

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 Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. november 2017 9. november 2017 9722 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 2017¹. 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

¹ <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 %
PD-L1 negative:		
PD-L1 ekspression $< 1\%$	49 %	51 %
PD-L1 ekspression $< 5\%$	51 %	49 %
PD-L1 positive:		
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]
Inklusion af patienter	2015-2016	2013-2015	2003-2006	2003-2006
Studiedesign	Ukontrolleret	RCT	RCT	RCT
Antal patienter				
ITT	270	35	253	117
PP	265	-	249	108
Median opfølgning OS	7 mdr. [5] 11,5 mdr. [12]	Ikke angivet*	21,5 mdr. [6] 42 mdr. [7]	22,3 mdr. [6] 45 mdr. [7]
Alder				
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 %)
Performancestatus				
0	145 (54 %)	22 (63 %)	72 (28 %)	45 (38 %)
1	125 (46 %)	13 (37 %)	181 (72 %)	72 (62 %)
Antal patienter med organmetastaser				
- Lever	75 (28 %)	7 (20 %)	Ikke angivet	Ikke angivet
- Visceral involvering	227 (84 %)	Ikke angivet	187 (73.9 %)	87 (74.4 %)
Antal patienter med lymfeknudemetastaser	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 Median OS (mdr.)	2 mdr. eller	8,6 [6,1;11,39] vs. 6,9 [5,7;8,0] eller 8,4 ¹	8,6 [6,1;11,3] vs. 4,6 [4,1;7,0]
OS-rate ved 12 mdr.	5 %	41 % [35;47 %] vs. 27 % ² eller Ca. 33 % ²	41 % [35;47 %] vs. 22 % ²
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] ¹	8,4 ²	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 % ²	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 %
Grad 5 bivirkninger				
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 % ¹ eller 30 % ²	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]
PD-L1 negative	
PD-L1 < 1 %:	16 % [11;23 %]
PD-L1 < 5 %:	16 % [11;22 %]
PD-L1 positive	
PD-L1 ≥ 1 %:	24 % [17;32 %]
PD-L1 ≥ 5 %:	28 % [19;40 %]
Hele populationen	20 % [15;25 %]

Responsvarighed (vigtig)

	Prædefineret mindste kliniske relevante forskel	Nivolumab vs. vinflunin	Nivolumab vs. BSC
Absolutte forskelle	2 mdr.	10,4 mdr. [1,9;12,0] vs. 7,4 mdr. [4,5;17,0]^{1*}	Ikke relevant
Klinisk merværdi		Ikke dokumenterbar	Kan ikke vurderes
Evidensens kvalitet	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)

	Prædefineret mindste kliniske relevante forskel	Nivolumab vs. vinflunin	Nivolumab vs. BSC
<u>Absolutte forskelle</u>			
Median PFS	2 måneder eller	2,0 [1,9;2,6] vs. 3,0 [2,1;4,0] eller 2,9	2,0 [1,9;2,6] vs. 1,5 [1,4;2,3]
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.

PD-L1 status	Median PFS [95% CI]	PFS-rate ved 6 mdr. [95% CI]
PD-L1 negative		
PD-L1 < 1 %:	1,9 [1,8;2,0]	22 % [16;29 %]
PD-L1 ≥ 5 %:	2,0 [1,9;2,4]	Ikke angivet
PD-L1 positive		
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 < 1 %	PD-L1-negative < 5 %	PD-L1-positive ≥ 1 %	PD-L1-positive ≥ 5 %	Samlet population
Overlevelse (OS)					
- Median OS 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 efter 12 mdr.	34 % [26;42 %]	37 % [30;44 %]	49 % [40;58 %]	50 % [38;61 %]	41 % [35;47 %]
Objektiv respons					
- Objektiv responsrate	16 % [11;23 %]	16 % [11;22 %]	24 % [17;32 %]	28 % [19;40 %]	20 % [15;25 %]
-Komplet respons	1 %	1 %	4 %	5 %	2 %
-Partielt respons	15 %	15 %	20 %	24 %	17 %
Respons- varighed mdr.	10,4 [3,7;12,0 +]	7,6 [7,4; NA]	NR	NR	2 [1,9;2,6]
Progressions- fri over- levelse (PFS)	22 % [16;29 %]	Ikke angivet	31 % [23;39 %]	Ikke angivet	26 % [21;32 %]
Median PFS, 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/blaerekraeft/>. 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> Anne Sofie Gram Mail: asg@medicinraadet.dk Tlf.: 21 34 34 42 Dorte Glintborg Mail: dgl@medicinraadet.dk Tlf.: 20 85 73 49	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
<i>Fagudvalgs koordinator</i> Ilse Linde Mail: ili@medicinraadet.dk 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

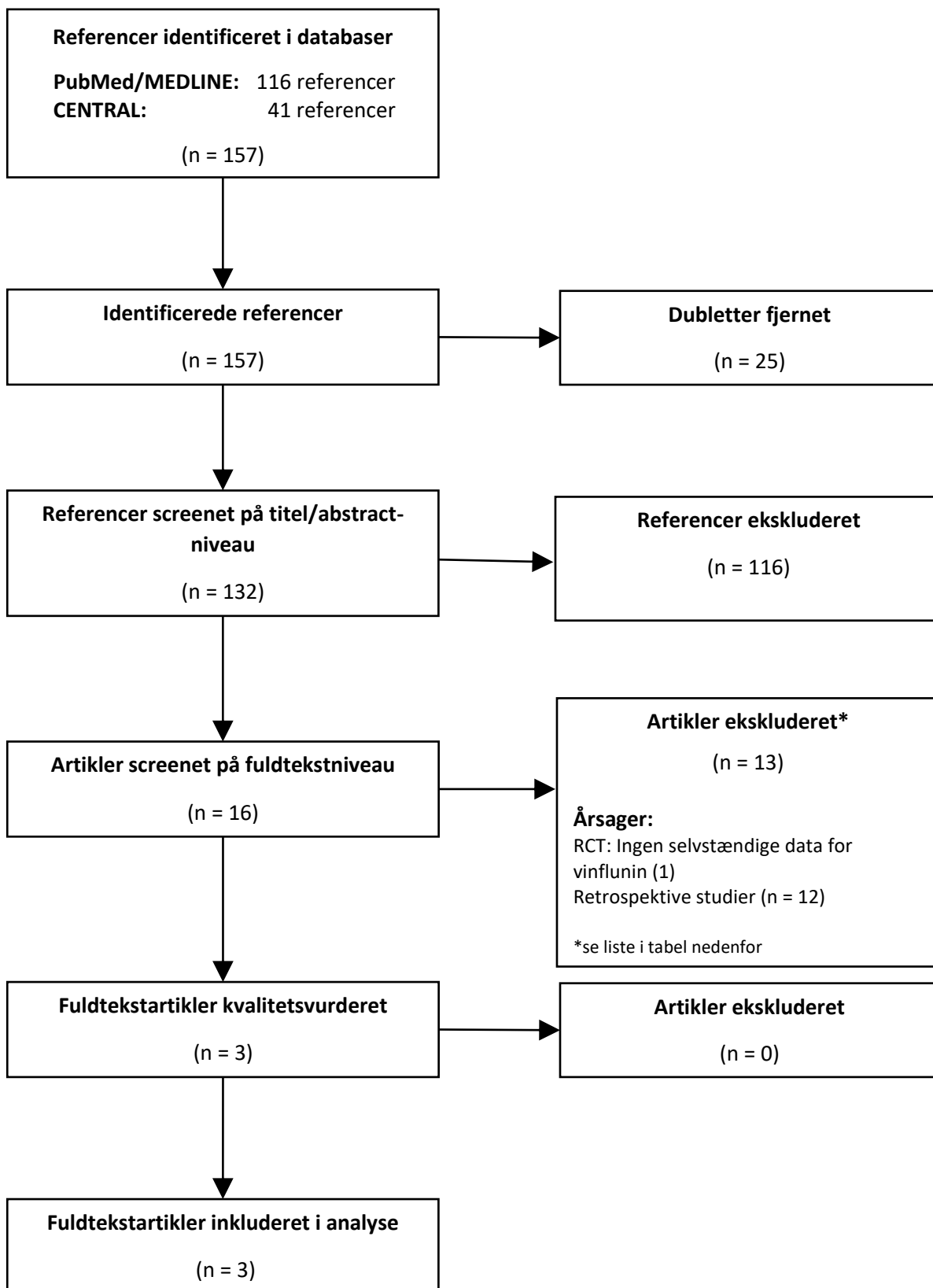
Resultat: 116 referencer

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



Forfatter	Årstal	Titel	Årsag til eksklusion af artikel
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	• Low	There are no relevant confounders ^{1,2} .
Selection of participants into the study	• Low	386 patients were offered treatment, of which 270 participants were included ² . The selection ratio does not deviate from Danish clinical practice.
Classification of interventions	• Low	The intervention is clearly described ²
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design and the study protocol ^{1,2} .
Missing data	• Low	More than 95 % of the study population is included in the primary analysis and all participants were included in the safety analysis ^{1,3} .
Measured outcomes		
Blinded endpoints (disease progression and ORR)	• Low	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 ^{1,2} .
Patient reported outcomes (QOL)	• Moderate	QOL was a non-blinded patient reported outcome.
Adverse events	• Low	Adverse events were a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered to be low.
Selection of reported results	• Low	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2} .
Overall bias	• Low	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is moderate. However, the risk of bias for all other outcomes is considered low.

¹ Sharma et al. 2017. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet. 2017. ² Study protocol: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02387996>. ³ 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. ³ 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	• Low	There is a lack of information on allocation concealment. Randomization was performed by the Biometric department of IRPF [13].
Deviations from intended interventions	• Low	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 ¹ (figur 1), ³ .
Missing data outcomes	• Low	ITT analysis were performed for the primary endpoint ¹ . All treated patients (n=248) were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	• Low	OS was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Blinded endpoints (PFS, ORR)	• Low	PFS and ORR was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Patient reported outcomes (QOL)	• High	QOL was a non-blinded patient reported outcome.
Adverse events	• Low	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of the reported results	• Low	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{,1,2}
Overall bias	• Low	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered low.

¹Bellmunt 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. ²Study 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"> Some concerns 	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"> Low 	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 ^{1,2} .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Efficacy results are presented as safety and ITT analysis. All patients were included in ITT and safety analysis.
Measurement of the outcome		
Blinded endpoints (ORR, PFS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	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"> Low 	Treatment related adverse event were patient reported outcomes.
Selection of the reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes of the study protocol are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2} .
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	The risk of bias is of some concern due to unclarity related to allocation concealment, which may favor cabazitaxel (the sponsors treatment).

¹Bellmunt 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. ² 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 ^{a,b}	very serious ^{c,d}	very serious ^{e,f}	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.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - grade 3 or 4									
3	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^d	serious ^e	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.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate (ORR)									

3	observational studies	not serious	very serious ^{a,b}	very serious ^{c,d}	very serious ^{e,f}	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 %. 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.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Duration of response (DoR)									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious ^{c,d}	serious ^e	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.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Progression-free survival (PFS)									
3	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^d	serious ^e	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.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life (EORTC OLQ C30)									
2	observational studies	serious ^g	serious ^g	very serious ^{c,d}	serious ^e	none	Not estimable.	⊕○○○ 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 ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	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.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - grade 3 or 4									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	none	The total grade 3 or 4 adverse events were 18 % in the nivolumab group, but not estimated for BSC.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate (ORR)									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	none	The mean difference (20 %) seems of clinical relevance as it exceeds the minimal clinically relevant difference (10 %), but the estimate is considered uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Duration of response (DOR)									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	none	Not estimable as none of the BSC patients obtained response. DOR for nivolumab was 10.4 months (1.9-12.0).	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Progression free survival (PFS)									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,c}	serious ^d	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.	⊕○○○ 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 ^e	serious ^a	very serious ^{b,c}	serious ^d	none	The effect is not estimable for BSC.	⊕○○○ 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