

Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab til adjuverende behandling af muskelinvasivt urotelialt karcinom

*Patienter med PD-L1-tumorcelle-
ekspression ≥ 1 % og høj risiko for recidiv
efter radikal operation*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. januar 2023

Ikrafttrædelsesdato 25. januar 2023

Dokumentnummer 158615

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Nivolumab (Opdivo)

Indikation Nivolumab som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspresion $\geq 1\%$, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC.

Lægemiddelfirma Bristol Myers Squibb

ATC-kode L01FF01

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 3. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 14. september 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. december 2022

Rådets anbefaling 25. januar 2023

Sagsbehandlingstid 133 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedr. blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler nivolumab som monoterapi til adjuverende behandling af voksne med kræfttypen muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspresion $\geq 1\%$, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC.

Medicinerådet vurderer, at nivolumab som adjuverende behandling udskyder tiden til sygdomstilbagefald sammenlignet med nuværende praksis, som ikke indebærer en aktiv behandling (observation). For de fleste patienter, som får tilbagefald, vil sygdommen være uhelbredelig.

Behandling med nivolumab indebærer en risiko for alvorlige bivirkninger, herunder pneumonitis, colitis og binyrebarkinsufficiens.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige set i forhold til den forventede effekt. Medicinerådet anbefaler, at nivolumab gives i vægtbaseret dosering og i op til 12 måneder.

Medicinerådet anbefaler, at de behandlende afdelinger opsamler data vedr. effekt og sikkerhed af nivolumab som adjuverende behandling af MIUC. Senest om tre år vil Medicinerådet med udgangspunkt i opfølgende data, herunder data vedrørende overlevelse, vurdere, om der er grundlag for at revurdere anbefalingen.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet nivolumab til behandling af patienter med muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspression ≥ 1 %, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion. Høj risiko defineres her ved følgende:

- Patienter, som har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi: ypT2-pT4a eller ypN+
- Patienter, som ikke har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi: pT3-pT4a eller pN+ (patienter, som ikke var kandidater til eller ikke ønskede behandling med neoadjuvant cisplatin).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

Muskelinvasivt urotelialt karcinom

Invasiv kræft i urinvejene (blære, urinleder og nyrebækken) rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd [1]. Ca. 80-90 % af tilfældene er uroteliale karcinomer. Sygdommen forekommer hyppigst i blæren. Kræft udgående fra de øvre urinveje udgør 10-20 % af det samlede antal tilfælde [1]. Blandt patienter med invasiv blærekræft er 5-årsoverlevelsen på tværs af stadier 45 % (danske patienter udredt i 2015/2016). For patienter, der er cystektomeret som følge af muskelinvasiv blærekræft (stadium $\geq T2$), var 5-årsoverlevelsen for patienter udredt i 2015/2016 på 53 % [2].

Medicinrådet vurderer, at der i Danmark er ca. 50 patienter med MIUC om året, som er kandidater til adjuverende behandling med nivolumab.

Nivolumab

Nivolumab er et antineoplastisk, monoclonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Nivolumab binder til *programmed cell death-1*-receptoren (PD-1-receptoren) og aktiverer et T-cellemedieret respons.

Som adjuverende behandling til urotelial karcinom administreres nivolumab indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i et år.

Nuværende behandling i Danmark

Muskelinvasivt urotelialt karcinom, som ikke er lokalavanceret eller metastatisk, behandles i Danmark med kirurgi (radikal cystektomi eller nefroureterektomi), neoadjuverende kemoterapi (for blærekræft) og evt. strålebehandling. Adjuverende behandling af urotelialt karcinom anvendes aktuelt ikke rutinemæssigt i Danmark, hverken for kræft i blæren eller kræft i de øvre urinveje.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed er baseret på et randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet, studie (CheckMate 274), hvori patienter med høj risiko for recidiv efter cystektomi eller nefroureterektomi blev randomiseret 1:1 til placebo eller adjuverende nivolumab. Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS) i patientgruppen som helhed og blandt patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %. I Tabel A nedenfor præsenteres de væsentligste resultater for effekt og sikkerhed fra CheckMate 274.

Tabel A. Resultater fra CheckMate 274 vedr. effekt og sikkerhed patienter med PD-L1-ekspresion ≥ 1 %

Effekt ¹	Placebo (n = 142)	Nivolumab (n = 140)	Forskel
DFS, median [95 % CI]	8,4 mdr. [5,6; 20,0]	IN [22,1; IN]	HR: 0,53 [0,38; 0,75]
DFS-rate ved 12 mdr.	46,3 %	67,6 %	Absolut forskel: 21,3 %-point
Distant metastasis free survival (DMFS), median [95 % CI]	20,7 mdr. [10,8; IN]	IN [26,0; IN]	HR: 0,60 [0,41; 0,88]
Antal dødsfald ²	■	■	-

Sikkerhed ³	Placebo (n = 351)	Nivolumab (n = 348)	Forskel (absolut, relativ)
Uønskede hændelser, grad ≥ 3 (uanset årsag), %	36,8 %	42,7 %	5,95 %-point, RR: 1,16 [0,97; 1,40]
Uønskede hændelser, grad ≥ 3 (drug-related), %	■	■	RR: ■
Alvorlige uønskede hændelser (drug-related), %	■	■	RR: ■

¹ Patientpopulationen med PD-L1-ekspresion ≥ 1 %.

² Patienter, der har modtaget mindst én administration af nivolumab eller placebo.

³ I den samlede population, uanset PD-L1-status, som modtog mindst én administration af nivolumab eller placebo. Forkortelser: IN = Ikke nået/ikke-estimerbar. IR = Ikke rapporteret.

Baseret på erfaringer fra nuværende dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet, at ca. 1/3 patienter med MIUC, som opereres radikalt, aldrig oplever recidiv. For disse patienter vil adjuverende behandling ikke have kliniske fordele, men alene udgøre en risiko for bivirkninger.

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en Markov-model, der estimerer omkostningseffektiviteten af nivolumab sammenlignet med aktiv observation.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for DFS, bivirkninger og livskvalitetsdata fra CheckMate 274. Til at modellere livskvalitet benyttes en kombination af rapporterede EQ-5D-3L-data fra CheckMate 274 og litteraturbaseret livskvalitetsdata. Til at modellere



nytteværdien i stadierne sygdomsfri og tilbagefald anvendes EQ-5D-3L-data fra CheckMate 274, der konverteres til EQ-5D-5L og vægtes med danske præferencevægte. Der benyttes derudover litteraturbaserede nytteværdier til at modellere fald i nytteværdi som følge af de observerede uønskede hændelser. Da data for den samlede overlevelse i CheckMate 274 endnu ikke er tilgængelig, inddrages ekstern dokumentation for overlevelsen for de patienter, der oplever recidiv.

Medicinrådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne bag denne. For bedst at afspejle det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis er der foretaget ændringer i den anvendte ekstrapolering for DFS, rutinemæssig monitorering samt efterfølgende behandlinger.

Resultaterne fra den analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel B. Analysen viser, at ibrugtagning af nivolumab vil resultere i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). De inkrementelle omkostninger er i høj grad drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten drives af, at patienterne befinder sig længere tid i det sygdomsfri stadie ved behandling med nivolumab.

Den sundhedsøkonomiske analyse antager implicit, at nivolumab resulterer i en overlevelsesgevinst, til trods for at dette ikke er påvist i CheckMate 274. Det er en kritisk usikkerhed, som skyldes, at det i modellen antages, at samtlige patienter, som får recidiv, overgår til behandling for metastatisk sygdom og får tilskrevet en engangsomkostning og en engangs-QALY. For at imødekomme denne usikkerhed præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor effekten af efterfølgende immunterapi reduceres for patienter, som har fået adjuverende nivolumab, samt en analyse med en mindre optimistisk, men klinisk plausibel fremskrivning af DFS for patienter behandlet med nivolumab. Disse følsomhedsanalyser viser, at antagelsen har forholdsvis lille betydning for analysens samlede resultat.

Ydermere bygger analysen på en antagelse om, at patienter, der ikke får et recidiv efter ca. år 5, vil have en risiko for recidiv eller død svarende til baggrundbefolkningens dødelighed. Medicinrådet vurderer, at dette ikke er plausibelt, eftersom patienterne har flere komorbiditeter og større risiko for at udvikle andre kræftformer end baggrundsbefolkningen. For at imødekomme denne usikkerhed præsenterer Medicinrådet flere følsomhedsanalyser, hvor risikoen for at dø øges efter ca. år 5. Medicinrådets følsomhedsanalyser viser, at antagelsen har lille betydning for analysens resultat.



Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab	Placebo	Forskel
Totale omkostninger (beregnet i AIP)	613.265	360.960	252.305
Totale omkostninger (beregnet i SAIP)	■	■	■
Totale leveår	7,13	5,12	2,01
Totale QALY	5,87	4,17	1,70
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 148.256	Beregnet med SAIP: ■

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af nivolumab som mulig standardbehandling vil være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med aktiv observation. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 8 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 35 patienter om året fra år 1.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC)	11
1.3	Nivolumab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	CheckMate 274 [14]	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	17
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	21
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse (DFS)	22
2.4.4	<i>Non-urothelial tract recurrence-free survival</i> (NUTRFS)	29
2.4.5	<i>Distant metastasis-free survival</i> (DMFS)	30
2.4.6	Overlevelse	31
2.4.7	Livskvalitet	31
2.4.7.1	EQ-VAS	32
2.4.7.2	EORTC QLQ-C30	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.5.1	Samlede estimater for sikkerhed	34
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	35
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	38
3.1	Analyseperspektiv	38
3.2	Model	39
3.3	Opgørelse af nytteværdier	41
3.4	Omkostninger	45
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	45
3.4.2	Hospitalsomkostninger	45
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	49
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	49
3.4.5	Patientomkostninger	53



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	54
3.6	Resultater.....	54
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	54
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	55
4.	Budgetkonsekvenser	59
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	59
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	59
5.	Diskussion.....	60
6.	Referencer	62
7.	Sammensætning af fagudvalg	66
8.	Versionslog	67
9.	Bilag.....	68
9.1	8. udgave af TNM-klassifikationen fra UICC for blærekræft [43].....	68
9.2	8. udgave af TNM-klassifikationen fra UICC for kræft i de øvre urinveje [42]	69
9.3	Studiekarakteristika for CheckMate 274.....	70
9.4	Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse	73



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 66.



Begreber og forkortelser

BSA:	Legemesoverflade (<i>Body Surface Area</i>)
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DMFS:	<i>Distant Metastasis-Free Survival</i>
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease Free Survival</i>)
DoR:	Varighed af respons (<i>Duration of Respons</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	Ikke nået
IR:	Ikke rapporteret
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MIUC:	Muskelinvasivt urotelialt karcinom
NUTRFS:	<i>Non-urothelial tract recurrence-free survival</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
SE:	<i>Standard error</i> (standardfejl)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet nivolumab til adjuverende behandling af patienter med muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC). Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Bristol Myers Squibb.

Bristol Myers Squibb fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedr. blære- og urotelialkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC)

Invasiv kræft (stadie \geq T1) i blæren eller i de øvre urinveje rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf halvdelen vil have muskelinvasiv sygdom (stadie \geq T2). Omkring 75 % af patienterne er mænd [1]. Ca. 80-90 % af tilfældene af kræft i urinvejene er uroteliale karcinomer og 80-90 % af tilfældene ses i blæren, mens kræft udgående fra de øvre urinveje udgør 10-20 % af det samlede antal tilfælde. Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Opgjort uanset sygdomsstadie levede der ved udgangen af 2016 ca. 14.000 patienter med urotelialkræft i Danmark. Sygdommen er forbundet med væsentlig overdødelighed. Patienter med muskelinvasiv blærekræft – den største gruppe blandt patienter med MIUC – har på tværs af stadier en 5-årsoverlevelse på 45 % (danske patienter udredt i 2015/2016). For patienter cystektomeret som følge af muskelinvasiv blærekræft var 5-års overlevelsen 53 % (patienter udredt i 2015-2016) [46; 60].

Urotelialkræft stadieinddeles i Danmark i henhold til 8. udgave af TNM-klassifikationen fra Union International Contre le Cancer (UICC) fra 2016. Klassifikationssystemet for blærekræft og kræft i de øvre urinveje fremgår af hhv. Bilag 9.1 og 9.2 [3,4]. Overordnet er de kræftstadier, som er relevante for nærværende rapport, karakteriseret ved, at tumoren har invaderet blærevæggens muskulatur samt evt. regionale lymfeknuder, men at sygdommen fortsat kan bortopereres med kurativt sigte (se afsnit 1.3). Tumorbeskrivelse baseret på en patologisk undersøgelse markeres ved 'p', mens beskrivelse foretaget efter neoadjuverende kemoterapi markeres med 'yp'.

Det er vanskeligt at finde danske estimater for størrelsen af præcis den patientgruppe, der kandiderer til adjuverende behandling med nivolumab. Det skyldes, at der jf. indikationen specifikt er tale om patienter med urotelialt karcinom i blære og øvre urinveje, samt at behandlingen forudsætter radikal resektion, er afgrænset til patienter med bestemte sygdomsstadier og er afhængig af evt. tidligere neoadjuverende kemoterapi samt PD-L1-ekspression \geq 1 %.



Som årligt gennemsnit fra 2018 til 2021 fik 372 patienter med blærekræft foretaget en cystektomi i Danmark [2]. Af disse er ca. 35 % i høj risiko for recidiv, dvs. \geq ypT2/N+ eller \geq pT3/N+, svarende til 130 patienter. Heraf har omkring en tredjedel PD-L1-ekspression \geq 1 %, svarende til 43 patienter. Hertil kommer et mindre antal patienter med urotelialt karcinom i de øvre urinveje. Der forventes således at være ca. 50 patienter med MIUC om året i Danmark, som er kandidater til adjuverende behandling med nivolumab.

Patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom i blæren eller de øvre urinveje, som er egnede til antineoplastisk behandling, har en estimeret median overlevelse på 16-20 måneder [1,5–11]. For patienter, der ikke er egnede til antineoplastisk behandling, er den mediane overlevelse kort (ca. 3-6 måneder [12]).

1.3 Nivolumab

Nivolumab er en checkpointhæmmer med handelsnavnet Opdivo. Nivolumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræft (der henvises til [produktresuméet](#)). I denne rapport vurderes nivolumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:

Nivolumab som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspression \geq 1 %, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC.

'Høj risiko' defineres her ved følgende:

- *Patienter, som har modtaget neoadjuvant cisplatin: ypT2-pT4a eller ypN+*
- *Patienter, som ikke har modtaget neoadjuvant cisplatin: pT3-pT4a eller pN+, og som ikke var kandidater til eller ikke havde samtykket til behandling med neoadjuvant cisplatin.*

I relation til denne indikation administreres nivolumab jf. EMAs produktresumé ved 30 minutters intravenøs (i.v.)-infusion af 240 mg hver 2. uge eller ved 60 minutters i.v.-infusion af 480 mg hver 4. uge. I Danmark anvender man dog som udgangspunkt nivolumab i vægtbaseret dosering, da farmakologiske studier viser, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering [13].

Den maksimale anbefalede behandlingsvarighed for nivolumab som adjuverende behandling er 12 måneder.

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



1.4 Nuværende behandling

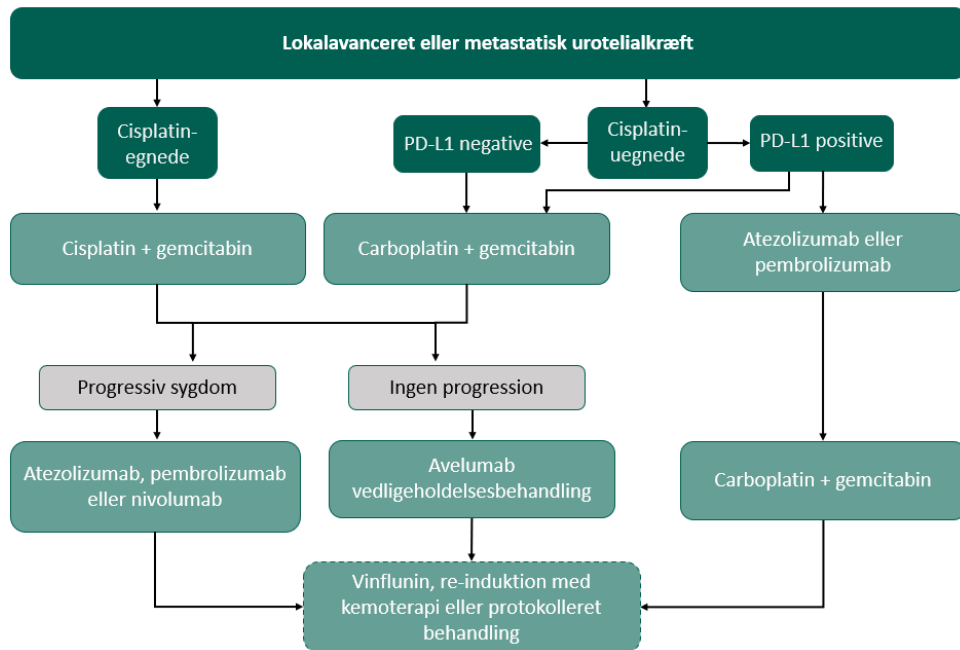
Dansk Blærecancer Gruppe (DaBlaCa) har udarbejdet nationale kliniske retningslinjer for behandling af urinvejskræft, hvoraf ca. 90 % af tilfældene er uroteliakarcinomer. Retningslinjerne adskiller sig, afhængigt af om der er tale om kræft i blæren eller i de øvre urinveje.

For patienter med MIUC (T2-T4a, N0-1, M0) i blæren, som udgør ca. 80-90 % af patienterne, der kandiderer til nivolumab, anbefales radikal cystektomi forudgået af neoadjuverende, platinbaseret kemoterapi, hvis patienten er egnet til dette. Efter cystektomi med urinafledning anbefales observation med CT-scanninger af thorax og abdomen efter ca. 4, 12 og 24 måneder. Rutinemæssig anvendelse af adjuverende kemoterapi anbefales ikke [4].

For patienter med MIUC i de øvre urinveje (ved high grade tumor, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik og/eller tumor, der er for stor til lokalbehandling) anbefales radikal nefroureterektomi. Rutinemæssig anvendelse af neoadjuverende og adjuverende kemoterapi anbefales aktuelt ikke ved kræft i de øvre urinveje. Opfølgning med CT-scanninger af thorax og abdomen anbefales efter ca. 4, 12, 24 og 36 måneder [3].

Det primære behandlingsmål er at reducere risikoen for recidiv og dermed forbedre overlevelsen.

Ved primært inoperabel lokalavanceret eller metastatisk sygdom eller recidiv efter tidligere operation afhænger behandling af PD-L1-ekspression og behandlingshistorik. I første linje anvendes ofte platinbaseret kemoterapi evt. efterfulgt af avelumab vedligeholdelsesbehandling. Hos patienter med er PD-L1-positive tumorer anbefales immunterapi (atezolizumab eller pembrolizumab) uden forudgående platinbaseret kemoterapi. Figur 1 skitserer algoritmen for behandling af metastatisk sygdom[4].



Figur 1. Behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at CheckMate 274-studiet er det eneste studie, som er relevant for den nærværende indikation for nivolumab, dvs. adjuverende behandling af MIUC. Der er derfor ikke foretaget en systematisk litteratursøgning.

Der er afrapporteret data fra CheckMate 274 i en artikel: Bajorin et al. (2021) [14] og som abstracts, herunder Bajorin et al. (2021) [15] og Galsky et al. (2021) [16].

I ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport er der anvendt data, som findes i artikelformat (CheckMate 274 [14]) og/eller EMAs EPAR [17] samt visse tilfælde *data-on-file* fra Bristol Myers Squibb.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Studie anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CheckMate 274 [NCT02632409]	Patienter med MIUC med høj risiko for recidiv efter radikal operation ¹ <ul style="list-style-type: none">• Patienter, som havde modtaget neoadjuvant cisplatin: ypT2-pT4a eller ypN+²• Patienter, som ikke havde modtaget neoadjuvant cisplatin: pT3-pT4a eller pN+², og som ikke var kandidater til eller ikke havde samtykket til behandling med neoadjuvant cisplatin	Nivolumab	Placebo	DFS, NUTRFS, DMFS, OS (immutert) ³ HRQoL (EQ-5D-5L samt EORTC QLQ-C30) og sikkerhed (klassificeret med MedDRA og gradereret med CTCAE)	DFS, behandlingsvarighed, dosisintensitet, data vedr. sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

¹ Studiet inkluderede patienter uanset PD-L1-ekspression (n = 709). Studiet var stratificeret på PD-L1-ekspression (>/< 1 %). Effektdata i Medicinrådets vurdering baseret på data fra subgruppen af patienter med PD-L1-ekspression > 1 % (n = 282), svarende til den EMA-godkendte indikation. Sikkerhedsdata er baseret på alle patienter, uanset PD-L1-status, som har modtaget mindst én administration af placebo eller nivolumab.

² Der henvises til afsnit 1.2.

³ Der er ikke fremsendt *time-to-event*-data for overlevelse. Dog indeholder ansøgningen hændelsesrater for dødsfald ved de to anvendte opfølgningstidspunkter.

Forkortelser: CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)*. DMFS = *Distant Metastasis-Free Survival*. DFS = *Sygdomsfri overlevelse (Disease Free Survival)*. EORTC = *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*. MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. NUTRFS = *Non-urothelial tract recurrence-free survival*. OS = *Samlet overlevelse (Overall Survival)*.



2.2.1 CheckMate 274 [14]

CheckMate 274 (NCT02632409) er et igangværende, dobbeltblindet, multicenter, randomiseret fase III-forsøg, der evaluerer nivolumab sammenlignet med placebo som adjuverende behandling hos voksne med MIUC, der har høj risiko for recidiv efter radikal resektion. Randomisering var stratificeret på PD-L1-status ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), tidligere neoadjuvant cisplatin-behandling og spredning til lymfeknuder. Studiestart var den 22. marts 2016, og den estimerede slutdato er den 3. april 2026. I ansøgningen anvendes der data fra to forskellige opfølgningstidspunkter fra CheckMate 274.

Patienter, som havde modtaget tidligere neoadjuverende behandling, skulle være i stadie ypT2-pT4a eller ypN+. Patienter, som ikke havde modtaget neoadjuverende behandling, skulle være i stadie pT3-pT4a eller pN+. De patienter, som ikke tidligere havde modtaget neoadjuvant cisplatin-behandling, skulle enten have været uegnede hertil eller have afvist behandlingen. Radikal cystektomi eller nefroureterektomi skulle være foretaget < 120 dage inden randomisering. Patienter med delvis cystektomi eller nefroureterektomi, patienter, som havde modtaget anden adjuverende behandling, og patienter med autoimmun sygdom kunne ikke indgå i studiet.

Det primære mål var at sammenligne DFS for nivolumab vs. placebo hos samtlige randomiserede patienter samt i en subgruppe af patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), sygdomsspecifik overlevelse (DSS), NUTRFS, DMFS, sikkerhed og HRQoL. Uddybende studiekarakteristika fremgår af Bilag 9.3.

I alt blev 709 patienter randomiseret 1:1 til enten nivolumab (240 mg i.v. hver anden uge) eller placebo (i.v. hver anden uge). Behandlingen blev administreret i op til 1 år og blev seponeret ved recidiv, uacceptabel toksicitet og/eller tilbagetrækning af samtykke. Af de $n = 709$ -inkluderede patienter (ITT-populationen) havde i alt $n = 282$ PD-L1 $\geq 1\%$. Af disse blev $n = 140$ randomiseret til nivolumab og $n = 142$ randomiseret til placebo.

Al effektdata i Medicinrådets vurdering er baseret på subgruppen af patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ i overensstemmelse med EMAs tildelte indikation. For resultater vedr. sikkerhed tages der dog afsæt i den større, samlede sikkerhedspopulation, dvs. alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status, som modtog mindst én dosis af intervention eller komparator ($n = 699/n = 709$).

Gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed i ansøgningen er baseret på data fra to forskellige interimanalyser. Det tidligste datasæt er fra august 2020 og anvendes i ansøgningen til afsnit vedr. helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Den mediane opfølgning var 22,1 og 18,7 måneder for hhv. nivolumab og placebo i patientpopulationen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$.

Det seneste datasæt er fra februar 2021 og anvendes i ansøgningen i afsnit vedr. effekt (*disease free survival* [DFS], *non-urothelial tract recurrence-free survival* [NUTRFS] og *distant metastasis-free survival* [DMFS]). Den mediane opfølgning var 25,5 og 22,4 måneder for hhv. nivolumab og placebo hos patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med MIUC med PD-L1-tumorcelleekspresion $\geq 1\%$, som har høj risiko for recidiv efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC.	Svarende til EMA-indikation og den PD-L1-positive subgruppe i CheckMate 274. Overordnet er der god overensstemmelse mellem studiepopulationen i CheckMate 274 og den tilsvarende behandlingsegnete danske patientpopulation.	Samme population
Intervention	Nivolumab, 240 mg i.v. hver 2. uge. Behandlingen gives i maksimalt et år.	I tråd med produktresuméets anbefalede dosering. I dansk klinisk praksis gives nivolumab til andre indikationer med vægtbaseret dosering (og dosering hver 2. eller 4. uge).	Samme som intervention, dog anvendes i hovedanalysen vægtbaseret dosering hver 4. uge
Komparator	Observation (placebo i CheckMate 274)	Aktiv observation er aktuel praksis i Danmark. Adjuverende behandling gives ikke rutinemæssigt.	Samme komparator
Effektmål	DFS, NUTRFS, DMFS, HRQoL (EQ-5D-3L samt EORTC QLQ-C30) og sikkerhed (klassificeret med MedDRA og graderet med CTCAE)	Medicinrådet bemærker, at der ikke er indsendt data vedr. OS. De øvrige effektmål, som anvendes i ansøgningen, anvendes også i Medicinrådets vurdering.	DFS, behandlingsvarighed, dosisintensitet, data vedr. sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

2.3.1 Population

Tabel 3 nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i CheckMate 274, opgjort for gruppen af patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$.



Tabel 3. CheckMate 274-baselinekarakteristika for patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 %

	Alle randomiserede patienter med PD-L1-ekspression ≥ 1 %	
	Placebo n = 142	Nivolumab n = 140
Alder, gennemsnit (interval), år	65,9 (45-84)	64,4 (34-92)
Mænd, %	78,9	72,1
Etnicitet¹		
Kaukasisk, %	76,8	74,3
Asiatisk, %	19,7	23,6
ECOG performance status		
PS 0, %	59,9	61,4
PS 1, %	37,3	36,4
PS 2, %	2,8	2,1
Rygehistorik		
Nuværende eller tidligere, %	71,1	68,6
Aldrig, %	28,2	30
Ukendt, %	0,7	1,4
Lokalisation af tumor		
Blære, %	82,4	80,7
Nyrebækken, %	9,9	13,6
Urinleder, %	7,7	5,7
Tumorstadie ved resektion		
pTx, %	0	2,9
pT0, %	2,1	2,1
pTis, %	0	0
pT1, %	1,4	2,9
pT2, %	18,3	13,6
pT3, %	58,5	62,1
pT4a, %	19,0	16,4
Spredning til lymfeknuder ved resektion		
N0 eller NX med < 10 lymfeknuder resekeret, %	26,8	27,1
N0 med ≥ 10 lymfeknuder resekeret, %	26,8	30,0
N1, %	23,2	20,7
N2, %	18,3	20,0
N3, %	4,9	2,1
Tidligere neoadjuverende behandling med cisplatin		
Ja, %	43,0	40,7

¹ Resterende patienter var af anden etnicitet end kaukasisk eller asiatisk.



Overordnet er patientpopulationerne i behandlingsarmene for nivolumab og placebo sammenlignelige. I gennemsnit var patienterne ca. 65 år, og der ses en væsentlig overvægt af mandlige patienter samt tidligere rygere. Ca. 60 % af patienterne har ECOG performance status 0 i begge grupper, og omtrent 20 % af patienterne i begge grupper havde kræft i de øvre urinveje, mens de resterende patienter havde kræft i blæren.

Ovenstående patientkarakteristika kan sammenlignes med danske opgørelser for cystektomerede patienter i perioden 1. september 2019 - 31. august 2020. Her var medianalderen på diagnosetidspunktet 70 år, og kønsfordelingen var 73,6 % mænd og 26,4 % kvinder. Afgrænses den cystektomerede population til patienter < 75 år og med stadium T2+, blev der i Danmark givet neoadjuverende kemoterapi til 51 %, hvoraf langt de fleste er behandlet med cisplatinbaseret kemoterapi.

Blandt danske patienter, der fik foretaget cystektomi, ses en større andel af patienter med T2, N0 (34,6 %), og mens næsten 44 % af patienterne i CheckMate 274 havde sygdom i stadium T3 eller T4a (N0), var tallet blot 16,5 % hos cystektomerede danske patienter [2]. Endelig er andelen af patienter med N+ højere i CheckMate end i den danske population af cystektomerede patienter [2,15]. Det bemærkes, at disse tal ikke kan sammenlignes 1:1, idet patienter i CheckMate 274 blev inkluderet på baggrund af sygdom i stadie $\geq T2$ (/N+) efter neoadjuvant cisplatin eller $\geq T3$ (/N+) for patienter, der var uegnede til eller fravalgte neoadjuverende cisplatin. Disse kriterier svarer til EMA-indikationen.

For danske patienter, der blev behandlet for lokalavanceret eller metastatisk sygdom, sås en fordeling sammenlignelig med CheckMate 274 mellem kræft i blæren (ca. 80 %) og kræft i de øvrige urinveje (ca. 20 %) [1].

Medicinerådets vurdering af population

Generelt er patientkarakteristika velbalanceret inden for de to grupper. Medicinerådet bemærker dog, at andelen af mænd i gruppen randomiseret til nivolumab er 7 %-point lavere end i gruppen randomiseret til placebo. Da mænd med MIUC har lidt bedre prognose end kvinder, kan dette måske medføre en lille underestimering af effektforskelle i CheckMate 274. Medicinerådet vurderer dog, at den eventuelle betydning af dette forhold er særdeles begrænset.

For parametre såsom alder, køn, rygehistorik og lokalisation af tumor vurderer Medicinerådet, at patienterne i CheckMate 274 er sammenlignelige med den danske patientpopulation, der kandiderer til behandling med nivolumab, jf. indikationen. Andelen af patienter i CheckMate 274, som har fået neoadjuverende cisplatin, er ligeledes sammenlignelig med danske forhold, for så vidt angår patienter med blærekræft. Medicinerådet bemærker dog, at andelen fremstår lidt lav, set i lyset af at knap 20 % af patienterne i CheckMate 274 havde kræft i de øvre urinveje. Disse patienter tilbydes ikke som standard neoadjuverende cisplatin i dansk klinisk praksis. Dette forholds eventuelle indflydelse på overførbareheden af studiets resultater vil være minimal.

Sammenlignet med den danske population af cystektomerede patienter med MIUC havde flere af patienterne i CheckMate 274 mere avanceret sygdom, og patienterne var i



lidt bedre performance status. Dette kan medvirke til, at CheckMate 274 hhv. under- og overestimerer DFS i både interventions- og kontrolgruppen. Det vurderes, at forskellene samlet set er af begrænset betydning for resultaternes overførbarehed.

Medicinerådet vurderer, at populationen i CheckMate 274 overordnet er sammenlignelig med gruppen af behandlingsegne patienter i dansk praksis.

2.3.2 Intervention

Nivolumab er et antineoplastisk, monoclonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Nivolumab binder til *programmed cell death-1*-receptoren (PD-1-receptoren) og aktiverer et T-cellemediert respons.

I CheckMate 274 gives nivolumab med doseringen 240 mg i.v. hver 2. uge. Dette er i tråd med den i produktresuméet anbefalede dosering. Som adjuvant behandling administreres nivolumab indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i et år. I studiet var den mediane eksponeringsvarighed 8,8 måneder for behandling med nivolumab og 8,2 måneder for placebo. Der er væsentlig erfaring med nivolumab i Danmark, da præparatet anvendes til en række andre onkologiske indikationer. Tre danske afdelinger har desuden deltaget i CheckMate 274.

I dansk klinisk praksis gives nivolumab (til andre indikationer) oftest med vægtbaseret dosering som 3 mg/kg hver 2. uge eller 6 mg/kg hver 4. uge. Medicinerådet har for andre af nivolumabs indikationer vurderet, at der ikke er evidens for klinisk betydende forskelle mellem fast og vægtbaseret dosering af nivolumab [18,19].

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet anvender den angivne intervention og dosering. I den sundhedsøkonomiske hovedanalyse ændres doseringen dog til 6 mg/kg hver 4. uge i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Muskelinvasivt urotelialt karcinom, som ikke er lokalavanceret eller metastatisk, behandles i Danmark med kirurgi (radikal cystektomi eller nefroureterektomi), neoadjuverende kemoterapi (blærekræft) eller evt. strålebehandling. Sidstenævnte er ikke førstevalg til patienter, der kan tilbydes cystektomi. Adjuvant behandling af urotelialt karcinom anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark, hverken for kræft i blæren eller kræft i de øvre urinveje. Patienter observeres i stedet med planlagte CT-scanninger med henblik på tidlig identifikation af recidiv efter radikal cystektomi eller nefroureterektomi.

I ansøgningen anvendes aktiv observation som komparator. I CheckMate 274 anvendes placebo som komparator.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet anvender aktiv observation som komparator.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for sygdomsfri overlevelse (DFS), *non-urothelial tract recurrence-free survival* (NUTRFS), *distant metastasis-free survival* (DMFS), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) opgjort med EQ-5D-5L samt EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*).

Virksomheden har ikke indsendt Kaplan-Meier-data for samlet overlevelse (OS), men har indsendt deskriptive opgørelser for antallet af hændelser ved de to opfølgningstidspunkter.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for adjuverende behandling, men bemærker samtidigt, at der ikke foreligger egentlige overlevelsedata for en behandling, hvis primære formål er at reducere risiko for recidiv og dermed forbedre patienternes overlevelse. I ansøgningen er der ikke præsenteret evidens, der dokumenterer en sammenhæng mellem DFS og OS for den specifikke patientpopulation.

Medicinerådet medtager i sin vurdering data for alle ovenstående mål for effekt og sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra CheckMate 274-studiet med primært fokus på populationen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ (se afsnit 2.2.1). Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$. Kaplan-Meier-estimatoren er anvendt til estimering af DFS, NUTRFS og DMFS og stratificerede Cox proportional hazards-modeller til estimering af hazard ratios (HR) og 95 % konfidensinterval.

Gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed i ansøgningen er baseret på data fra to forskellige opfølgningstidspunkter. Det tidligste datasæt er fra august 2020 og anvendes i ansøgningen til afsnit vedr. helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Det seneste datasæt er fra februar 2021 og anvendes i ansøgningen i afsnit vedr. effekt (DFS, NUTRFS og DMFS), se afsnit 2.2.1.

For effektmålet overlevelse er der ikke foretaget en formel analyse, og der foreligger ikke tid-til-hændelses-data. Ansøger har alene oplyst hændelsesraterne ved de to forskellige opfølgningstidspunkter (se afsnit 2.4.6).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i CheckMate 274 og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.



I Medicinrådets vurdering af effekt indgår der kun data fra populationen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$, svarende til den godkendte indikation. I gennemgangen af mål for sikkerhed tages der dog afsæt i data fra samtlige randomiserede patienter uanset PD-L1-status. Det giver et større antal eksponerede, og det forventes ikke, at der er nogen PD-L1-afhængig forskel i frekvensen og typerne af uønskede hændelser.

I den sundhedsøkonomiske hovedanalyse anvendes der ligeledes baselinekarakteristika og effektdata fra populationen med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ samt data vedr. sikkerhed fra samtlige randomiserede patienter.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Oversigt over effektestimater fra CheckMate 274

Effektmål	Placebo n = 142	Nivolumab n = 140	Forskel
DFS, median [95 % CI]	8,4 mdr. [5,6; 20,0]	IN [22,1; IN]	HR: 0,53 [0,38; 0,75]
DFS-rate ved 12 mdr.	46,3 %	67,6 %	Absolut forskel: 21,3 %-point
NUTRFS, median [95 % CI]	10,8 mdr. [5,7; 20,7]	IN [25,8; IN]	HR: 0,54 [0,39; 0,77]
DMFS, median [95 % CI]	20,7 mdr. [10,8; IN]	IN [26,0; IN]	HR: 0,60 [0,41; 0,88]
Antal dødsfald ¹	■	■	■

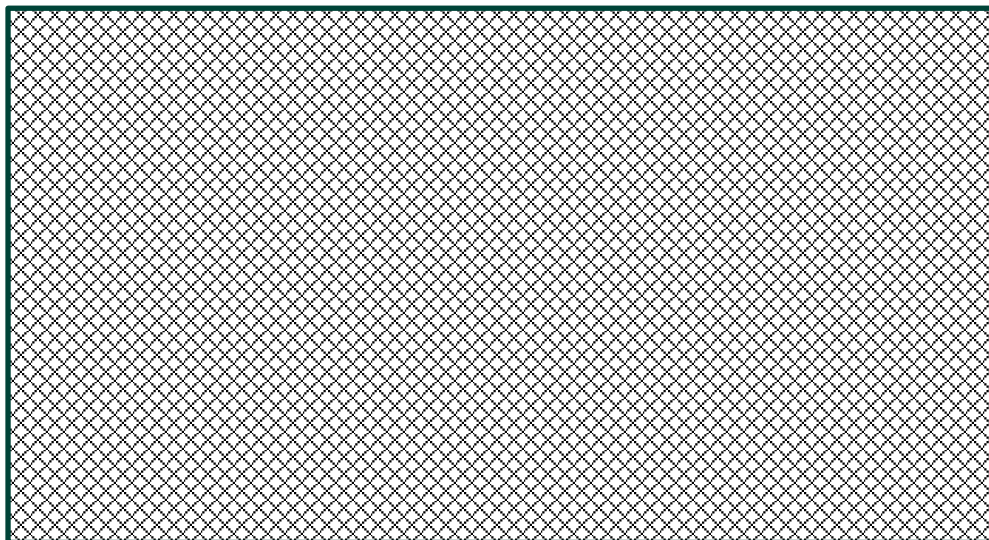
¹ Patienter, der har modtaget mindst én administration af nivolumab eller placebo og ved hhv. median 25,5 og 22,4 måneders opfølgning.

Forkortelser: IN = Ikke nået/ikke estimerbar. IR = Ikke rapporteret.

2.4.3 Sygdomsfri overlevelse (DFS)

Det primære effektmål DFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af recidiv eller død uanset årsag. Ansøger har ikke indsendt data, der understøtter en korrelation mellem DFS og OS i den relevante eller nært beslægtede patientpopulationer. Ansøger henviser til FDA- og EMA-vejledninger for markedsføringstilladelsesansøgninger vedr. onkologiske endepunkter, hvori anvendelse af DFS angives som et acceptabelt primært effektmål under visse omstændigheder [20,21].

Efter 25,5 og 22,4 måneders median opfølgning for hhv. nivolumab og placebo var i alt 50 % af hændelserne indtruffet. Resultater for DFS fremgår af Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier-estimer for sygdomsfri overlevelse i patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$
Forkortelser: CI = confidence interval. HR = hazard ratio. NE = not estimable. NIVO = nivolumab. NR = not reached. PBO = placebo. PD-L1 = programmed death-ligand 1.

Median DFS for placebogruppen var 8,4 måneder [5,6; 20,0], mens medianen for nivolumabgruppen ikke var nået i den anvendte og seneste interimanalyse. Det nedre konfidensinterval for medianen for nivolumabgruppen var 22,1 måneder.

Frasat subgruppen af patienter med kræft i de øvre urinveje var øvrige subgrupperanalyser konsistente med de ovenfor viste data. For patienter med kræft i øvre urinveje (ureter og urinbækken) havde 13/25 patienter i placebogruppen en DFS-hændelse mod 14/27 i nivolumabgruppen. I placebogruppen var den mediane DFS på 25,95 måneder [5,62; IN] mod 11,24 måneder [5,59; IN] i nivolumabgruppen. Den tilhørende hazard ratio for nivolumab vs. placebo var ikke statistisk signifikant (HR: 1,48 [0,66; 3,29]) [17].

Medicinrådets vurdering af DFS

Medicinrådet vurderer, at estimerne for DFS i CheckMate 274 demonstrerer, at patienter, der behandles med adjuverende nivolumab, har mindre risiko for at få recidiv eller at dø end patienter, som behandles med placebo inden for den observerede tidshorisont. Kaplan-Meier-kurverne for både nivolumab og placebo flader ud ved omkring 1-2 års opfølgning, hvor *numbers at risk* dog også er væsentligt reduceret. Dette indikerer, at risikoen for recidiv herefter er markant mindre end i perioden ca. 0-2 år efter operation.

En usikkerhed i vurderingen af, om DFS-resultaterne er overførbare til dansk klinisk praksis, må tilskrives, at flere patienter i CheckMate 274 har kræft i et mere avanceret stadium, end det er tilfældet i den danske patientpopulation (se afsnit 2.3.1). Medicinrådet bemærker dog, at der i EMAs EPAR er subgrupperanalyser på sygdomsstadium, og at der her ikke ses en tendens mod større effekt af nivolumab på DFS hos patienter med mere avanceret sygdom (HR for DFS for stadium pT0-2: 0,70 [0,30; 1,65], pT3: 0,51 [0,33; 0,80], pT4a: 0,51 [0,23; 1,14]) [17]. Samlet vurderer Medicinrådet, at forskellen i fordelingen af



sygdomsstadier mellem CheckMate 274 og den danske patientpopulation er af begrænset betydning.

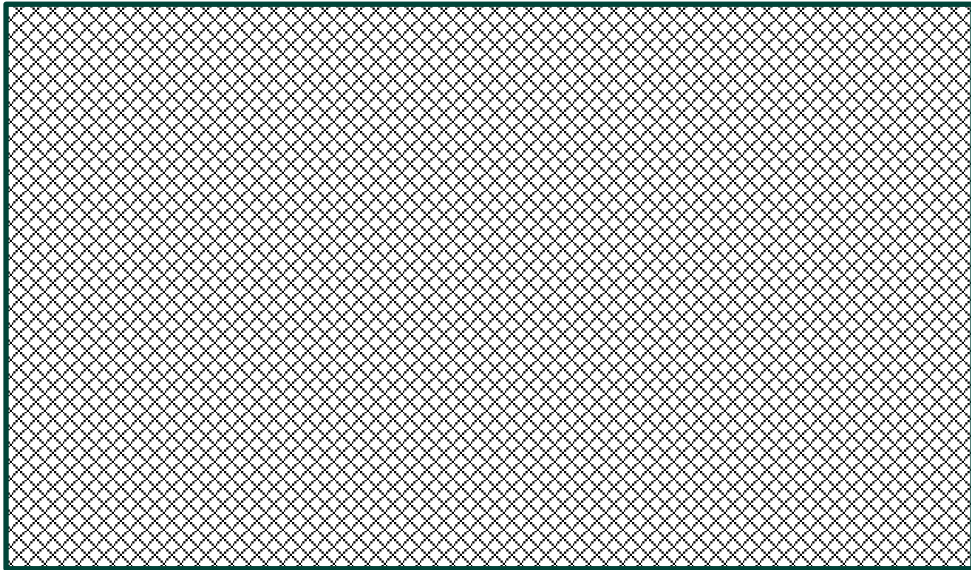
Patienterne i CheckMate 274 er samlet set i lidt bedre performance status og har færre komorbiditeter, end det vurderes at være tilfældet for den danske patientpopulation, hvilket kan medvirke til, at CheckMate 274 overestimerer DFS i både interventions- og kontrolgruppen. Det er usikkert, om den observerede effektforskel for DFS er påvirket af dette forhold.

Overordnet vurderer Medicinrådet dog, at resultaterne for DFS forventes af være overførbare til dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker, at der for subgruppen med kræft i de øvre urinveje ikke er påvist en DFS-gevinst, men anerkender, at der er tale om en meget lille stikprøvestørrelse, hvorfor der kan være tale om et tilfældigt fund. Medicinrådet har ikke kendskab til en plausibel biologisk forklaring for de observerede forskelle og bemærker, at immunterapi anvendes som en af standardbehandlingerne for fremskreden/metastatisk sygdom for blærekræft såvel som kræft i de øvre urinveje.

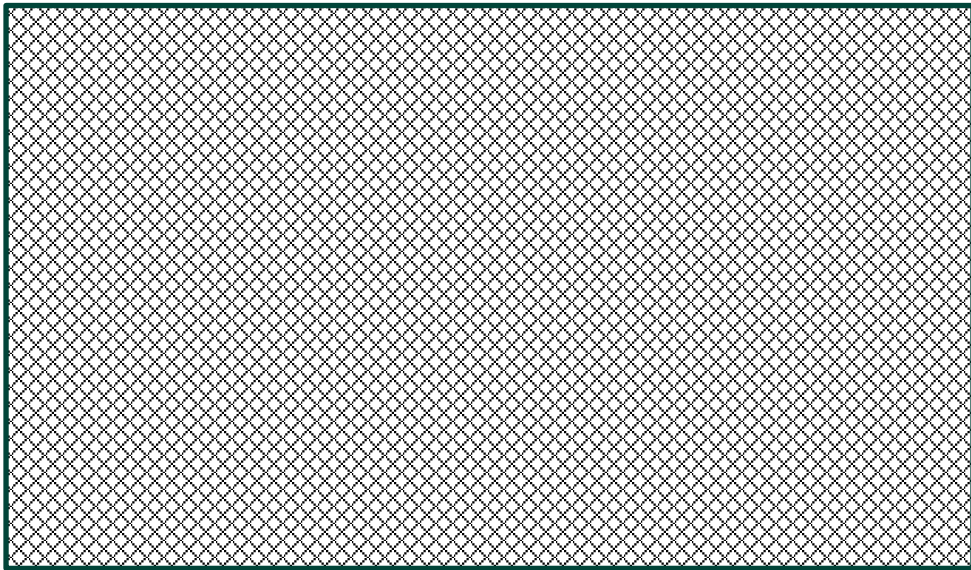
Ekstrapolering af DFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende nivolumab er det nødvendigt at ekstrapolere det observerede DFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at DFS for nivolumab og placebo ikke kan antages at være proportionale. Ansøger estimerer og ekstrapolerer derfor DFS med separate modeller for nivolumab og placebo.

Ansøger har testet 7 standardparametriske modeller til ekstrapolering af DFS. Ansøger har valgt at anvende en Gompertz-fordeling til at ekstrapolere DFS for både nivolumab og placebo, se Figur 3 og Figur 4. Gompertz-fordeling har – efter generaliseret gamma – det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller for ekstrapolering af det observerede data. Derudover vurderer ansøger, at Gompertz-fordelingen fitter bedst på den observerede hazard-funktion for både nivolumab og placebo.

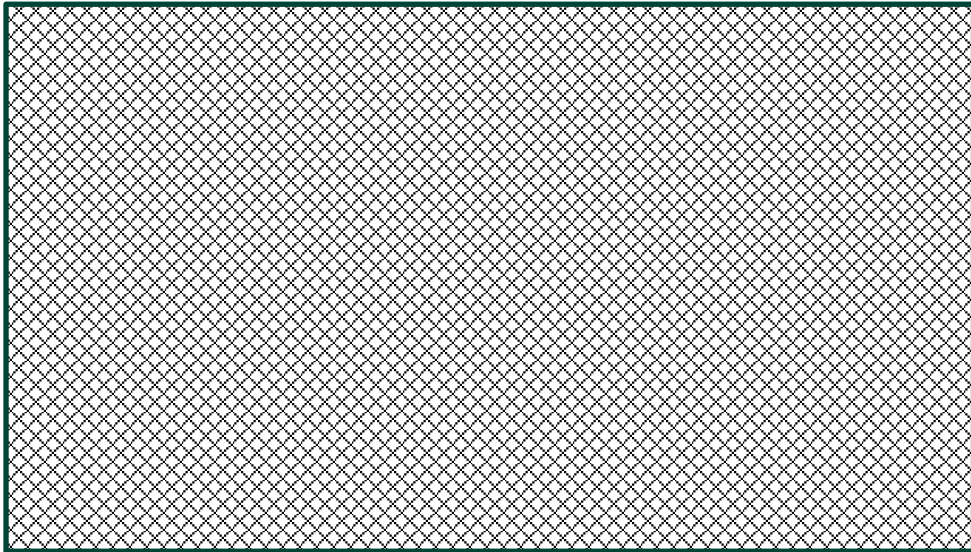


Figur 3. Ekstrapoleringer af DFS for nivolumab

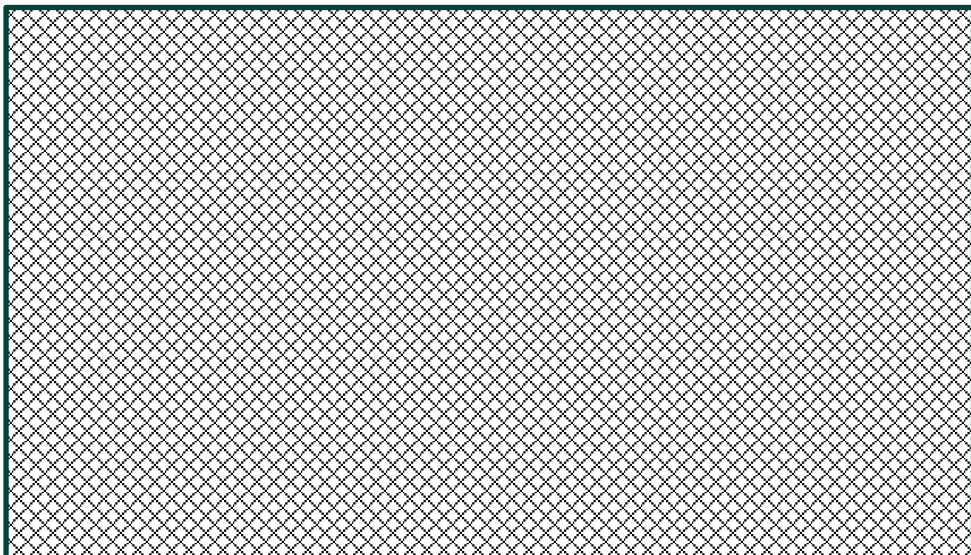


Figur 4. Ekstrapoleringer af DFS for placebo

Ansøger angiver, at patienter, der ikke får recidiv inden for de første 3-5 år efter operation, har en lille risiko for tilbagefald og derfor ophører med yderligere observation. På den baggrund vurderer ansøger, at anvendelsen af Gompertz-fordelingen er klinisk plausibel, da hazard-funktionen krydser den generelle befolknings dødelighed efter ca. 4 år for både nivolumab og placebo, hvormed patienternes dødelighed ikke længere drives af sygdommen, men svarer til den generelle befolkning, se Figur 5 og Figur 6.



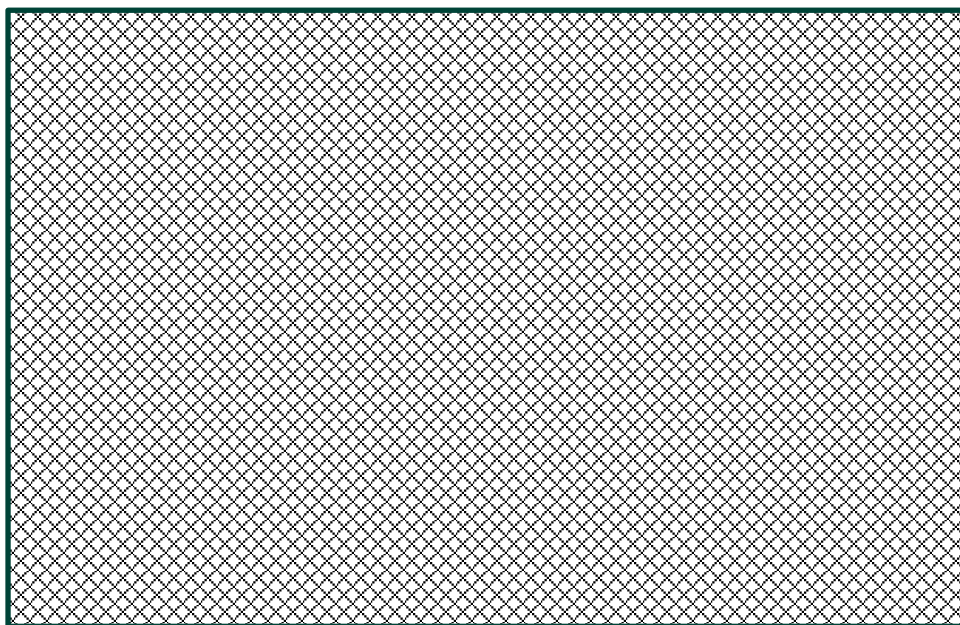
Figur 5. Udglattede hazard-kurver og standardparametriske funktioner for nivolumab



Figur 6. Udglattede hazard-kurver og standardparametriske funktioner for placebo

Ansøger anvender eksternt data til at underbygge valget af ekstrapolering for placebo ved at sammenholde data fra CheckMate 274 med et studie af Sternberg et al. 2015 [22]. Sternberg et al. 2015 er et randomiseret fase III-studie, hvor patienterne blev randomiseret 1:1 til enten aktiv observation (den relevante arm med henblik på ekstern validering) eller adjuverende kemoterapi efter radikal cystektomi.

For at undgå, at risikoen for recidiv eller død bliver lavere end den køns- og aldersjusterede danske befolknings mortalitet, justerer ansøger ekstrapoleringerne med data for baggrundsbefolkningens dødelighed.



Figur 7. Sammenligning af DFS for patienterne, der modtager placebo i CheckMate 274 og aktiv observation ('deferred chemotherapy') i Sternberg et al. 2015 [22]

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for sygdomsfri overlevelse

Ansøger har valgt de mest optimistiske ekstrapolationer (Gompertz) for nivolumab såvel som placebo. I begge tilfælde har disse funktioner det næstbedste statistiske fit (AIC/BIC) i forhold til det observerede DFS data. Ansøger argumenterer blandt andet for, at resultater fra gruppen af patienter, der ikke får adjuvant kemoterapi i Sternberg et al. 2015-studiet (hvorfra der findes data med væsentlig længere opfølgning), er i rimelig overnesteemelse med resultater fra placebogruppen i CheckMate 274 (se Figur 7).

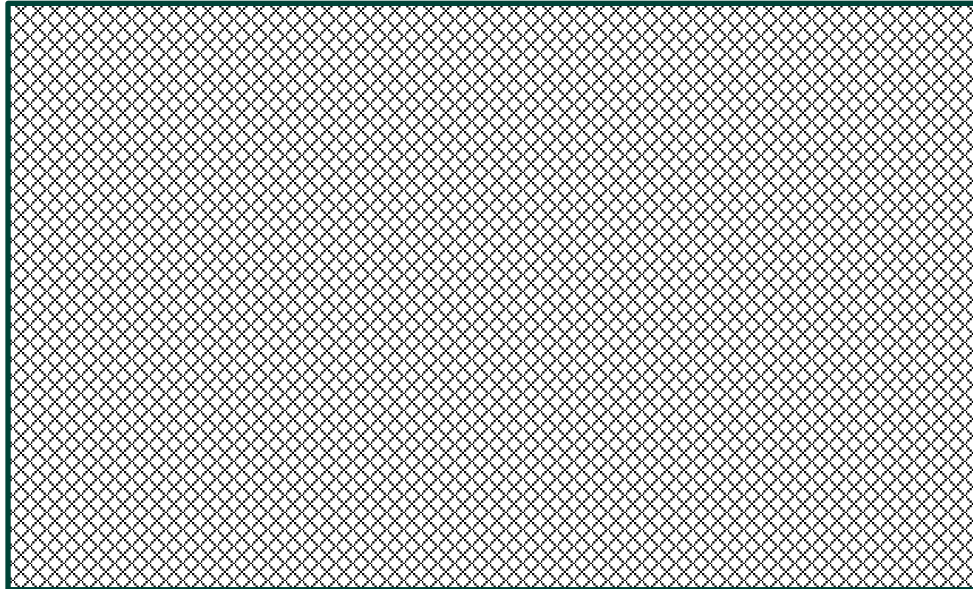
Medicinrådet bemærker, at Sternberg et al. 2015 [22] alene inkluderede patienter med blærekræft, og at disse – modsat patienter i CheckMate 274 – ikke måtte have modtaget neoadjuvant kemoterapi. Det fremgår ydermere af ansøgningen, at de observerede data fra Sternberg et al. 2015 placerer sig mellem ekstrapolationerne med hhv. Gompertz- og generaliseret gamma-fordeling. Andre studier kunne have været inddraget i den eksterne validering, hvortil ansøger alene anvender Sternberg et al. 2015. POUT-studiet (Birtle et al. 2020) undersøgte effekten af adjuverende kemoterapi over for observation i patienter med urotelialkræft i de øvre urinveje [23,24]. Et lidt ældre studie af Griffith et al. 2011 undersøgte effekten af neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi (cisplatin, methotrexat og vinblastin) over for observation i patienter med blærekræft [25]. Medicinrådet bemærker, at ingen af de tre studiers relevante arme er helt sammenlignelige med CheckMate 274's placebogruppe, men at alle studierne indikerer, at ekstrapolation med Gompertz-funktionen overestimerer plateau-dannelsen fra omkring år 3-4 og fremefter.

Medicinrådet vurderer samlet, at den klinisk set mest plausible funktion til ekstrapolering af DFS er generaliseret gamma for både nivolumab og placebo.



Generaliseret gamma er ydermere den funktion, der har det bedste statistiske fit til det observerede data for både nivolumab og placebo.

Medicinrådets foretrukne ekstrapolering af sygdomsfri overlevelse for nivolumab og placebo ses i Figur 8. Ekstrapoleringerne for nivolumab og placebo er justeret for mortaliteten i baggrundsbefolkningen (alders- og kønsjusteret).



Figur 8. Det observerede KM-data samt ekstrapolerede kurver for sygdomsfri overlevelse for nivolumab og placebo i Medicinrådets hovedanalyse. De ekstrapolerede kurver er justeret så risikoen for recidiv ikke kan være lavere end dødeligheden i den alders- og kønsjusterede baggrundsbefolkning.

I modellen bliver det ekstrapolerede DFS-data anvendt til at modellere forekomsten af hændelser (recidiv og død). Ansøger anvender data fra CheckMate 274 til at definere andelen af patienter, der oplever hhv. recidiv og død. I studiet var ■■■ % af de rapporterede hændelser recidiver, mens ■■■ % var dødsfald. Denne fordeling af DFS-hændelser antages i modellen at være konstant, indtil risikoen for recidiv eller død tilsvarede baggrundsbefolkningens dødelighed (ca. år 5). Denne antagelse er forbundet med stor usikkerhed, idet der endnu ikke foreligger overlevelsesdata eller anden data, der kan underbygge en konstant fordeling over tid fra CheckMate 274. Det er vanskeligt at foretage en følsomhedsanalyse, som specifikt tester betydningen af denne antagelse. Medicinrådet har valgt at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor log-normal-funktionen anvendes til fremskrivning af DFS for nivolumab. Denne fremskrivning er mindre optimistisk end hovedanalysen, men er også klinisk plausibel og imødekommer noget af den usikkerhed, der opstår som konsekvens af manglende data for overlevelse.

Medicinrådet vurderer, at patienter, der ikke har oplevet et recidiv efter ca. 5 år, fortsat vil have en risiko for recidiv eller død, der er højere end baggrundsbefolkningens dødelighed, eftersom patienterne har større risiko for at udvikle andre komplikationer og kræftformer, der gør, at de forventeligt lever kortere end baggrundsbefolkningen. For at imødekomme denne usikkerhed præsenterer Medicinrådet flere følsomhedsanalyser,



hvor risikoen for recidiv eller død øges efter ca. år 5, så patienter, der er sygdomsfri, har hazard rater, der er hhv. 1,2, 1,5 og 2,0 gange højere end baggrundsbefolkningens dødelighed, hvormed patienterne vil have en kortere overlevelse end baggrundsbefolkningen i modellen. Der eksisterer ingen kilder, der underbygger denne vurdering, hvorfor den er baseret på et klinisk skøn.

Median, 3-års- og 5-årsrate for sygdomsfri overlevelse baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 5.

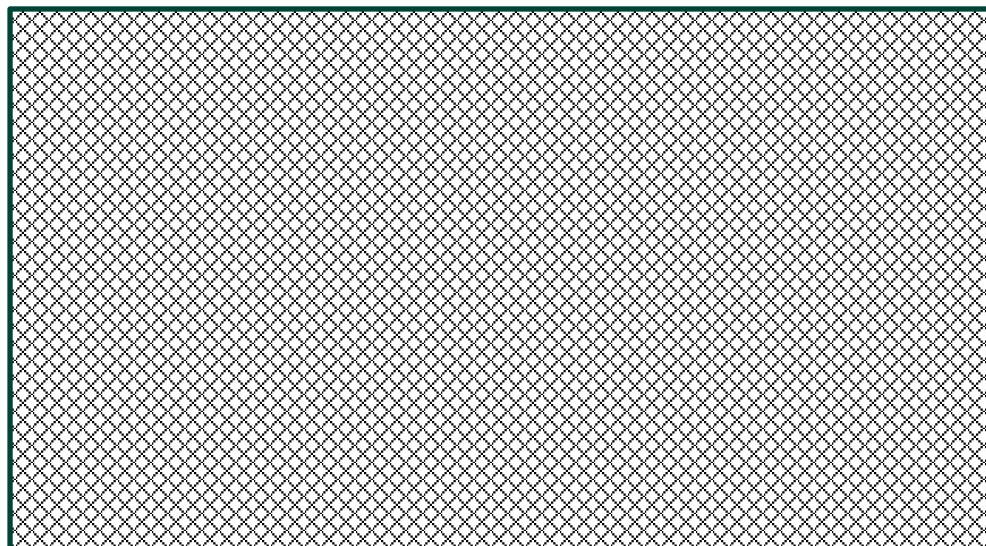
Tabel 5. Medicinrådets antagelser vedr. median, 3-års- og 5-årsrate for DFS

Behandling	Median DFS i modellen [mdr.]	3-årsrate i modellen	5-årsrate i modellen	Median DFS fra CheckMate 274 [mdr.]
Nivolumab	■	■	■	Ikke nået
Placebo	■	■	■	8,4

2.4.4 *Non-urothelial tract recurrence-free survival (NUTRFS)*

NUTRFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af et recidiv (fjernmetastase eller recidiv, der forekommer lokalt, men uden for urinvejene) eller død uanset årsag. Hændelser, der indgår i NUTRFS, vil også blive medtaget i DFS, men NUTRFS repræsenterer specifikt recidivhændelser, som er forbundet med en ringere prognose.

Efter 25,5 og 22,4 måneders median opfølgning for hhv. nivolumab og placebo var i alt 48,5 % af hændelserne indtruffet. Resultater for NUTRFS fremgår af Figur 9.



Figur 9. *Non-urothelial tract recurrence-free survival* i patienter med PD-L1 \geq 1 %

Forkortelser: CI = confidence interval. HR = hazard ratio. NE = not estimable. NIVO = nivolumab. NR = not reached. PBO = placebo. PD-L1 = programmed death-ligand 1.



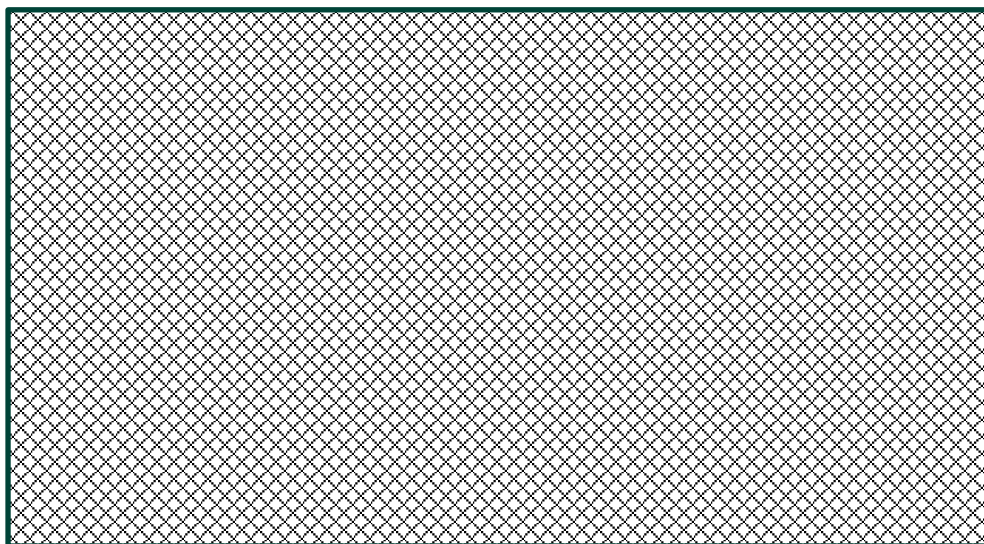
Medicinerådets vurdering af NUTRFS

Medicinerådet konstaterer, at resultaterne for NUTRFS stort set er identiske med resultaterne for DFS, hvilket stemmer overens med klinisk erfaring. Resultaterne for NUTRFS er behæftet med samme usikkerheder som resultaterne for DFS.

2.4.5 Distant metastasis-free survival (DMFS)

DMFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af et recidiv i form af en eller flere fjernmetastaser eller død uanset årsag. Hændelser, der indgår i DMFS, vil også indgå i DFS og NUTRFS, men DMFS repræsenterer specifikt recidivhændelser, som er forbundet med en ringere prognose. Ansøger angiver, at DMFS kan anses som et surrogatmål for overlevelse, og henviser til to studier, der belyser associationen mellem de to effektmål. Begge undersøgelser er dog foretaget i en anden patientpopulation med en anden kræftform (prostatakræft) [26,27].

Efter 25,5 og 22,4 måneders median opfølgning for hhv. nivolumab og placebo var i alt 39,7 % af hændelserne indtruffet. Resultater for DMFS fremgår af Figur 10.



Figur 10. Distant metastasis-free survival i patienter med PD-L1 \geq 1 %

Forkortelser: CI = confidence interval. HR = hazard ratio. NE = not estimable. NIVO = nivolumab. NR = not reached. PBO = placebo. PD-L1 = programmed death-ligand 1.

Medicinerådets vurdering af DMFS

Ved seneste opfølgningstidspunkt viser resultaterne for DMFS, at patienter, som behandles med nivolumab, har mindre risiko for at få fjernmetastaser eller at dø end patienter, som behandles med placebo. Resultaterne for DMFS er behæftet med samme usikkerheder som DFS, hvorfor der henvises til dette afsnit. Medicinerådet fremhæver, at det er uvist, om der er en korrelation imellem DMFS og OS for patienter med uroteliale karcinomer.



2.4.6 Overlevelse

Ansøger angiver, at det præspecificerede signifikansniveau for OS ikke blev opnået ved interimanalysen fra februar 2021, som anvendes for de øvrige effektmål. Derfor er Kaplan-Meier-data for OS jf. ansøger forsat blindet, og dermed findes der ikke median-estimer eller en hazard ratio for overlevelse. Medicinrådet har opfordret ansøger til at fremsende alle tilgængelige data, der kan belyse nivolumabs effekt på overlevelse. Ansøger har som respons fremsendt hændelsesraterne for dødsfald ved de to opfølgningstidspunkter for patienter med PD-L1 ≥ 1 %, som har modtaget mindst én administration af nivolumab eller placebo (se Tabel 6).

Tabel 6. Hændelsesrater for dødsfald for patienter med PD-L1 ≥ 1 %, som har modtaget mindst én administration af nivolumab eller placebo

Opfølgningstidspunkt	Median opfølgning, mdr.	Antal hændelser, n (%)	
		Placebo	Nivolumab
August 2020	Placebo: 18,7	■	■
	Nivolumab: 22,1		
Februar 2021	Placebo: 22,4	■	■
	Nivolumab: 25,5		

Medicinrådets vurdering af overlevelse

Der er på nuværende tidspunkt ikke dokumenteret en gevinst af adjuverende nivolumab for effektmålet overlevelse. Medicinrådet konstaterer, at ovenstående hændelsesrater (Tabel 6) indikerer, at der kan være en overlevelsesgevinst ved behandlingen, men bemærker samtidig, at opgørelsen er foretaget i *as-treated*-populationen (ikke ITT-populationen), antallet af hændelser er forholdsvist lavt, tidsfordelingen af hændelser indgår ikke i opgørelsen, og censurering er ikke adresseret. Overlevelse i den metastatiske situation kan desuden teoretisk være ringere hos patienter, som allerede har fået immunterapi som adjuvant behandling, hvilket ikke nødvendigvis kan identificeres inden for den nuværende opfølgningstid.

2.4.7 Livskvalitet

I CheckMate 274-studiet blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-3L og EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, hver 4. uge i de første 6 måneder og derefter hver 6. uge indtil ophør af behandling. Efter behandlingsophør blev spørgeskemaerne administreret ved opfølgningsbesøg ca. 35 og 80 dage (hhv. 'Follow up visit 1' (FU1) og 'Follow up visit 2' (FU2) i Figur 12 og Figur 13) efter sidste dosis og derefter hver 3. måned. Data for livskvalitet afrapporteres alene deskriptivt i ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed.

Der ses et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-3L og EORTC QLQ-C30 fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte ca. 96 % af patienterne spørgeskemaerne. Dette faldt moderat til en responsrate på ca. 87 % i uge 25, som opretholdes frem til uge 49 for begge grupper. Ved opfølgningen umiddelbart efter

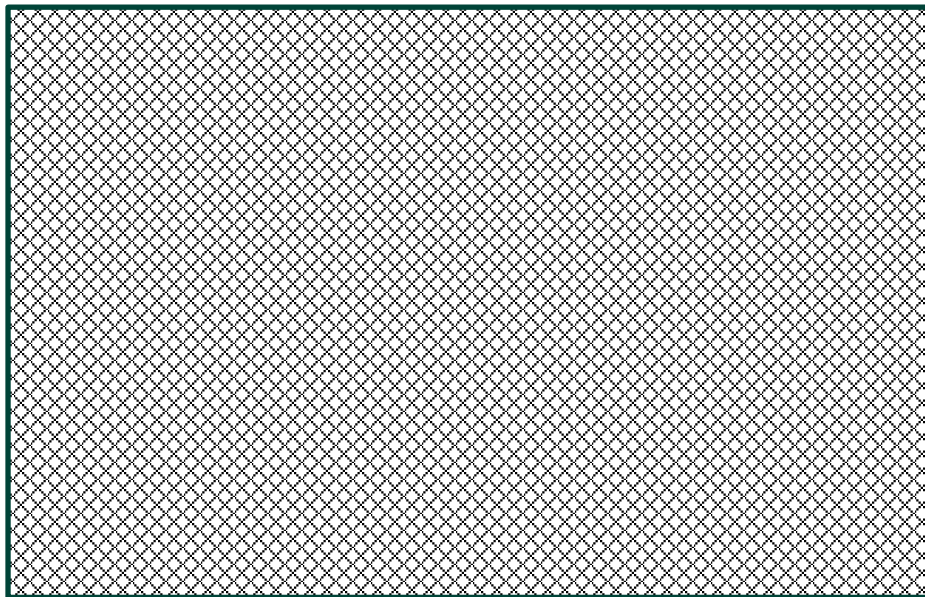


behandlingsophør udfyldte ca. 77 % af de mulige respondenter spørgeskemaerne. Responsraterne var sammenlignelige på tværs af de to studiearme (se Tabel 11).

2.4.7.1 EQ-VAS

EQ-5D-3L er et generisk spørgeskema vedr. helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes i udregning af QALY. EQ-5D-3L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værst og det bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres målinger fra EQ-VAS.

EQ-VAS-score ved baseline var 72,3 (SD: 21,0) for patienter randomiseret til nivolumab mod 70,8 (SD: 23,5) for patienter randomiseret til placebo [28]. Figur 11 nedenfor viser udviklingen i patienternes livskvalitet målt med EQ-VAS ved behandling med placebo og nivolumab.



Figur 11. Ændring af EQ-VAS fra baseline hos patienter med PD-L1 \geq 1 %

Forkortelser: FU = Follow up.

^aPatienter, som ophørte med behandlingen.

^bPatienter, som gennemførte behandlingen.

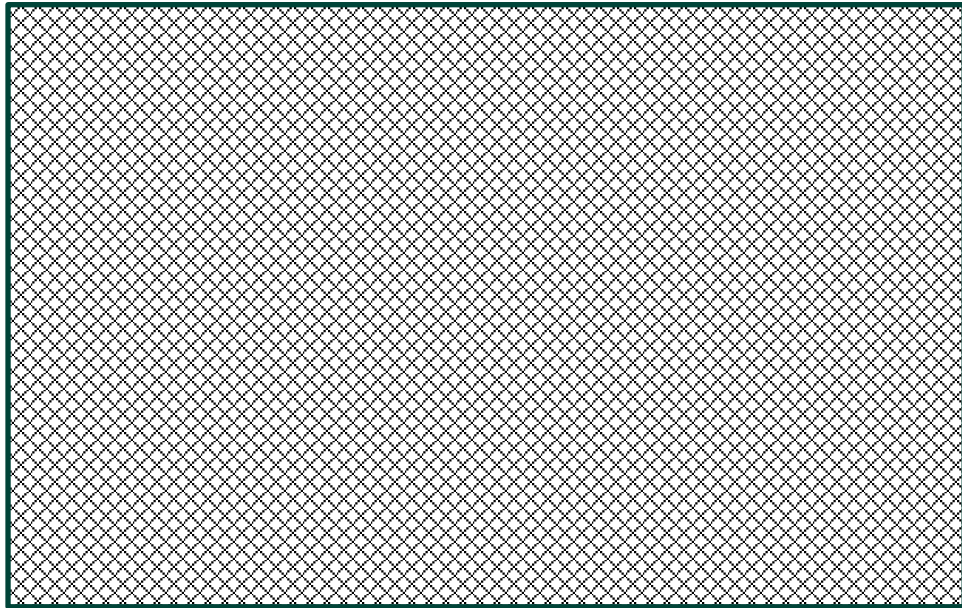
2.4.7.2 EORTC QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener ofte associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af fem skalaer, der relaterer sig til patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål. Desuden estimeres såkaldt global helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne transformeres til en 0-100-skala. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og



sikkerhed præsenteres der for EORTC QLQ-C30 resultater for global helbredsrelateret livskvalitet.

Den globale score på EORTC QLQ-C30 ved baseline var 67,3 (SD: 22,3) for patienter randomiseret til nivolumab mod 68,6 (SD: 20,4) for patienter randomiseret til placebo [28]. Figur 12 nedenfor viser udviklingen i patienternes livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 ved behandling med placebo og nivolumab.



Figur 12. Ændring af EORTC QLQ-C30 global score fra baseline hos patienter med PD-L1 \geq 1 %

Forkortelser: FU = Follow up.

^aPatienter, som ophørte med behandlingen.

^bPatienter, som gennemførte behandlingen.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

I sammenligning af nivolumab og placebo blev der ikke påvist klinisk relevante forskelle i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 (*global score*) eller EQ-VAS. Dette var ydermere tilfældet i populationen bestående af alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status [28] (data ikke vist). Der sås ikke et tydeligt mønster mod klinisk relevant bedre eller ringere livskvalitet i løbet af behandlingsperioden. Dog gjaldt det for begge studiets arme og for både for EQ-VAS og EORTC QLQ-C30 (*global score*), at patienter, som ophørte behandlingen – oftest grundet recidiv eller uønskede hændelser – havde numerisk lavere livskvalitet umiddelbart efter behandlingsophør end de patienter, som gennemførte hele det adjuverende behandlingsforløb. Det bemærkes, at observerede baselineværdier for både EQ-VAS og EORTC QLQ-C30 (*global score*) er forholdsvis høje. For EORTC QLQ-C30 fandt CheckMate 274 en højere helbredsrelateret livskvalitet ved baseline i patienter kirurgisk behandlet for urotelialt karcinom, end der ses i den europæiske aldersjusterede baggrundsbefolkning [28].

Medicinerådet konstaterer, at der ikke er noget, som taler for, at behandling med nivolumab påvirker patienternes livskvalitet negativt set i forhold til behandling med placebo. I den sundhedsøkonomiske analyse antages det, at udgangspunktet for



patienternes livskvalitet er ens, uanset om de behandles med nivolumab eller placebo. Resultater vedr. livskvalitet korrigeres dog for en højere frekvens af bivirkninger ved behandling med nivolumab.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I CheckMate 274 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03* (CTCAE). Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for hændelsernes type og alvorlighed.

Ansøger har foretaget sammenligning af sikkerhed for patientpopulationen bestående af patienter, der uanset PD-L1-status har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Data for sikkerhed er i ansøgningen afleveret deskriptivt. Der er i ansøgningen ikke foretaget en formel statistisk analyse.

Al sikkerhedsdata tager afsæt i interimanalysen fra august 2020. Her var den mediane opfølgning for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status 20,9 måneder for nivolumab og 19,5 måneder for placebo. Minimumsopfølgningstiden på tværs af arme var 5,9 måneder.

Medicinerådet accepterer data for sikkerhed baseret på data for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status, da dette giver et større antal eksponerede, og idet frekvensen og typen af uønskede hændelser ikke forventes at være påvirket af PD-L1-status.

2.5.1 Samlede estimater for sikkerhed

I Tabel 7 nedenfor vises forekomsten af uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Frekvenserne er vist både for hændelser uanset årsag og hændelser, som er relateret til behandlingen.

Den mediane behandlingsvarighed var 8,8 måneder for behandling med nivolumab og 8,2 måneder for placebo.

Tabel 7. Resultater vedr. sikkerhed i CheckMate 274

Sikkerhed i den samlede population uanset PD-L1-status ¹	Placebo (n = 348)	Nivolumab (n = 351)	Forskel (absolut, relativ)
Uønskede hændelser uanset årsag (<i>all cause</i>)			
Uønskede hændelser, grad ≥ 3	36,8 %	42,7 %	5,95 %-point, RR: 1,16 [0,97; 1,40]
Alvorlige uønskede hændelser			RR:



Sikkerhed i den samlede population uanset PD-L1-status ¹	Placebo (n = 348)	Nivolumab (n = 351)	Forskel (absolut, relativ)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	■	■	RR: ■
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (<i>drug-related</i>)			
Uønskede hændelser, grad ≥ 3	■	■	RR: ■
Alvorlige uønskede hændelser	■	■	RR: ■
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	■	■	RR: ■

¹Patienter, som har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 8 nedenfor vises behandlingsrelaterede uønskede hændelser uanset grad samt andelen af grad ≥ 3 hændelser, der forekom i den samlede sikkerhedspopulation uanset PD-L1-status i mindst 5 % af patienterne i en af studiets to arme.

Tabel 8. Opgørelse over uønskede hændelser, som uanset grad forekom i ≥ 5 % af patienterne i enten nivolumab- eller placeboarmen

Uønskede hændelser, n (%)	Placebo (n = 348)		Nivolumab (n = 351)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Uønskede hændelser uanset årsag	332 (95,4)	128 (36,8)	347 (98,9)	150 (42,7)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser	193 (55,5)	25 (7,2)	272 (77,5)	63 (17,9)
Kløe	40 (11,5)	0	81 (23,1)	0
Udmattelse	42 (12,1)	0	61 (17,4)	1 (0,3)
Diarré	38 (10,9)	1 (0,3)	59 (16,8)	3 (0,9)
Udslæt	19 (5,5)	0	53 (15,1)	2 (0,6)
Øget lipase	20 (5,7)	9 (2,6)	34 (9,7)	18 (5,1)
Hypothyreose	5 (1,4)	0	34 (9,7)	0
Øget amylase	20 (5,7)	5 (1,4)	33 (9,4)	13 (3,7)
Hyperthyreose	3 (0,9)	0	33 (9,4)	0
Asteni	17 (4,9)	0	24 (6,8)	2 (0,6)
Kvalme	13 (3,7)	0	24 (6,8)	0
Nedsat appetit	11 (3,2)	0	20 (5,7)	2 (0,6)
Øget kreatinin	11 (3,2)	0	20 (5,7)	1 (0,3)
Makulopapulært eksem	4 (1,1)	0	19 (5,4)	2 (0,6)

Tabellen viser samtlige hændelser registreret ≤ 30 dage efter seneste administration af nivolumab eller placebo.



De største forskelle i antallet af behandlingsrelaterede grad ≥ 3 hændelser ved sammenligning af nivolumab og placebo sås for øget lipase (hhv. 5,1 % og 2,6 %), øget amylase (hhv. 3,7 % og 1,4 %), diarré (hhv. 0,9 % og 0,3 %), udslæt (hhv. 0,6 % og 0 %), asteni (hhv. 0,6 % og 0 %), nedsat appetit (hhv. 0,6 % og 0 %) og makulopapulært eksem (hhv. 0,6 % og 0 %). Betragtes også hændelser $<$ grad 3, var de største forskelle ved sammenligning af nivolumab og placebo at finde for hændelsestyperne kløe (hhv. 23,1 % og 11,5 %), udslæt (hhv. 15,1 % og 5,5 %), hyperthyreose (hhv. 9,4 % og 0,9 %), hypothyreose (hhv. 9,7 % og 1,4 %), diarré (hhv. 16,8 % og 10,9 %), udmattelse (hhv. 17,4 % og 5,5 %) og makulopapulært eksem (hhv. 5,4 % og 1,1 %).

Det oplyses i ansøgningen, at 3 ud af 351 patienter i nivolumabgruppen døde som følge af lægemiddeltoksicitet (mod 0 i placebogruppen).

En særlig bekymring ved behandling med PD-1/L-1-hæmmere er immunrelaterede bivirkninger. Ansøger har indsendt opgørelser specifikt for denne kategori af hændelser. Modsat resultaterne i Tabel 9 er hændelserne indsamlet op til 100 dage efter sidste administration af nivolumab eller placebo og er uanset årsag.

Tabel 9. Opgørelse over forekomst af immunrelaterede uønskede hændelser i CheckMate 274

Uønskede hændelser, n (%)	Placebo (n = 348)		Nivolumab (n = 351)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Immunrelaterede uønskede hændelser uanset årsag, der krævede behandling med immunmodulerende medicin				
Udslæt	■	■	■	■
Pneumonitis	■	■	■	■
Diarré/colitis	■	■	■	■
Hepatitis	■	■	■	■
Nefrit/renal dysfunktion	■	■	■	■
Hypersensitivitet/infusionsreaktion	■	■	■	■
Endokrine immunrelaterede uønskede hændelser uanset årsag				
Hypothyreose	■	■	■	■
Hyperthyreose	■	■	■	■
Binyrebarkinsufficiens	■	■	■	■
Thyreoidit	■	■	■	■
Diabetes mellitus	■	■	■	■

Tabellen viser hændelser registreret \leq 100 dage efter seneste administration af nivolumab eller placebo.

Der var flere immunrelaterede, behandlingskrævende, uønskede hændelser uanset grad og grad ≥ 3 hændelser ved behandling med nivolumab end ved placebo. Herunder pneumonitis, udslæt, diarré/colitis og hepatitis.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet konstaterer, at behandling med nivolumab øger patienternes risiko for uønskede hændelser, herunder indlægningskrævende hændelser, hændelser, der medførte ophør af behandlingen, og hændelser, som er potentielt livstruende. Dette



gælder både for behandlingsrelaterede hændelser og i mindre grad hændelser uanset årsag. Særligt for behandlingsrelaterede uønskede hændelser ses der en væsentlig øgning af den relative risiko for alvorlige bivirkninger for patienter behandlet med nivolumab (Tabel 7, nederst).

Studiepopulation i CheckMate 274 er i bedre performance status og har færre komorbiditeter, end det vurderes at være tilfældet i den tilsvarende behandlingsegnete danske patientpopulation. Dette kan medvirke til, at CheckMate 274 underestimerer bivirkningsbyrden ved behandling med nivolumab, hvis den introduceres i almindelig klinisk praksis. I alle tilfælde er det forventeligt, at en adjuverende behandling giver ophav til mere toksicitet, end der ses ved observation.

Medicinerådet bemærker, at selvom bivirkningerne ved behandling med nivolumab er velkendte og i langt de fleste tilfælde kan håndteres og/eller behandles tilfredsstillende, ses der (også i CheckMate 274) livstruende og fatale bivirkninger. Mindre alvorlige bivirkninger er hyppige ved behandling med nivolumab og kan være til stor gene for patienterne. Visse bivirkninger forbundet med immunterapi er af længerevarende eller kronisk karakter, hvilket sjældnere ses ved kemoterapi. Dette er væsentligt i kontekst af en adjuvant behandling, hvor en andel af patienterne forventes at være kurerede for deres kræftsygdom efter operation alene og dermed ikke vil have nogen gavn af yderligere adjuvant behandling.

Endelig bemærker Medicinerådet, at den større risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med nivolumab tilsyneladende ikke afspejles i patienternes selvrapporterede livskvalitet. Dette kan skyldes, at de absolutte hændelsesrater for bivirkninger var forholdsvist lave, at bivirkningstilfældene overordnet set var kortvarige, og/eller at bivirkningerne sjældent manifesterede sig i umiddelbar forbindelse med udfyldelse af livskvalitetsspørgeskemaerne.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

CheckMate 274-studiet er overordnet af god kvalitet. Intervention- og komparatorpopulationerne er velbalancerede, og studiet var blindet. Sammenlignelige andele – og langt størstedelen af patienterne i de to grupper – modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der ophørte behandlingen, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper. Dog sås flere ophør grundet toksicitet i nivolumabarmen og flere ophør grundet recidiv i placeboarmen. Risiko for bias vurderes derfor til at være lav.

Det overordnede mål med den adjuverende behandling med nivolumab er at nedsætte risikoen for recidiv og dermed forbedre patienternes overlevelse. Den største usikkerhed i vurdering af nivolumab som adjuverende behandling til patienter med MIUC er, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger data, som demonstrerer, at behandlingen forbedrer patienternes overlevelse.



De fleste af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for lokalavanceret/metastatisk sygdom. Her vil de jf. aktuel praksis først få tilbudt platinbaseret kemoterapi og derefter immunterapi, evt. som vedligeholdelsesbehandling. En mindre del vil få tilbudt immunterapi som førstelinjebehandling for fremskreden sygdom. Medicinrådet vurderer, at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være ringere hos patienter ved genbehandling efter recidiv.

Det giver ophav til væsentlig statistisk usikkerhed for alle estimater for effekt og sikkerhed, at den samlede stikprøvestørrelse for den relevante population med PD-L1 ≥ 1 % er relativt lille (n = 142 patienter i placebogruppen og n = 140 i nivolumabgruppen). Dette er mest udtalt for endepunkter, hvor der er relativt få hændelser, fx specifikke typer af uønskede hændelser, dødsfald og DMFS. Der er stor usikkerhed om effekten af adjuverende nivolumab hos patienter med kræft i de øvre urinveje, da disse udgør en lille andel af patienterne i studiet (n = 25 for placebo og n = 27 for nivolumab). Det tilføjer ydermere usikkerhed til vurderingen, at CheckMate 274 er det eneste publicerede studie, der belyser effekten af immunterapi som adjuverende behandling af patienter med MIUC.

I CheckMate 274 ses et mindre fald i responsraterne for EQ-5D-3L og EORTC QLQ-C30 fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Ved baseline udfyldte 97,2 % og 95,0 % af patienterne EQ-5D-3L-spørgeskemaet. Dette faldt til en responsrate på ca. 87 % i uge 25, som opretholdes frem til uge 49 for begge grupper. Frafaldet i respondenter kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med svære bivirkninger, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne, da det vil medføre en overestimering af patienternes gennemsnitlige helbredsrelaterede livskvalitet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med nivolumab sammenlignet med aktiv observation.

Analysen er baseret på CheckMate 274-studiet [15]. Der anvendes således data for sygdomsfri overlevelse fra CheckMate 274 og data fra litteraturen for efterfølgende behandling, hvilket er beskrevet i afsnit 3.4.4.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en livslang tidshorisont på 20 år, da patienterne med PD-L1-ekspresion ≥ 1 % i gennemsnit var 65,2 år ved studiestart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.



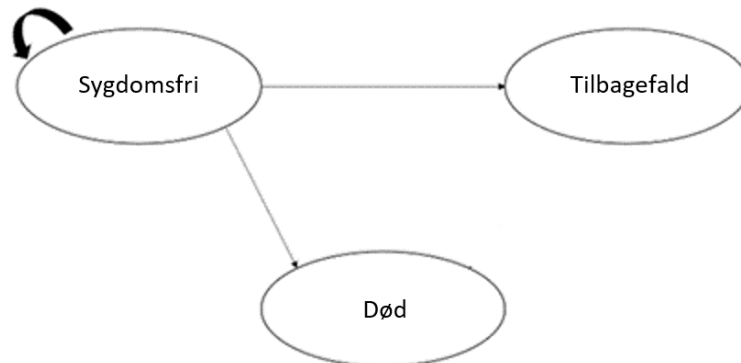
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet ændrer ansøgers tidshorisont, så den bliver tilstrækkelig lang til at opfange alle forskelle i effekter og omkostninger mellem nivolumab og aktiv observation. Medicinrådet forlænger tidshorisonten til 30 år. Medicinrådet anvender desuden ansøgers valg af analyseperspektiv og diskontering, som er i overensstemmelse med metodevejledningen.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en Markov-model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med aktiv observation.

Ansøgers model består af 3 stadier, som patienten kan befinde sig i på et givent tidspunkt: sygdomsfri, recidiv og død, se Figur 13. I modellen kan patienten enten bevæge sig fra sygdomsfri til recidiv eller død. Patientens bevægelse fra sygdomsfri til enten recidiv eller død bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata (jf. afsnit 2.4.3). Sandsynligheden for, at en given hændelse enten er et recidiv eller et dødsfald, baseres på observeret data fra CheckMate 274. I CheckMate 274-studiet var [REDACTED] af hændelserne recidiver, mens [REDACTED] af hændelserne var dødsfald på tværs af studiets to arme.



Figur 13. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model

I mangel på OS-data har ansøger valgt, at recidivstadiet er et absorberende stadie, dvs. at patienter, der skifter til recidivstadiet i modellen, forbliver i dette stadie i resten af modellens tidshorisont. For at inkludere recidivrelaterede omkostninger og effekter for efterfølgende behandlinger anvender ansøger en engangsomkostning og engangseffekt, der afhænger af, hvilken behandling patienterne modtager i efterfølgende behandling. Dette uddybes nærmere i afsnit 3.4.4. I praksis betyder det, at det i modellen antages, at samtlige recidiv resulterer i, at patienten får metastatisk sygdom. Ansøger anerkender, at modellen ikke afspejler sygdomsbilledet fuldstændigt, da en mindre andel af patienterne vil få et lokalt recidiv og kan genbehandles med kurativt sigte. Ansøger argumenterer for



den mere simple model, da meget få patienter i CheckMate 274 alene fik lokalt recidiv, hvorfor tilføjelse af dette stadie gør modellen unødvendigt kompliceret.

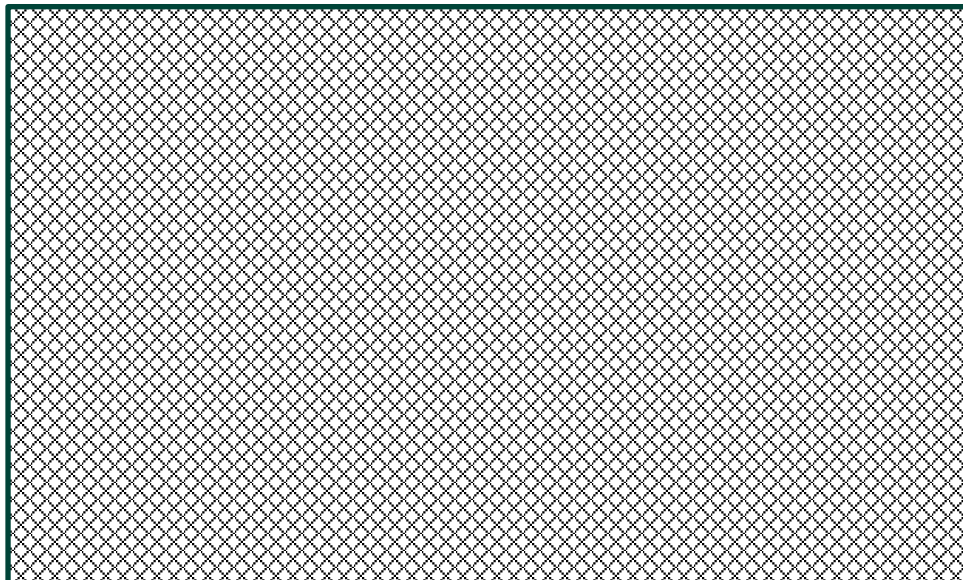
Hvert stadie er forbundet med en omkostning baseret på den behandling, patienten modtager i det pågældende stadie. Modellen anvender en cykluslængde på en uge. Ansøger benytter *half-cycle correction*.

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed anvender ansøger det gennemsnitlige antal doser opsamlet i CheckMate 274-studiet på [REDACTED], når nivolumab administreres hver anden uge. Som adjuvant behandling administreres nivolumab indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i et år.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet hæfter sig ved usikkerheden vedr. modelleringen af recidivstadiet, som er baseret på omfattende ekstern dokumentation. Dette skaber usikkerhed i modellen og i forhold til overførbare af de kliniske resultater fra de eksterne kilder ved sammenligningen med CheckMate 274.

Medicinrådet bemærker ydermere, at hændelsesraterne for recidiv og død opgjort fra CheckMate 274 er usikre, da der foreligger relativt få overlevelsesdata, der kan kvantificere estimerne. Derudover antager ansøger, at fordelingen af hændelser er konstant over tid, hvilket er usikkert. Hændelsesraten for død vil forventeligt øges over tid relativt til risikoen for at opleve et recidiv. Ydermere er hændelserne ens på tværs af armene og er derfor ikke opdelt på hhv. nivolumab eller ingen behandling, hvilket også skal ansues som en usikkerhed. Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil give nivolumab hver 4. uge i stedet for hver 2. uge, hvorfor Medicinrådet anvender det observerede TTD-data fra CheckMate 274 i stedet for det gennemsnitlige antal doser fra studiet, se Figur 14. I Tabel 10 ses Medicinrådets estimer for gennemsnitlige tider i modellen.



Figur 14. Tid til behandlingsophør ved behandling med nivolumab i CheckMate 274

Bemærk, at den maksimale behandlingsvarighed var 12 måneder.



Tabel 10. Medicinrådets modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed, gennemsnitlig tid i sygdomsfri og den gennemsnitlige overlevelse i modellen

Intervention	Behandlingsvarighed [mdr.]	Sygdomsfri [år]	Recidiv [år]	Samlet overlevelse [år]
Nivolumab	8,0	6,2	0,9	7,1
Aktiv observation	0	3,7	1,5	5,1

3.3 Opgørelse af nytteværdier

I CheckMate 274 blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-3L. Ansøger har opsamlet helbredsrelateret livskvalitetsdata på hele ITT-populationen fra CheckMate 274, men anvender kun helbredsrelateret livskvalitetsdata fra subpopulationen med PD-L1 $\geq 1\%$.

Antal observationer for indsamlet EQ-5D-3L-data for subpopulationen med PD-L1 $\geq 1\%$ opdelt på behandlingsarm i de respektive cyklusser er præsenteret i Tabel 11.

Tabel 11. Antal observationer og responsrate for besvarelse af EQ-5D-3L for patienter med PD-L1-ekspression $\geq 1\%$ i CheckMate 274

Tidspunkt	Placebo (n = 142), n/N, %	Nivolumab (n = 140), n/N, %
Baseline	■	■
På behandling		
Uge 5	■	■
Uge 9	■	■
Uge 13	■	■
Uge 17	■	■
Uge 21	■	■
Uge 25	■	■
Uge 31	■	■
Uge 37	■	■
Uge 43	■	■
Uge 49	■	■
Opfølgning		
Opfølgning 1	■	■
Opfølgning 2	■	■
Overlevelsesopfølgning 1	■	■
Overlevelsesopfølgning 2	■	■
Overlevelsesopfølgning 3	■	■
Overlevelsesopfølgning 4	■	■



Tidspunkt	Placebo (n = 142), n/N, %	Nivolumab (n = 140), n/N, %
Overlevelsesopfølgning 5	████	████
Overlevelsesopfølgning 6	████	████
Overlevelsesopfølgning 7	████	████
Overlevelsesopfølgning 8	████	████
Overlevelsesopfølgning 9	████	████
Overlevelsesopfølgning 10	████	████
Overlevelsesopfølgning 11	████	████
Overlevelsesopfølgning 12	████	████
Overlevelsesopfølgning 13	████	████

Ansøger antager, at livskvaliteten i de forskellige helbredsstadier er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager, da der ikke var klinisk relevant forskel i livskvalitet mellem patienter behandlet med nivolumab og aktiv observation i CheckMate 274. Ansøger anvender derfor de samlede gennemsnitlige estimater for helbredsrelateret livskvalitet for nivolumab og aktiv observation for subpopulationen med PD-L1 $\geq 1\%$ fra CheckMate 274. I henhold til Medicinrådets metodevejledning har ansøger konverteret helbredsrelateret livskvalitet til nytteværdier. Nytteværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienter har i hvert helbredsstadium vægtet med generelle befolkningspræferencer.

Ansøger har mappet data fra EQ-5D-3L til EQ-5D-5L og vægtet det med danske præferencevægte til nytteværdier [29]. Ansøger har ligeledes aldersjusteret nytteværdierne for at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder. De estimerede gennemsnitlige nytteværdier er baseret på hhv. ██████████ for sundhedsstadiet sygdomsfri og ██████████ for sundhedsstadiet recidiv, som er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Oversigt over nytteværdier for hvert helbredsstadium i den sundhedsøkonomiske model

Behandling	Nytteværdi	95 % CI	Reference
Sygdomsfri	████	████	CheckMate 274
Recidiv	████	████	CheckMate 274

Ansøger har inkluderet ændringer i patientens nytteværdi i forbindelse med behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 for at reflektere den midlertidige ændring i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med bivirkninger. Ansøger har valgt at basere ændring i patienternes nytteværdi for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad ≥ 3 på data fra litteraturen, da der ikke blev opsamlet data herfor i CheckMate 274-studiet. De anvendte estimater for fald i nytteværdier er præsenteret i Tabel 13. Fald i nytteværdier er baseret på et studie af Nafees et al. (2008) [30] og Gaither et al. (2020) [31]. Nafees et al. undersøger fald i nytteværdi i forbindelse med bivirkninger af grad 3-4



målt via beskrivelser af forskellige helbredstilstande forbundet med ikke-småcellet lungekræft, som efterfølgende er vægtet vha. *discrete choice experiment* [30]. Gaither et al. 2020 undersøger omkostningseffektiviteten af ultralydsscreening efter første febrile urinvejsinfektion i børn mellem 2 og 24 måneder [31].

Ansøger antager, at alle patienter, der behandles med nivolumab, oplever en reduceret nytteværdi i én cyklus (7 dage), hvis de oplever en af nedenstående bivirkninger.

Tablet 13. Ansøgers estimater for fald i nytteværdi ved behandlingsrelaterede bivirkninger, som er inkluderet i den sundhedsøkonomiske model

Bivirkning	Reduktion af nytteværdi	Standard error	Varighed af reduktion af nytteværdi	Reference
Diarré	-0,047	-0,016		Nafees et al. [30]
Forstoppelse	0,000	-0,000		Antagelse
Kløe	-0,032	-0,012		Antager samme som udslæt
Kvalme	-0,048	-0,005	7 dage	Nafees et al. [30]
Træthed	-0,073	-0,018		Nafees et al. [30]
Udslæt	-0,032	-0,012		Nafees et al. [30]
Urinvejsinfektion	-0,020	-0,002		Gaither et al. [31]

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang vedr. estimering af nytteværdier for patienter baseret på EQ-5D-3L, konverteret til EQ-5D-5L og vægtet med danske præferencevægte. Medicinerådet bemærker dog, at den anvendte nytteværdi for sygdomsfri-stadiet er tæt på livskvaliteten for den generelle befolkning i samme aldersgruppe. En overestimering af nytteværdier vil givet den længere tid i stadiet sygdomsfri for patienter, der modtager nivolumab, medføre en overestimering af de inkrementelle QALY forbundet med nivolumab. Medicinerådet bemærker desuden, at der i alt blev indsamlet [redacted] besvarelser fra patienter i sygdomsfri-stadiet og kun [redacted] besvarelser fra patienter med recidiv i CheckMate 274. De færre besvarelser fra patienter med recidiv kan bidrage til usikkerhed i analysen. Ved en lavere responsrate hos patienterne i ringe helbredstilstand, eller som ophørte med behandlingen grundet bivirkninger, kan den estimerede livskvalitet desuden være overestimeret. For at belyse usikkerhederne i estimatet for nytteværdier for recidiv præsenterer Medicinerådet følsomhedsanalyser, hvor nytteværdien varieres med +/- 10 % for at illustrere usikkerhedernes betydning på analysens resultat. I mangel på anvendelige referenceværdier varierer Medicinerådet estimatet med en arbitrær værdi på 10 %.



Ansøger har valgt en arbitrær og høj tærskelværdi for, hvilke bivirkninger der inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse. Der er således inkluderet de *grad 3-4 bivirkninger*, som også forekommer hos $\geq 15\%$ af patienterne, når opgørelsen foretages *uanset gradering*. Derfor indgår fx pneumonitis og colitis ikke i de sundhedsøkonomiske beregninger, til trods for at de findes som grad 3-4 bivirkninger i sikkerhedsdata fra CheckMate 274.

Ansøger anvender nytteværdier for bivirkninger fundet i litteraturen, som ikke er baseret på EQ-5D. Der findes et nyere studie af Nafees et al. (2017) [32], som er designet til at replikere det oprindelige studie af Nafees et al. (2008) [30]. I det nyeste studie fra 2017 er livskvaliteten indsamlet på EQ-5D-3L og anvendes derfor i Medicinrådets hovedanalyse. De anvendte estimater for fald i nytteværdi i Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 14. Disse værdier er opgjort med EQ-5D-3L og engelske præferencevægte. Da der ikke er adgang til data på patientniveau, er det ikke muligt at konvertere værdierne. Det medfører en usikkerhed, som det ikke umiddelbart er muligt at kvantificere. Ansøger anvender nytteværdier for urinvejsinfektion fra et studie af Gaither et al. 2020 [31]. Det er uklart, hvordan værdien er indsamlet og estimeret, og hvordan overførbareheden heraf kan relateres til en voksen population med blærekræft. Derfor er sammenligningen mellem den og de øvrige nytteværdier for bivirkninger svær, og værdien synes meget lav ift. de andre. Fordi det ikke er en ubetydelig andel af patienter, der oplever urinvejsinfektion grad 3-4 i CheckMate 274-studiet, vælger Medicinrådet at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien antages at svare til diarré grad 3-4.

Ydermere ekskluderer Medicinrådet kvalme og kløe i Medicinrådets hovedanalyse, da ingen patienter i CheckMate 274-studiet oplever behandlingsrelateret kvalme eller kløe grad 3-4. Medicinrådet vurderer, at forstoppelse grad 3-4 vil have en væsentlig negativ påvirkning af patientens livskvalitet. Derfor ændres også nytteværdien for forstoppelse, så det svarer til fald i nytteværdien ved udslæt. Størrelsen af denne ændring er arbitrær.

Tabel 14. Anvendte fald i nytteværdi for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 i Medicinrådets hovedanalyse

Bivirkning	Reduktion af nytteværdi	Varighed af ændring i nytteværdi	Kilde
Diarré	0,22		Nafees et al. [32]
Forstoppelse	0,15		Antagelse
Udmattelse	0,29	7 dage	Nafees et al. [32]
Udslæt	0,15		Nafees et al. [32]
Urinvejsinfektion	0,02		Gaither et al. [31]



Samlet konstaterer Medicinrådet, at den måde, hvorpå ansøger har inkluderet bivirkningstyper i den sundhedsøkonomiske analyse og estimeret ændringer i nytteværdien for disse bivirkninger, giver ophav til usikkerhed. Den samlede påvirkning fra bivirkninger (omkostninger og fald i nytteværdien) i den sundhedsøkonomiske analyse er dog meget begrænset.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved nivolumab sammenlignet med aktiv observation. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for nivolumab anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 2.3.2, hvor nivolumab administreres 240 mg i.v. hver 2. uge. Da komparator er aktiv observation, har ansøger ikke inkluderet lægemiddelomkostninger dertil. Derudover antager ansøger, at det ikke er muligt at dele hætteglas i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil give nivolumab hver 4. uge i stedet for hver 2. uge. Derudover bemærker Medicinrådet, at nivolumab allerede doseres vægtbaseret til andre indikationer i dansk klinisk praksis, herunder adjuverende behandling til modermærkekræft, hvorfor Medicinrådet ændrer dette.

Medicinrådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 15.

Tabel 15. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (oktober 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	■	Amgros
	100 mg	1 stk.	■	Amgros
	240 mg	1 stk.	■	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Da nivolumab administreres intravenøst, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger for nivolumab i form af DRG-takster. Ansøger anvender DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år), svarende til ■ kr. som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.



Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for nivolumab og aktiv observation baseret på timeomkostninger for sundhedspersonale fra DRG-takster og laboratorietests fra Rigshospitalets Labportal.

Ansøger baserer sine antagelser for monitoreringsfrekvenser på baggrund af de nationale kliniske retningslinjer for behandling af blærekræft. Ansøger antager, at alle patienter – uanset behandling – får monitoreret deres sygdomsstatus rutinemæssigt. Ansøger differentierer mellem, om patienterne er sygdomsfri eller har recidiv, hvorunder ansøger har yderligere opdelt det ift. tidsintervaller. Ansøger inkluderer omkostninger til urolog, ureteroskopi, CT-scanning og blodprøver for patienter i sygdomsfri-stadiet, se Tabel 16. Ansøger inkluderer omkostninger til lægekonsultation, hjemmesygeplejerske, hjemmebesøg, diætist og onkolog for patienter i recidivstadiet, se Tabel 17.

Ansøger antager, at andelen af patienter, der fortsat er sygdomsfri efter ca. 5 år, har en forventet dødelighed som den generelle befolkning. Derfor vil de efter ca. 5 år som sygdomsfri ikke akkumulere omkostninger i modellen.

Tabel 16. Ansøgers anvendte monitoreringsomkostninger for stadiet sygdomsfri

	År 1-2	År 3-5	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Konsultation ved urolog	Hver 6. måned	Årligt	2.038	DRG-Takst: 11MA98 2022
Ureteroskopi	Hver 6. måned	Årligt	4.068	DRG-Takst: 11PR02 2022
CT-scanning	Hver 6. måned	Årligt	2.411	DRG-Takst: 30PR06 2022
Blodprøver	Hver 6. måned	Årligt	15,37	Laboratoriemedicinske vejledninger (NPU02593)

Tabel 17. Ansøgers anvendte monitoreringsomkostninger for stadiet recidiv

	År 1-2	År 3-6	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Konsultation ved egen læge	Hver 4. måned	Hver 6. måned	148,35	Lægeforeningen 2022 (Konsultation - 0101)
Hjemmesygeplejerske	Hver 4. måned	Hver 6. måned	441	Medicinrådet, Sygeplejersker 2022



	År 1-2	År 3-6	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Hjemmebesøg	Hver 4. måned	Hver 6. måned	441	Medicinrådet, Sygeplejersker 2022
Diætist	Hver 4. måned	Hver 6. måned	839,37	Medicinrådet, Opsøgende hjemmebesøg (skrøbelige ældre) 2022
Konsultation ved onkolog	Hver 4. måned	Hver 6. måned	2.038	Medicinrådet, Ernæringsassistenter 2022

Ud over ovenstående monitoreringsforløb antager ansøger, at patienter i behandling med nivolumab har yderligere behov for monitorering i sygdomsfri-stadiet bestående af kontrolbesøg, blodprøvetagning samt lever-, nyre- og skjoldbruskkirteltest.

Tabel 18. Ansøgers ekstra monitoreringsomkostninger forbundet med behandling med nivolumab for stadiet sygdomsfri

	Frekvens ved sygdomsfri	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	Månedligt	3.231,00	DRG-Takst: 07MA98 2022
Leverfunktionstest	Månedligt	15,37	Laboratoriemedicinske vejledninger (NPU19651)
Nyretest	Månedligt	15,37	Laboratoriemedicinske vejledninger (NPU18669)
Skjoldbruskkirteltest	Månedligt	21,51	Laboratoriemedicinske vejledninger (NPU03577)

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter for at tage højde for de øgede omkostninger til pleje, som patienterne modtager i forbindelse med den sidste måned inden død. Den terminale omkostning er baseret på 2022 DRG-taksten (Specialiseret Palliativ indsats), svarende til 71.612 kr.

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse vedr. administrationsomkostninger.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers inkluderede monitoreringsomkostninger for sygdomsfri-stadiet afspejler dansk klinisk praksis, men vurderer, at patienterne ikke får lavet en ureteroskopi rutinemæssigt, og at der kun CT-scannes hver 6. måned de første to år. Medicinrådet vælger derudover at ekskludere omkostninger til blodprøver, da de vil indgå i DRG-taksten ved onkologisk konsultation, se Tabel 19.



Tabel 19. Medicinrådets anvendte monitoreringsomkostninger for stadiet sygdomsfri

	År 1-2	År 3-5	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Konsultation ved urolog	Hver 6. måned	Årligt	2.038	DRG-Takst: 11MA98 2022
CT-scanning	Hver 6. måned	-	2.411	DRG-Takst: 30PR06 2022

Medicinrådet vurderer, at ansøgers monitoreringsomkostninger for recidivstadiet ikke afspejler dansk klinisk praksis, da patienter i recidivstadiet har behov for rutinemæssig konsultation med en onkolog, CT-scanning samt blodprøver. Medicinrådet ekskluderer omkostninger til blodprøver, da det vil indgå i DRG-taksten ved onkologisk konsultation, se Tabel 20.

Tabel 20. Medicinrådets anvendte monitoreringsomkostninger for stadiet recidiv

	År 1-2	År 3-6	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Konsultation ved onkolog	Hver 4. måned	Hver 6. måned	2.038	DRG-Takst: 11MA98 2022
CT-scanning	Hver 6. måned	Årligt	2.411	DRG-Takst: 30PR06 2022

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse vedr. ingen akkumulerende omkostninger efter år 5, da patienterne i dansk klinisk praksis ikke vil blive monitoreret herefter.

Ud over ovenstående monitoreringsforløb antager ansøger, at patienter i behandling med nivolumab har yderligere behov for monitorering bestående af kontrolbesøg, blodprøvetagning samt lever-, nyre- og skjoldbruskkirteltest. Medicinrådet vurderer, at omkostningerne hertil vil være inkluderet i DRG-taksten, 11MA98, hvorfor Medicinrådet ændrer omkostningen for kontrolbesøg og ekskluderer omkostninger til blodprøvetagning og lever-, nyre- og skjoldbruskkirteltest.

Tabel 21. Medicinrådets ekstra monitoreringsomkostninger forbundet med behandling med nivolumab for stadiet sygdomsfri

	Frekvens ved sygdomsfri	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægekonsultation	Månedligt	3.231,00	DRG-Takst: 07MA98 2022

Medicinrådet vurderer, at ansøger ikke har belyst inkludering af terminale omkostninger i tilstrækkeligt omfang. Medicinrådet vurderer, at hver patients sygdomsforløb er meget individuelt, og det vil være ud over analysens perspektiv at inkludere terminale



omkostninger i form af en specialiseret palliativ indsats. Derfor ekskluderer Medicinrådet de terminale omkostninger i modellen.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling relateret til bivirkninger af grad 3-4, som i CheckMate 274 forekommer hos $\geq 15\%$ uanset gradering i ITT-populationen. Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostninger forbundet med behandlingen af bivirkningerne. De inkluderede bivirkninger kan ses i Tabel 22.

Tabel 22. Rapporterede bivirkningsfrekvenser fra CheckMate 274 samt anvendte enhedsomkostninger

	Nivolumab	Aktiv observation	Enhedsomkostning [DKK]	DRG-2022
Diarré	■	■	2.180	06MA11
Forstoppelse	■	■	2.180	06MA11
Kvalme	■	■	0	Håndteres ved rutinemæssig monitorering
Udmattelse	■	■	4.460	23MA03
Udslæt	■	■	2.041	09MA98
Urinvejsinfektion	■	■	2.038	11MA98

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at det er problematisk, at bivirkninger, der er økonomisk omfattende og betydningsfulde for patienten, herunder pneumonitis, ikke fremgår af opgørelsen. Der henvises til 'Medicinrådets vurdering' under afsnit 3.3 for yderligere forbehold vedr. ansøgers tilgang til inklusion af bivirkninger.

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Da recidiv er et absorberende stadie, anvender ansøger en engangsomkostning og engangseffekt forbundet med de tilgængelige muligheder for efterfølgende behandling. Modelleringen af efterfølgende behandling er baseret på ekstrapolering af overlevelseshistorier fra registreringsstudier med behandlinger, der er relevante for nuværende dansk praksis ved behandling af fremskreden urotelialkræft. Dernæst anvendes den gennemsnitlige overlevelse til at estimere effekterne af efterfølgende behandling ved at anvende nytteværdien for sundhedsstadiet recidiv, se Tabel 12.

Patienterne gives forskellige behandlinger afhængigt af bl.a. deres behandlingshistorik, almentilstand og PD-L1-status. Patienter, der er egnede til cisplatinbaseret kemoterapi, vil modtage gemcitabin + cisplatin. Ansøger anvender Bellmunt et al. 2012 [33] til estimering af disse patienters overlevelse. Patienter, der ikke tåler cisplatin, modtager enten carboplatin + gemcitabin eller immunterapi (PD-L1-positive patienter) i form af



atezolizumab eller pembrolizumab i første linje. For gemcitabin + carboplatin anvender ansøger De Santis et al. 2012 [34] til estimering af patienternes overlevelse. For immunterapierne har ansøger præsenteret to forskellige løsninger til estimering af patienternes overlevelse, en indirekte sammenligning og en pragmatisk løsning. Den indirekte sammenligning laves med De Santis et al. 2019 og checkpointhæmmernes registreringsstudier. For pembrolizumab sammenligner ansøger Keynote-052 [6] og De Santis et al. 2012 [34] og finder en hazard ratio på 0,83, mens ansøger for atezolizumab sammenligner med IMvigor 130-studiet [35] og finder en hazard ratio på 0,52. Den pragmatiske løsning består af at ligge overlevelsen sammen for gemcitabin + cisplatin fra Bellmunt et al. 2012 og overlevelsen af avelumab fra det norske prioriteringsinstitut, Legemiddelverket [36]. Ansøger anvender den pragmatiske løsning til estimering af overlevelse samt QALY for immunterapierne.

Ydermere antager ansøger, at de patienter, der behandles med kemoterapi og cisplatin eller carboplatin, efterfølgende kan modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling. Til estimering af omkostningerne og effekterne anvender ansøger opgørelser fra vurderingen af avelumab fra det norske prioriteringsinstitut, Legemiddelverket [36]. Se Tabel 24 for ansøgers estimater for forventede leveår, antal QALYs og engangsomkostningen for hver enkelt behandling.

Ansøger anvender følgende doseringer for efterfølgende behandlinger:

- Gemcitabin + cisplatin: 1.000 mg/m² gemcitabin intravenøst i kombination med cisplatin 70 mg/m² intravenøst i 6 serier hver 3. uge
- Gemcitabin + carboplatin: 1.000 mg/m² gemcitabin intravenøst i kombination med carboplatin 400 mg/m² intravenøst i 6 serier hver 3. uge
- Pembrolizumab: 200 mg pembrolizumab intravenøst hver 3. uge
- Atezolizumab: 1.200 mg atezolizumab intravenøst hver 3. uge
- Avelumab: 800 mg avelumab intravenøst hver 2. uge.

For lægemidler doseret efter legemsoverfladearealet (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,89 m² baseret på en opgørelse fra RADS på den danske befolkning [37].

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Hertil antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 11MA98 (MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år., DRG-takster 2022), svarende til 2.359 kr., som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Ansøger antager, at alle patienter, der får recidiv, vil modtage systemisk behandling. Hertil præsenterer ansøger en fordeling af efterfølgende førstelinjebehandling: 62,9 % af patienterne vil modtage gemcitabin + cisplatin, 25,7 % vil modtage gemcitabin + carboplatin, og 11,4 % vil modtage immunterapi i form af atezolizumab. Ydermere antager ansøger, at 63,8 % af patienterne, der progredierer på cisplatin eller carboplatin, vil modtage avelumab vedligeholdelsesbehandling. Se Tabel 23 for ansøgers anvendte behandlingslængder for efterfølgende behandling.



Da en mindre andel af patienterne modtager operation og stråleterapi som følge af recidiv i CheckMate 274, inkluderer ansøger omkostninger hertil. Andelen af patienter, der modtager efterfølgende operation, er 1,96 % og 2,53 % for hhv. nivolumab og placebo. Andelen af patienter, der modtager efterfølgende stråleterapi, er 3,92 % og 3,80 % for hhv. nivolumab og placebo. Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 11MP17, svarende til 22.411 kr., som enhedsomkostning for efterfølgende operation og 2022 DRG-taksten 27MP08, svarende til 2.733 kr., for efterfølgende stråleterapi.

Tabel 23. Ansøgers estimater for behandlingens længde for efterfølgende behandlinger

	Behandlingslængde [mdr.]	Kilde
Gemcitabin + cisplatin	3,75	Bellmunt et al. 2012 [33]
Gemcitabin + carboplatin	3,20	De Santis et al. 2012 [34]
Pembrolizumab	8,10	KEYNOTE-361 [38] Appendix Tabel S4
Atezolizumab	12,90	NICE TA739 Atezolizumab vurderingsrapport, s.11 [39]
Avelumab vedligeholdelsesbehandling	11,45	Statens Legemiddelverk – vurdering af avelumab [40]

Tabel 24. Ansøgers estimerede engangsomkostninger og engangseffekter for efterfølgende behandling

	LY	QALY	Engangsomkostning [DKK]
Gemcitabin + cisplatin	2,26	1,68	■
Gemcitabin + carboplatin	1,12	0,84	■
Pembrolizumab	1,89	1,43	■
Atezolizumab	1,89	1,43	■
Avelumab vedligeholdelsesbehandling (efter gemcitabin + cisplatin/carboplatin)	0,77	0,59	■

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet vurderer, at det er et overordnet problem ved ansøgers tilgang til beregning af effekt og omkostninger ved efterfølgende behandling, at de studier, der anvendes, overvejende inkluderer patienter, der havde lokalfremskreden eller metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. I ansøgningen anvendes disse resultater til



at estimere effekten af efterfølgende behandling hos patienter, som udvikler lokal fremskreden eller metastatisk sygdom efter tidligere kurativ intenderet behandling (dvs. som havde lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet). Effekten af efterfølgende behandling udledes således fra studier med overvejende behandlingsnaive patienter og overføres til patienter, der har været igennem et større kirurgisk indgreb (nefroureterektomi eller cystektomi), og hvor en stor andel af patienterne har fået adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi. Det medfører betragtelig usikkerhed. Medicinrådet har ikke kendskab til god evidens for forskelle i prognose hos disse to patientgrupper. På baggrund af klinisk erfaring vurderer Medicinrådet, at patienter med recidiv, der indledningsvist har gennemgået kurativt intenderet behandling og evt. neoadjuverende kemoterapi, har en ringere prognose (fra førstelinjebehandling af metastatisk sygdom) end patienter, der præsenterer med metastatisk sygdom. For at undersøge betydningen af usikkerheden nedjusterer Medicinrådet overlevelsen opnået i efterfølgende behandling for alle behandlingsalternativerne med en arbitrær værdi på hhv. 10 % og 20 % i en følsomhedsanalyse.

Medicinrådet vurderer desuden, at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være ringere hos patienter ved genbehandling. Da immunterapi aktuelt er en del af behandlingsalgoritmen for lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft, kan patienter, som får recidiv, have ringere effekt af behandlingen i denne setting og vil i en del tilfælde ikke kunne tilbydes genbehandling med immunterapi. For at imødekomme den usikkerhed nedjusterer Medicinrådet den opnåede effekt ved vedligeholdelsesbehandling med avelumab eller anden immunterapi (atezolizumab eller pembrolizumab) som behandling ved metastatisk sygdom med en arbitrær værdi på 20 % i en følsomhedsanalyse, hvor øvrige parametre holdes konstante.

Alle anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling er i SAIP, se Tabel 25.

Tabel 25. Anvendte lægemiddelpriser ved beregning af omkostninger til efterfølgende behandling, SAIP (oktober 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	120 ml	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	160 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	200 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
	840 mg	1 stk.	■	Amgros
Atezolizumab	1.200 mg	1 stk.	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgro
Avelumab	20 mg/ml	10 ml	■	Amgro

Medicinrådet vurderer, at det ikke er alle patienter, der er i stand til at modtage efterfølgende behandling. Det gælder både for patienter, der har fået adjuverende nivolumab og placebo. Derfor justerer Medicinrådet andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling til 90 %. Derudover ændrer Medicinrådet fordelingen af efterfølgende behandlinger, så den repræsenterer nuværende dansk klinisk praksis og forventet praksis ved ibrugtagning af adjuverende nivolumab, se Tabel 26.

Tabel 26. Medicinrådets estimater for fordeling af efterfølgende systemiske behandlinger ved recidiv

	Nivolumab	Placebo
Gemcitabin + cisplatin	25 %	25 %
Gemcitabin + carboplatin	75 %	45 %
Pembrolizumab eller atezolizumab	0 %	30 %
Avelumab vedligeholdelsesbehandling (efter gemcitabin + cisplatin eller carboplatin)	20 %	40 %

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimerede behandlingsvarigheder for efterfølgende behandling er i overensstemmelse med danske erfaringer undtagen behandlingsvarigheden for atezolizumab. I stedet anvendes den gennemsnitlige behandlingsvarighed for atezolizumab fra Medicinrådets tidligere vurdering af *avelumab til vedligeholdelsesbehandling af urotelialkræft* på 7,9 måneder [41].

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse vedr. administrationsomkostninger samt estimat for BSA.

Medicinrådet ekskluderer ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager operation og stråleterapi som følge af recidiv, da data fra studiet er baseret på enkelte observationer, og det ikke er genkendeligt fra dansk klinisk praksis.

3.4.5 Patientomkostninger

Der er estimeret patientomkostninger til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet. Disse inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. patient- og transportomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. Ændringerne er listet i Tabel 27.

Tabel 27. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorisont	20 år	30 år	Afsnit 3.1
Diskonteringsrate	3,5 %	3,5 %	
Inkluderede omkostninger	Lægemedelomkostninger	Lægemedelomkostninger	
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling	Omkostninger ved efterfølgende behandling	Afsnit 3.4
	Patient- og transportomkostninger	Patient- og transportomkostninger	
	Terminalomkostninger		
Dosering	Fast dosis	Vægtbaseret	Afsnit 3.4.1
	Hver 2. uge	Hver 4. uge	
DFS-ekstrapolering			Afsnit 2.4.3
Nivolumab:	Gompertz	Generaliseret Gamma	
Intervention:	Gompertz	Generaliseret Gamma	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af nivolumab til 1,70 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 252.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 148.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 28.



Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Nivolumab	Placebo	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	-	■
Hospitalsomkostninger	134.579	49.020	85.559
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	21.705	14.436	7.269
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	7,13	5,12	2,01
Totale QALY	5,87	4,17	1,70

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 125.406
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 148.256
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor korrektionen for dødeligheden i baggrundsbefolkningen varieres, overlevelsen i efterfølgende behandling varieres, ekstrapolationen for DFS ved behandling med nivolumab varieres, effekten af avelumab vedligeholdelsesbehandling nedjusteres for patienter, der har modtaget adjuverende nivolumab, livskvaliteten i stadiene varieres og fald i nytteværdien for urinvejsinfektion varieres. Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, og/eller som har stor indflydelse på resultatet.

De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.4.6, 2.6, 3.2 og 3.4.4. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 29.

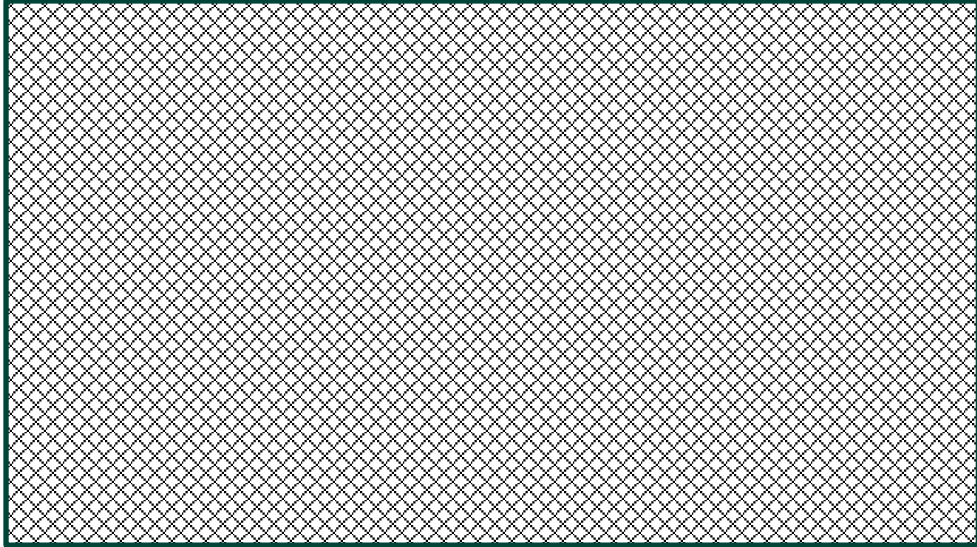


Tabel 29. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		1,70	■	■
Øget risiko for recidiv eller død for sygdomsfri patienter efter ca. år 5 (ved HR > 1 har patienter større risiko for recidiv eller død end den alders- og kønsjusterede baggrundsbefolkning).	HR: 1,2	1,63	■	■
	HR: 1,5	1,54	■	■
	HR: 2	1,42	■	■
Overlevelse i efterfølgende behandling nedjusteres.	10 %	1,74	■	■
	20 %	1,79	■	■
Effekten af immunterapi efter behandling med nivolumab nedjusteres.	20 %	1,69	■	■
Nytteværdierne for stadierne op- og nedjusteres.	Nytteværdien varieres med +/- 10 %	+10 %: 1,90	■	■
		-10%: 1,51	■	■
Fald i nytteværdien for urinvejsinfektion ændres.	Fald i nytteværdien for urinvejsinfektion ændres til fald i nytteværdien for diarré.	1,69	■	■
Den log-normale funktion anvendes til ekstrapolering for nivolumab (mindre optimistisk ekstrapolering af DFS end i hovedanalysen).	Log-normal ekstrapolering fremfor generaliseret gamma	1,03	■	■



Da lægemiddelprisen på nivolumab er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for nivolumab i Figur 15.



Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for nivolumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

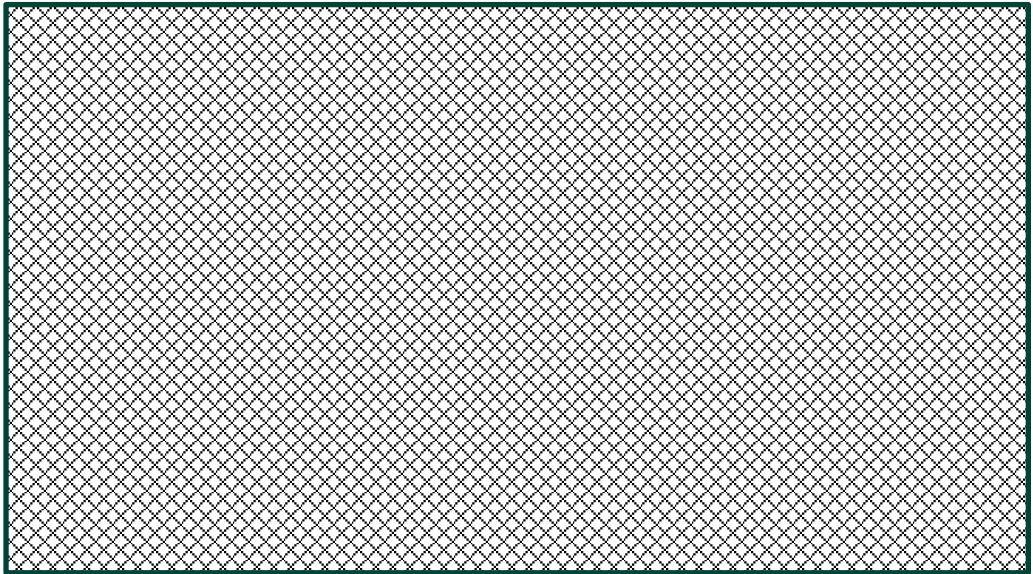
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre DFS, nytteværdien og effekten i efterfølgende behandling. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 9.4.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 16. Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at adjuverende nivolumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 16.

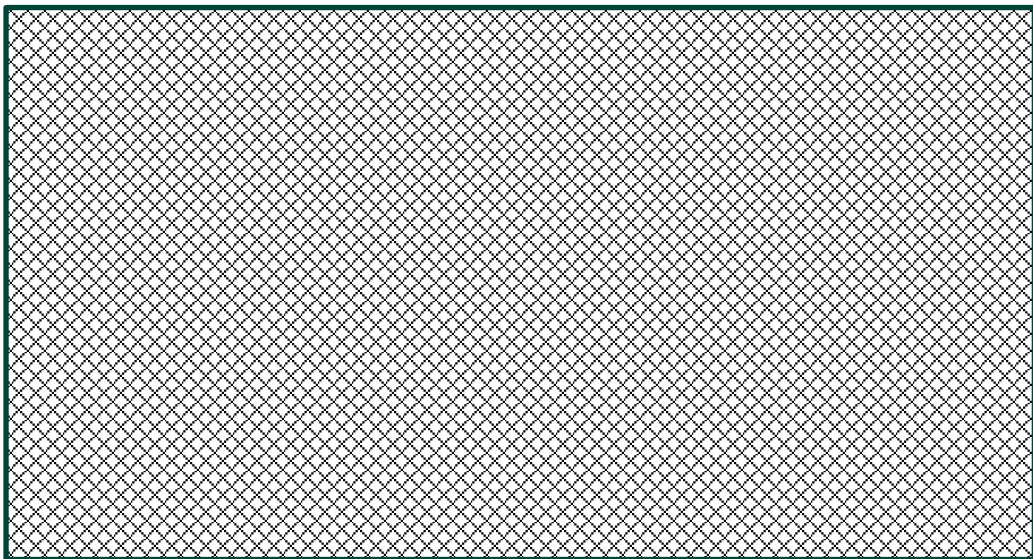
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parametre, der indgår i modellen. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af sygdomsfri overlevelse eller metoden at udlede overlevelsen i efterfølgende behandling. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den



sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 16. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. nivolumab



Figur 17. Cost-effectiveness acceptability curve for nivolumab



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 52 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med adjuverende nivolumab. Heraf estimerer ansøger, at 50 % vil modtage nivolumab i år 1 stigende til 70 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 50 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med nivolumab til den pågældende indikation.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers estimat for markedsoptag er realistisk, men justerer, således at 70 % af patienterne vil modtage nivolumab allerede fra år 1.

Tabel 30. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Nivolumab	35	35	35	35	35
Placebo	15	15	15	15	15
Anbefales ikke					
Nivolumab	0	0	0	0	0
Placebo	50	50	50	50	50

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af nivolumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 31. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8 mio. DKK i år 5.

Tabel 31. Medicinerådets estimat for budgetkonsekvenser

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

For effektmålene DFS, NUTRFS og DMFS viser CheckMate 274 en relevant effekt af adjuverende behandling med nivolumab over for placebo. Det overordnede mål med den behandling er at nedsætte risikoen for recidiv og dermed forbedre patienternes overlevelse. Den største usikkerhed i vurdering af nivolumab som adjuverende behandling til patienter med MIUC er, at der på nuværende tidspunkt ikke foreligger data, som påviser, at behandlingen forbedrer patienternes overlevelse. Medicinrådet bemærker, at ansøger har fremsendt hændelsesraterne for dødsfald ved to forskellige opfølgningstidspunkter, og at disse estimater indikerer en bedre overlevelse ved behandling med nivolumab. Der er dog ikke foretaget en formel statistisk analyse, som tager højde for tidsaspektet, og estimaterne baserer sig på *as-treated*-populationen med PD-L1 $\geq 1\%$ (ikke samtlige randomiserede patienter med PD-L1 $\geq 1\%$).

Flertallet af patienter, som får recidiv, vil jf. aktuel praksis få immunterapi for metastatisk sygdom i enten første eller anden linje. Det er usikkert, om effekten af immunterapi i det metastatiske setting vil være lige så gavnlig for patienter, som allerede har fået immunterapi som adjuverende behandling. Medicinrådet vurderer, at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være ringere hos patienter ved genbehandling. Ibrugtagning af adjuverende nivolumab vil sandsynligvis medføre, at en større andel af patienterne vil blive tilbudt platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling af metastatisk sygdom. Genbehandling med immunterapi kan dog muligvis være relevant ved recidiv senere end 12 måneder efter gennemført adjuverende behandling med nivolumab.

Det bemærkes, at ca. 1/3 af patienterne i placeboarmen i CheckMate 274 ikke får recidiv inden for opfølgningstiden. Baseret på erfaringer fra nuværende dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet, at ca. 1/3 patienter med MIUC, der cystektomeres, aldrig oplever recidiv. For denne fraktion af patienter må det forventes, at ibrugtagning af nivolumab blot vil medføre risiko for bivirkninger uden at have nogen gavnlige effekter. Risikoen for grad ≥ 3 uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser var væsentligt højere blandt de patienter i CheckMate 274, som blev behandlet med nivolumab. Den øgede bivirkningsbyrde skal sammenholdes med det præsenterede effektdata for DFS, NUTRFS og DMFS og ikke mindst ses i lyset af fraværet af OS-data.

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med adjuverende nivolumab sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis, som er aktiv observation. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimeres det, at behandling med adjuverende nivolumab giver en QALY-gevinst på ca. 1,70 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Estimaterne er dog behæftet med væsentlig usikkerhed.

Hovedparten af de inkrementelle omkostninger drives af lægemiddelomkostningerne til adjuverende nivolumab, som gives i et år eller til recidiv. QALY-gevinsten (1,70 QALY) består derimod i, at adjuverende nivolumab-behandling forsinket eller forhindrer recidiv.



QALY-gevinsten består derfor næsten udelukkende af den ekstra tid i det sygdomsfri stadie, hvor patienterne efter ca. 5 år antages at have en risiko for recidiv eller død, der svarer til baggrundbefolkningens dødelighed. I en følsomhedsanalyse resulterer en hazard-rate på 2 for recidiv eller død sammenlignet med baggrundsbefolkningens dødelighed i begge behandlingsarme i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY på ca. [REDACTED] DKK.

I den sundhedsøkonomiske analyse antages det implicit, at nivolumab resulterer i en overlevelsesgevinst, til trods for at dette ikke er påvist i CheckMate 274. Det er en kritisk usikkerhed, som skyldes, at det i modellen forudsættes, at samtlige patienter, som får recidiv, overgår til behandling for metastatisk sygdom og får tilskrevet en engangsomkostning og QALY. Det antages i ansøgers analyse, at fordelingen af efterfølgende behandlinger og den tilskrevne engangsomkostning og QALY er ens, uanset om patienterne er behandlet med adjuverende nivolumab eller ej. Som nævnt i afsnit 3.4.4 er det en vidtrækkende klinisk antagelse, at patienterne klarer sig lige godt ved behandling for metastatisk sygdom, hvor immunterapi aktuelt anvendes som en af flere standardbehandlinger. Hvis patienter, som allerede har fået adjuverende nivolumab, har mindre gavn af immunterapi ved fremskreden sygdom, vil modellen overestimere den inkrementelle QALY-gevinst ved behandling med adjuverende nivolumab. Denne usikkerhed er belyst i en følsomhedsanalyse, hvori effekten af immunterapi i den metastatiske setting nedjusteres 20 % for nivolumabgruppen. Resultater fra denne analyse producerer en ICER på [REDACTED] DKK.

Øvrige overvejelser

Medicinerådet er opmærksom på, at der for patienter med kræft i de øvre urinveje er vist DFS-gevinst ved adjuverende platinbaseret kemoterapi i fase III-studiet POUT [23,24]. Adjuverende kemoterapi er ikke standardbehandling i Danmark for patienter med kræft i de øvre urinveje, da der endnu ikke er påvist en signifikant overlevelsesgevinst [23,24,42]. Det samme gør sig gældende for blærekræft, hvor Sternberg et al. 2015 i et fase III-RCT viste DFS-gevinst ved adjuverende behandling med kemoterapi hos patienter, som ikke havde fået neoadjuverende cisplatin [22]. Heller ikke her sås en overlevelsesgevinst, og adjuverende kemoterapi anbefales ikke som standardbehandling i Danmark til patienter med blærekræft [4,22]. I den forstand, at CheckMate 274 påviser en DFS-gevinst, men ikke forbedret overlevelse, adskiller resultaterne for effekt sig ikke fra ovennævnte studier af adjuverende kemoterapi. De anvendte kemoterapiregimer er dog generelt forbundet med mere toksicitet, end der ses ved behandling med nivolumab i CheckMate 274.

I subgruppen af patienter med MIUC i de øvre urinveje, som udgjorde en mindre andel af patienterne i CheckMate 274, sås der ingen signifikant effekt på DFS (se afsnit 2.4.3). Medicinerådet er opmærksom på, at denne subgruppe er meget lille, hvorfor der kan være tale om et tilfældigt fund, og at det er etableret faglig praksis at anvende de samme systemiske, onkologiske behandlinger til patienter med urotelialt karcinom, uanset om sygdommen forekommer i blæren eller i de øvre urinveje.



6. Referencer

1. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:1–8.
2. DaBlaCa. Dansk Blære Cancer Database - Årsrapport 2021 [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablaca_aarsrapport-2021_offentligjort-verion_280222.pdf
3. DaBlaCa. Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>
4. DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30.
6. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];18(11):1483–92. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306162>
7. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];389(10064):67–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
8. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(11):1015–26. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
9. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2016;387(10031):1909–20. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
10. 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* [internet]. 2016;17(11):1590–8. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
11. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke 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 Oncol* [internet]. 2017;18(3):312–22. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517300657>
12. DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020 [citeret 25. april 2022]. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>



13. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekæft. 2020;0–76. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/12832/baggrund-for-medicinraadets-behvejl-vedr-modermaerkekraeft-vers-10.pdf>
14. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2102–14.
15. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend J, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). *J Clin Oncol*. 2021;
16. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend J, Braverman J, Broughton E, Nasroulah F, et al. Impact of recurrence on health-related quality of life in patients at high risk of recurrence after radical surgery for muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC): Results from the phase 3 CheckMate 274 trial. *J Clin Oncol*. 2021;
17. CHMP. Assessment report (EPAR) - Adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (EMA/155845/2022). 2022;31.
18. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit – risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg / kg dosing regimen in patients with advanced tumors Original article. 2017;(May):2002–8.
19. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;
20. FDA. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics: guidance for industry [internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/media/71195/download>
21. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
22. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3–pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2015;16(1):76–86. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020451471160X>
23. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Jenkins B, Johnson M, Catto JW, et al. Updated outcomes of POUT: A phase III randomized trial of peri-operative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *J Clin Oncol*. 2021;
24. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* [internet]. 2020;395(10232):1268–77. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30415-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30415-3)
25. International Collaboration of Trialists, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group). International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2011;29(16):2171–7. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.32.3139>



26. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, et al. Metastasis-free survival is a strong Surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(27):3097–104.
27. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;
28. Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, Broughton E, Braverman J, Nasroulah F, et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. *Eur Urol Oncol.* 2022;
29. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy* [internet]. 2021;19(4):579–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33527304>
30. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:84.
31. Gaither TW, Selekmán R, Kazi DS, Copp HL. Cost-Effectiveness of Screening Ultrasound after a First, Febrile Urinary Tract Infection in Children Age 2-24 Months. *J Pediatr.* 2020;
32. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(5):e195–203.
33. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/ gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC intergroup study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;
34. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* [internet]. 2012 [citeret 17. januar 2018];30(2):191–9. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162575>
35. Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1547–57.
36. ID2020_083: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi - Statens Legemiddelverk. 2021.
37. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
38. Powles T, Csósz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SYS, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;
39. NICE. Atezolizumab for untreated PD-L1-positive advanced urothelial cancer when cisplatin is unsuitable (CDF review of TA492) [ID3777] [internet]. 2021. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta739/evidence/committee->



- papers-pdf-9263509885
40. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2020_083: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har p [internet]. 2021. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig finansiering og pris/Metodevurderinger/B/Bavencio_urotelialt karsinom_2021.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig_finansiering_og_pris/Metodevurderinger/B/Bavencio_urotelialt_karsinom_2021.pdf)
 41. Medicinrådet. Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende avelumab til vedlikeholdelsesbehandling af urotelialkræft - vers. 1.0 [internet]. 2021. Tilgjengelig fra: https://medicinraadet.dk/media/bhthcx5r/bilagspakke_til_medicinraadets_anbefaling_vedr-_vedlikeholdelses-behandling_af_urotelialkræft_adlegacy.pdf
 42. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje [internet]. 2017. Tilgjengelig fra: http://www.skejby.net/uut/uut_nov_2017.pdf
 43. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020. Tilgjengelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. blære- og urotelialkræft

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

Medlemmer	Udpeget af
Knud Fabrin <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Nordjylland
Erik Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Line Hammer Dohn <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Helle Hagen Sveigaard <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Stig Ejdrup Andersen <i>Overlæge, lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ulla Nordström Joensen <i>Overlæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Bente Jensen <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Børge Tamsmark <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Redas Trepikas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
John Redlef <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 8. udgave af TNM-klassifikationen fra UICC for blærekræft [43]

Klassifikation	Beskrivelse
Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
T0	Primærtumor ikke påvist
Ta	Ikke-invasiv papilomatøs tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1*	Tumorinfiltration i suburoteliale bindevæv
	T1a* Overfladisk bindevævsinvasion
	T1b* Dyb bindevævsinvasion
T2	Anvendes ved infiltration i blærevæggens muskulatur uden mulighed for at udspecificere dybdevæksten
	T2a Tumorinfiltration i indre halvdel af blærevæggens muskulatur
	T2b Tumorinfiltration i ydre halvdel af blærevæggens muskulatur
T3	Tumorinfiltration i perivesikalt væv
	T3a Mikroskopisk
	T3b Makroskopisk
T4	Tumorinfiltration i naboorganer, pelvis- eller abdominalvæg
	T4a Infiltration i prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, tarm eller gennemvækst af serosa
	T4b Infiltration i pelvis- eller abdominalvæg
Nx	Oplysning om lymfeknudestatus foreligger ikke
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
N1	Metastase i én lymfeknude i bækkenet (perivesikalt, i fossa obturatoria, langs iliaca externa, iliaca interna eller præsacralt)
N2	Flere lymfeknudemetastaser i bækkenet



Klassifikation	Beskrivelse
N3	Lymfeknudemetastaser lateralt for a. iliaca communis, men under aortabifurkaturen (ellers M1a)
Mx**	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke
M0	Ingen fjernmetastaser
M1	Fjernmetastaser påvist
M1a	Metastaser til ikke-regionale lymfeknuder
M1b	Øvrige fjernmetastaser

9.2 8. udgave af TNM-klassifikationen fra UICC for kræft i de øvre urinveje [42]

Klassifikation	Beskrivelse
T0	Primærtumor ikke påvist
Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
Ta	Ikke-invasiv papillær tumor (DD09.6B i pelvis og DD09.6C i ureter)
Tis	Carcinoma in situ (DD09.1B i pelvis og DD09.1C i ureter)
T1	Invasion i subepitheliale bindevæv
T2	Invasion i tunica muscularis
T3	Pelvis: Indvækst dybere end muscularis i peripelvisk fedtvæv eller indvækst i nyreparenkym Ureter: Indvækst dybere end muscularis i periureterisk fedtvæv
T4	Invasion i naboorganer eller pelviscancer, der vokser gennem nyreparenkym til perirenale fedt
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
Nx	Den/de regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
N1	Metastase til 1 lymfeknude \leq 2 cm
N2	Metastase til 1 lymfeknude $>$ 2 cm eller til multiple lymfeknuder



Klassifikation	Beskrivelse
M0	Ingen fjernmetastaser
Mx	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke (Mx er udgået i forbindelse med den officielle TNM-klassifikation fra UICC, men bibeholdt som kodningsmulighed i DK)
M1	Fjernmetastaser incl. ikke-regionale lymfeknudemetastaser

9.3 Studiekarakteristika for CheckMate 274

Studienavn: CheckMate 274	NCT nr.: 02632409
Formål	At sammenligne effekt og sikkerhed af nivolumab vs. placebo i patienter med PD-L1 $\geq 1\%$ og i alle randomiserede patienter (uanset PD-L1-status). Det primære endepunkt var DFS.
Sites	170 sites i 30 lande, herunder 3 i Danmark.
Publikationer – titel, forfattere, tidsskrift/konference, årstal	<p>Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend J, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. First results from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab vs placebo in patients who underwent radical surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC). <i>J Clin Oncol.</i> 2021;39(6 Suppl):391. doi:http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.391</p> <p>Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Jun 3;384(22):2102-14. doi:http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034442.</p> <p>Galsky MD, Witjes JA, Gschwend J, Braverman J, Broughton E, Nasroulah F, et al. Impact of recurrence on health-related quality of life in patients at high risk of recurrence after radical surgery for muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC): results from the phase 3 CheckMate 274 trial. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 4-8 June 2021. Virtual.</p> <p>Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Disease free survival with longer follow-up from the phase 3 CheckMate 274 trial of adjuvant nivolumab in patients who underwent surgery for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. Presented at the SUO 22nd Annual Meeting; 1-3 December 2021.</p>
Studietype og design	Dobbeltblindet, multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret fase III-forsøg. 709 patienter blev randomiseret 1:1 til nivolumab eller placebo og stratificeret efter spredning til lymfeknuder, PD-L1-ekspression og cisplatinbaseret neoadjuvant behandling. Sponsor, patienter, investigatore og studiepersonale var blindet [Data er fortsat blindet for visse effektmål, herunder <i>time-to-event</i> -data for samlet overlevelse].
Sample size (n)	709 (282 patienter med PD-L1-tumorcelleekspression $\geq 1\%$)
Vigtige in- og eksklusionskriterier	Inklusionskriterier <ul style="list-style-type: none">• Patienter med MIUC i blære, ureter eller urinbækken med høj risiko for recidiv



Studienavn: CheckMate 274

NCT nr.: 02632409

- Patienter, som havde modtaget neoadjuvant cisplatin: ypT2-pT4a eller ypN+ 2
- Patienter, som ikke havde modtaget neoadjuvant cisplatin: pT3-pT4a eller pN+ 2, og som ikke var kandidater til eller ikke havde samtykket til behandling med neoadjuvant cisplatin
- Patienter, som er radikalt opereret (fx radikal cystektomi) inden for < 120 dage fra start af studiebehandling
- Patienter, som baseret på billeddiagnostik er sygdomsfri < 4 uger fra start af studiebehandling
- Patienter, hvorfra tumorvæv er tilgængeligt til biomarkøranalyse
- Patienter, som ikke har modtaget neoadjuverende cisplatin skal enten have været uegnet til denne behandling eller ikke have samtykket til behandlingen

Ekklusionskriterier

- Patienter, der har fået udført delvis cystektomi eller nefroureterektomi
- Patienter, der modtager sekundær behandling (dvs. systemisk adjuvant kemoterapi) efter deres radikale operation
- Patienter med aktiv, kendt eller formodet autoimmun sygdom
- Patienter med anden malign lidelse inden for < tre år før randomisering (dog tillades patienter, der har haft lokal sygdom som formodes at være kureret)
- Patienter med en tilstand, som nødvendiggør anvendelse af immunsuppressiva < 14 dage inden første administration af studiebehandling
- Patienter med hepatitis B eller C

Evaluering af PD-L1-status

PD-L1-ekspresion blev evalueret som procentsatsen af positive tumorceller ud af mindst 100 evaluerbare tumorceller. Det anvendte assay var PD-L1 IHC 28-8 PharmDx.

Evalueringen blev foretaget på tumorvæv fra den transurethrale resektion, som blev anvendt ved den indledende diagnose.

Intervention

Nivolumab (240 mg i.v. over 30 minutter) hver anden uge i op til et år eller indtil recidiv eller ophør af anden årsag (fx tilbagetrækning af samtykke og/eller bivirkninger)

Komparator

Placebo (i.v. over 30 minutter) hver anden uge i op til et år eller indtil recidiv eller ophør af anden årsag (fx tilbagetrækning af samtykke og/eller bivirkninger)

Opfølgningstid

	Alle randomiserede patienter	Patienter med PD-L1 ≥ 1 %
August 2020 cut-off		
Median opfølgning, mdr.	20,9 (nivolumab) 19,5 (placebo)	22,11 (nivolumab) 18,69 (placebo)
Minimum opfølgning, mdr.	5,9	6,3



Studienavn: CheckMate 274		NCT nr.: 02632409	
Februar 2021 cut-off			
Median	24,4 (nivolumab)	25,5 (nivolumab)	
opfølgning, mdr.	22,5 (placebo)	22,4 (placebo)	
Minimum	11,0	11,4	
opfølgning, mdr.			
Anvendes resultater i sundhedsøkonomisk analyse?	Ja		
Primære, sekundære og eksplorative effektmål	Effektmål fra CheckMate 274, som også indgår i ansøgningen <ul style="list-style-type: none">• Det primære effektmål var sygdomsfri overlevelse (DFS) [i patienter med tumorcelleekspresion $\geq 1\%$ samt i alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status]• Sekundære endepunkter var non-urothelial track recurrence-free survival (NUTRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), generisk og sygdomsspecifik helbredsrelateret livskvalitet samt sikkerhed Andre effektmål fra CheckMate 274, som ikke indgår i ansøgningen (data er fortsat blindet jf. virksomheden) <ul style="list-style-type: none">• Overlevelse (overall survival)• Sygdomsspecifik overlevelse (disease specific survival) Følgende er sekundære/eksplorative effektmål i studiet, men afrapporteres ikke i ansøgningen: <ul style="list-style-type: none">• Tid til recidiv (tid fra randomisering til recidiv uanset karakter eller død grundet sygdommen)• Progressionsfri overlevelse ved første efterfølgende systemiske behandling		
Analysemetode	<ul style="list-style-type: none">• Analyser er foretaget i patienter med PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$ samt i alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status• Der anvendes Kaplan-Meier-estimer for DFS, NUTRFS og DMFS• Hazard ratioer og P-værdier baseret på stratificeret <i>Cox proportional hazard</i> og <i>log-rank test</i>• Resultater for sikkerhed og livskvalitet er deskriptivt præsenteret i ansøgningen• Resultater for sikkerhed er baseret på 'as-treated'-populationen (patienter, der har modtaget mindst en administration af nivolumab eller placebo)		
Subgruppeanalyser	Subgruppeanalyse på stratificerede variable: <ul style="list-style-type: none">• Status for lymfeknudespredning• PD-L1-ekspresion $\geq 1\%$• Neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi		



9.4 Oversigt over variable inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Fordelingen mellem events for DFS	Dirichlet
Fordelingsparametrene for DFS-ekstrapoleringerne	Multivariat normal fordeling med korrelation mellem <i>shape</i> - og <i>scale</i> -parametrene for DFS
Hazard ratio for efterfølgende behandling	Log-normal fordeling
Omkostninger til sygdomshåndtering	
Lægemedielomkostninger	
Administrationsomkostninger	Gamma-fordeling
Monitoreringsomkostninger	
Bivirkningsomkostninger	
Stadiebaserede nytteværdier	Beta-fordeling
Fald i nytteværdier ifm. bivirkning	Gamma-fordeling

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk