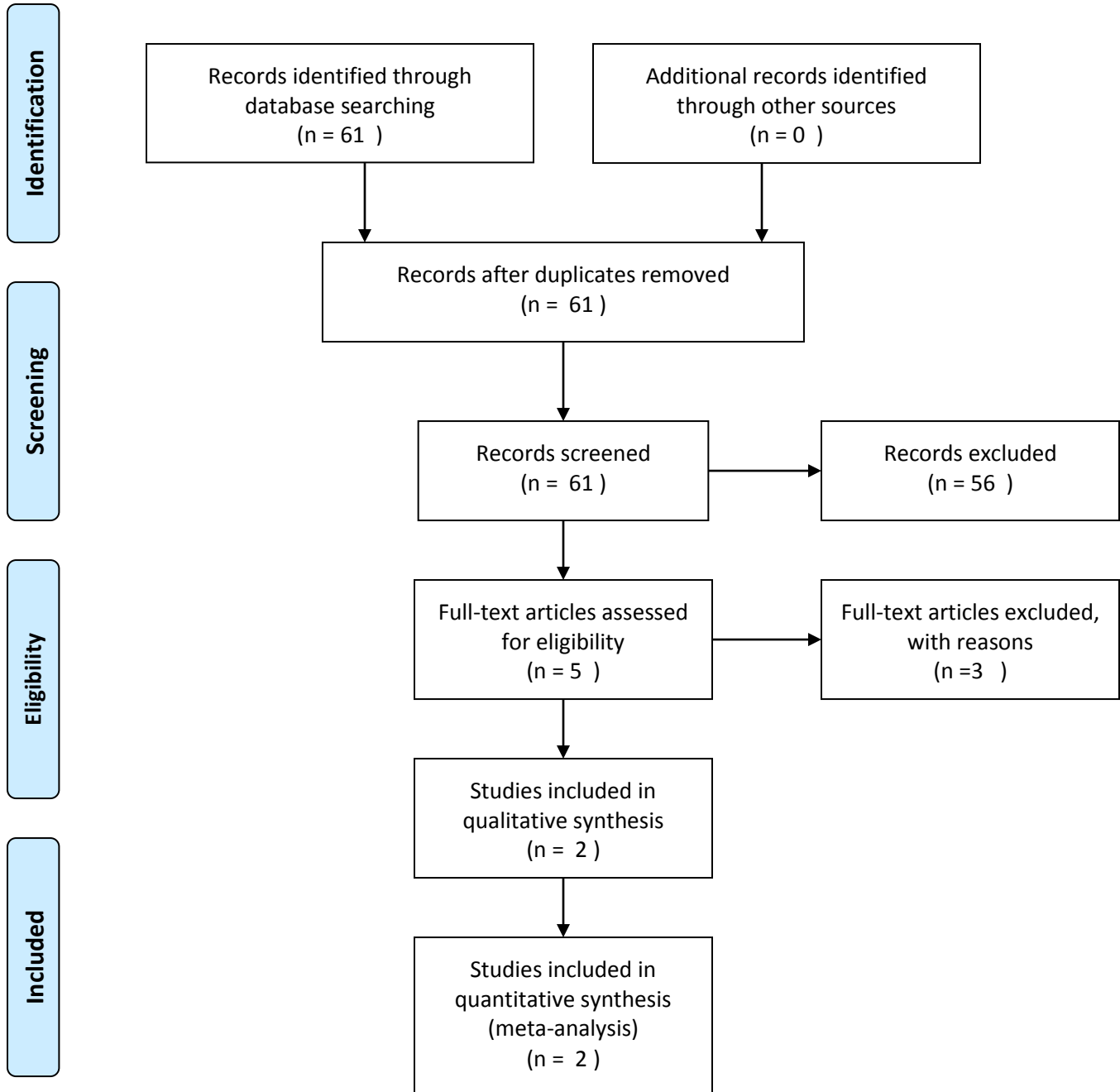


## APPENDIX 5 - PubMed (MEDLINE)

Search strategy: ((Best supportive) OR BSC) AND ((Ureter) OR (bladder) OR (urothelial))

### Translations:

|         |  |
|---------|--|
| Ureter  | "ureter"[MeSH Terms] OR "ureter"[All Fields]   |
| bladder | "urinary bladder"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "bladder"[All Fields]) OR "urinary bladder"[All Fields] OR "bladder"[All Fields] |



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-08

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Phase III studies that can answer relevant clinical questions. Real-world studies not including Denmark were excluded when data for Danish patients were available. Phase II studies were only considered for the quantitative analysis when no phase III studies were available.

**Studies included in qualitative synthesis:**

1. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winqvist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H.

J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):182. Winqvist, Eric [added].

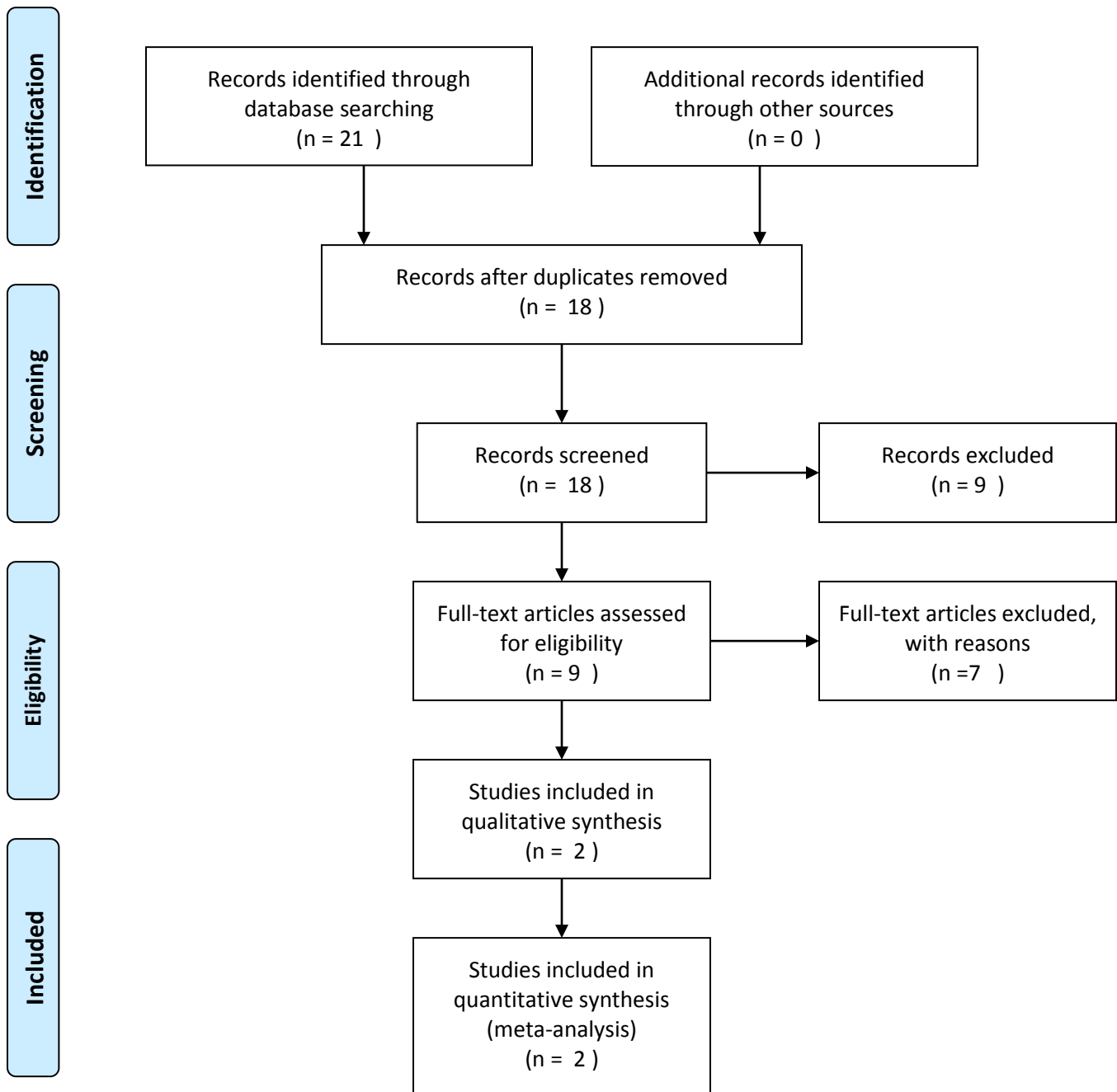
2. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.

Bellmunt J, Fougeray R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK.

Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17.

## APPENDIX 6 - Cochrane (CENTRAL)

Search string: ("Best supportive" OR "BSC") AND ("bladder" OR "urothelial")



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit [www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org).

**Date:** 2017-07-08

**Method:** Two investigators independently screened articles for inclusion by title or abstract and full-text if necessary. Disagreements were resolved by consensus and if not possible, by discussion with a third investigator.

**Inclusion criteria:** Phase III studies that can answer relevant clinical questions. Real-world studies not including Denmark were excluded when data for Danish patients were available. Phase II studies were only considered for the quantitative analysis when no phase III studies were available.

### **Studies included in qualitative synthesis:**

1. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, Caty A, Carles J, Jagiello-Gruszfeld A, Karyakin O, Delgado FM, Hurteloup P, Winquist E, Morsli N, Salhi Y, Culine S, von der Maase H.

J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4454-61. doi: 10.1200/JCO.2008.20.5534. Epub 2009 Aug 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):182. Winquist, Eric [added].

2. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy.

Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, Culine S, Choueiri TK.

Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1466-72. doi: 10.1093/annonc/mdt007. Epub 2013 Feb 17.