

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom

Handelsnavn	Keytruda
Generisk navn	Pembrolizumab
Firma	Merck Sharp & Dohme (MSD)
ATC-kode	L01XC18
Virkningsmekanisme	Anti PD-1
Administration/dosis	2 mg/kg hver tredje uge
EMA-indikation	Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi. Keytruda som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	9. november 2017 9. november 2017 9717 1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe	Se bilag 1

Medicinrådets konklusion

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

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

1	Baggrund.....	5
	Urotelialt karcinom.....	5
2	Formål.....	6
3	Metode	6
4	Litteratursøgning	6
5	Klinisk merværdi	8
5.1	Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi	8
5.1.1	Gennemgang af studier	8
5.1.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet	14
5.1.4	Konklusion for pembrolizumab til patienter med UC der ikke er kandidater til behandling med cisplatin.....	14
5.2	Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi	15
5.2.1	Gennemgang af studier	15
5.2.2	Resultater og vurdering for den kliniske merværdi.....	17
5.2.3	Evidensens kvalitet	21
5.2.4	Konklusion for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.....	21
6	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
7	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	22
8	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
9	Referencer	23
	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaklinformation til Medicinrådet	25
	Bilag 2: GRADE evidensprofiler.....	26
	Bilag 3: Karakteristika og baseline data fra øvrige studier af vinflunin til patienter med UC	36

1 Baggrund

Urotelialt karcinom

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

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

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

Som 1. linjebehandling vil patienter i performancestatus (PS) 0-2 og normal nyrefunktion hovedsageligt blive tilbudt platinbaseret kombinationskemoterapi [3]. Patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min) tåler ikke behandling med cisplatin, og der findes ikke nogen sikker evidensbaseret standardkemoterapi til disse patienter. I Danmark har man valgt at anvende behandling med carboplatin og gemcitabin (CaG), der har vist effekt og har en acceptabel bivirkningsprofil. I fravær af tilgængelige protokoller vil CaG ofte kunne tilbydes til patienter med nyrefunktionspåvirkning ned til GFR på 30 ml/min. Ældre patienter ("biologisk alder" >75år) kan også blive tilbudt behandling med CaG eller alternativt monoterapi med gemcitabin. Patienter med GFR<30 ml/min vil i dag ikke få tilbudt nogen farmakologisk progressionshæmmende behandling [3].

1. linjebehandling for patienter med performancestatus 0-2

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

Som 2. linjebehandling kan patienter med god PS (0-1) tilbydes behandling med vinflunin. Ved recidiv senere end 12 måneder efter neoadjuverende (eller adjuverende) kombinationsbehandling, samt ved progression af metastatisk sygdom mere end 6 måneder efter endt kemoterapi, benyttes dog typisk reinduktion med platinbaseret kombinationskemoterapi [3].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pembrolizumab er en immunterapi, som er en nyere behandlingsmodalitet. Immunterapi kaldes også *check-point inhibition*. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb. Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons. Behandlingen administreres som intravenøs infusion hver tredje uge som vægtjusteret dosis 2 mg/kg (max 200 mg) [5].

Pembrolizumab er i forvejen godkendt til behandling af malignt melanom, ikke-småcellet lungecancer og Hodgkins lymfom.

Inden for blære- og urotelialkræft har pembrolizumab indikation til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi eller med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi.

Pembrolizumab er endnu ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min) [6].

2 Formål

At vurdere den kliniske merværdi af pembrolizumab med henblik på om Medicinrådet skal anbefale ibrugtagning af pembrolizumab som standardbehandling til patienter med UC.

3 Metode

Medicinrådet har den 19. september 2017 modtaget en endelig ansøgning for pembrolizumab til behandling af UC.

Medicinrådets sekretariat har vurderet, at ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom", som blev godkendt af Medicinrådet den 4. september 2017¹.

Dog har ansøger opgivet data samlet for grad 3-5 bivirkninger og ikke grad 3-4 bivirkninger. Sekretariatet har efterfølgende beregnet grad 3 og 4 bivirkninger ud fra data, som fremgik af et abstract [7] i ansøgningen.

4 Litteratursøgning

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

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for pembrolizumab og carboplatin/gemcitabin (CaG), hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

1. Et ukontrolleret fase 2 studie (Keynote-052) af pembrolizumab [8].
2. Et randomiseret kontrolleret fase 2/3 studie (RCT) af CaG [9].

Keynote-052 har dannet grundlag for Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) godkendelse af indikationen.

¹ <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>

For patienter med GFR 30-60 ml/min har ansøger, i overensstemmelse med protokollen, foretaget en narrativ analyse, hvor pembrolizumab [8] er sammenlignet CaG [9]. Ansøger har herunder forholdt sig til patienternes PD-L1-status.

Patienter med GFR < 30 ml/min var på forhånd ekskluderet fra studiet af pembrolizumab [8]. Ansøger har derfor ikke leveret data for denne patientgruppe og dermed heller ikke for komparator "best supportive care" (BSC). Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi af pembrolizumab for patienter med GFR < 30 ml/min ift. BSC.

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

Ansøger har gennemført systematiske litteratursøgninger for pembrolizumab og vinflunin, hvilket har resulteret i inklusion af følgende studier:

- Et RCT af pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) (Keynote-045) [10]
- Et RCT af vinflunin sammenlignet med cabazitaxel [11]
- Et RCT af vinflunin sammenlignet med BSC [12-13].

Ansøger refererer desuden til en ikkepubliceret subgruppeanalyse af Keynote-045 studiet, hvor pembrolizumab er sammenlignet med vinflunin, som er den komparator, der er specificeret i Medicinrådets protokol [7].

Ansøger har, i overensstemmelse med protokollen, udført en komparativ analyse af pembrolizumab og subgruppen af patienter, som blev behandlet med vinflunin i Keynote-045 studiet. Ansøger har ligeledes redegjort for, at patienterne, som fik vinflunin, var jævnt fordelt mellem de forskellige centre, hvilket var en forudsætning for at sammenligne vinflunin-populationen med den fulde pembrolizumab-population. Der er således data fra en subgruppeanalyse, som muliggør en direkte statistisk sammenligning af pembrolizumab ift. vinflunin [7]. Da der er tale om en subgruppeanalyse af primært upublicerede data (kun data for overlevelse er fuldt publiceret), har fagudvalget valgt også at forholde sig til de publicerede data for pembrolizumab sammenlignet med den samlede patientgruppe, som fik kemoterapi [10].

Baselinekarakteristika og resultaterne for de kritiske effektmål, grad 3 eller 4 bivirkninger og samlet overlevelse fra de tidligere studier af vinflunin [11-13] fremgår af bilag 3 og vil blive kommenteret, i fald de afviger væsentligt fra den komparative analyse.

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

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og inddrager blandt andet forhold som studiedesign, risiko for bias og effektstørrelse. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Klinisk merværdi

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

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

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

5.1.1 Gennemgang af studier

Pembrolizumab

I et ukontrolleret fase 2 studie af pembrolizumab blev 541 patienter screenet, og 374 inkluderet fra 77 centre i 17 lande [8]. I alt blev 370 patienter >18år med UC, der ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi og i performancestatus (PS) 0-2, behandlet med 200 mg pembrolizumab hver tredje uge. Yderligere inklusionskriterier var nedsat hørelse, glomerulær filtrationsrate (GFR) ≥ 30 til <60 ml/min og forventet levetid > 3 mdr. Data blev indsamlet i 2015-2016, og den mediane behandlingstid var 3 mdr. [0,03;16], mens den mediane follow-up tid var 9,5 mdr. [0,1;23].

Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR). Sekundære effektmål var responsvarighed (DOR), samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Tertiære (eksplorative) effektmål var bl.a. livskvalitet målt med redskabet EORTC QLQ-C30. Primære og sekundære effektmål blev undersøgt i den samlede population og ved PD-L1 ekspresion ≥ 1 % og ≥ 10 %. De første 100 patienter, der blev inkluderet i studiet, blev brugt til at vurdere den prædiktive værdi af PD-L1 som markør for behandling med pembrolizumab, hvilket er baggrunden for at vælge et cutpoint for PD-L1 ekspresion på 10 %. Antallet med PD-L1 status <1 %, ≥ 1 % til <10 % og ≥ 10 % fremgår af tabellen nedenfor. Effekt af behandlingen blev undersøgt i alle patienter, som modtog mere end en dosis pembrolizumab. Bivirkninger blev undersøgt i intention-to-treat populationen (ITT) (n=370). Patienter uden responsdata blev betragtet som "non-responders", og patienter, for hvem der ikke var data på overlevelse eller effekt, blev censureret på interventionens dag 1.

PD-L1 status:

PD-L1 status i Intention-to-treat populationen	n (%) ¹
<1 %	79 (21,4 %)
≥ 1 % til <10 %	172 (46,5 %)
≥ 10 %	110 (29,7 %)

¹ EMAs assessment report, pembrolizumab [14].

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias In Non-randomised Studies of interventions assessment tool (Robins-I) [16]. Fagudvalget vurderede, at der for selvrapporert livskvalitet er moderat risiko for bias, mens der for de øvrige effektmål er lav risiko for bias (se bilag 2).

Gemcitabin og carboplatin (CaG)

I et RCT af De Santis et al. [9] blev 238 patienter med UC, der ikke var kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi og i PS 0-2, randomiseret i en 1:1 ratio til carboplatin/gemcitabin (CaG) eller methotrexat/carboplatin/vinblastin. Patienterne blev inkluderet fra 29 centre i 12 lande. Data blev indsamlet mellem 2000 og 2008. Den mediane opfølgningstid var 4,5 år. Studiets primære effektmål var samlet overlevelse (OS). Sekundære effektmål var bivirkninger, responsrater og PFS. Alle data blev rapporteret for ITT-populationen. Livskvalitet blev målt med spørgeskemaet EORTC QLQ C-30. Kun data fra patienterne, der blev behandlet med CaG (n=119), vil indgå i Medicinrådets vurdering.

Risiko for bias

Risiko for bias er vurderet med Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [15]. Fagudvalget vurderede, at der for ikke patientrapporterede outcomes (PFS, responsrater og toxicitet) er uklar risiko for bias ("some concerns"). For livskvalitet er der høj risiko for bias, mens der for det primære effektmål, OS, er lav risiko for bias (se bilag 2).

Studiekarakteristika og baselinedata for pembrolizumab og carboplatin/gemcitabin

Baselinekarakteristika for de inkluderede studier er præsenteret nedenfor.

Karakteristika og baselinedata fra inkluderede studier

	Pembrolizumab (n= 370) ¹	Carboplatin/Gemcitabin (n=119) ²
Inklusion af patienter	2015-2016	2000-2008
Studiedesign	Ukontrolleret	RCT
Antal patienter - ITT	370	119
Median opfølgning OS, mdr.	9,5 mdr.	9,3 mdr.
Alder Median (range)	74 (34;94)	70 (36;87)
< 65 år	68 (18 %)	Ikke angivet
> 65 år	302 (82 %)	Ikke angivet
Performance status, n (%)		
0	80 (22 %)	20 (16,8 %)
1	133 (36 %)	46 (38,7 %)
2	156 (42 %)	53 (44,5 %)
3	1 (0,3 %)	0 (0 %)
Antal patienter med organmetastaser, n (%)		
- Lever	78 (21 %)	20 (16,8 %)
- Visceral involvering	315 (85 %)	55 (46,2 %)
Antal patienter med lymfeknude metastaser	51 (14 %)	Ikke angivet

¹Balar et al. 2017 [8], ²De Santis et al. 2012 [9].

I studiet af pembrolizumab har en større del af patienterne metastaser med visceral involvering (85 %) end i studiet af CaG (46,2 %). Fagudvalget vurderer, at forskellen ikke er af væsentlig betydning for sammenligningen. Det er ikke muligt at vurdere, hvorvidt der er ligelig fordeling i antal patienter, der udelukkende har metastaser til lymfeknuder, da dette ikke er rapporteret for CaG. Andelen af patienter med knoglemetastaser er heller ikke angivet. Fordelingen af patienternes performancestatus og alder er sammenlignelig mellem de to studier, og den mediane opfølgningstid er næsten ens (9,5 vs. 9,3 mdr.).

5.1.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for de absolutte forskelle mellem pembrolizumab og CaG beskrives narrativt i henhold til protokollen. De relative forskelle vil ikke blive angivet, da der udelukkende foreligger observationelle data. Fagudvalget har derfor konkluderet, at de observationelle data for pembrolizumab ikke tillader en statistisk sammenligning med relevant komparator.

For uddybning af evidensens kvalitet se afsnit 5.1.3 og bilag 2.

Samlet overlevelse (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle		
Median OS (mdr.)	2 mdr. eller	11,0 mdr. [10,0;13,6] vs. 9,3 mdr.*
OS-rate ved 12 mdr.	5 %	46,8 % [41,1; 52,3 %] vs. ca. 40 %*
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*Konfidensintervaller for effektestimaterne OS og OS-rate for CaG i ITT-analysen er ikke angivet i studiet. OS-raten for CaG er estimeret ved aflæsning af fig.2 i artiklen [9].

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

Forskellen i median OS mellem pembrolizumab og CaG er 1,7 mdr. Forskellen er således mindre end den definerede mindste klinisk relevante forskel på 2 mdr. Forskellen i OS-rate ved 12 mdr. er estimeret til 6,8 % for pembrolizumab sammenlignet med CaG og overstiger dermed mindste klinisk relevante forskel på 5 %.

Der er dog tale om en indirekte narrativ sammenligning, og den statistiske usikkerhed på effektestimaterne kan ikke kvantificeres. Fagudvalget vurderer derfor, at effekten af pembrolizumab på samlet overlevelse indikerer ikkedokumenterbar klinisk merværdi ift. CaG.

OS ift. PD-L1 status

Ansøger har angivet effekten af pembrolizumab på samlet overlevelse for patienter med PD-L1 status ≤ 10 % eller ≥ 10 % [8]. Tallene viser en trend mod større median OS for patienter med PD-L1 ≥ 10 % og > 10 % ift. PD-L1 ≤ 10 % (tal for PD-L1 < 1 % er ikke oplyst). En lignende trend ses for OS-rate ved 12 mdr. Generelt ses dog en effekt uanset PD-L1-status. Studiets størrelse og design gør, at man ikke på det aktuelle datagrundlag kan konkludere noget om evt. selektion af fremtidig behandling på baggrund af PD-L1-status.

PD-L1 status	Median OS (mdr.) [95 % CI]	OS-rate ved 12 mdr. [95 % CI]*
PD-L1 ≥ 10 % (n=282)	11,6 [10,1; NR]*	49 % [38;60 %]
PD-L1 ≤ 10 % (n=251)	9,7 [7,8;11,5]#	41 % [34; 47 %]
PD-L1 ≥ 10 % (n=110)	18,5 [10,8; NR]#	60 % [49; 69 %]
Hele populationen	11,0 [10,0;13,6]	47 % [41; 52 %]

#Data fra Keynote-052 studiet [8], Data on file. NR: Not reached. *EMAs assessment report [14]. Data for PD-L1 < 1 % er ikke angivet.

Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle	5 %	19 %* vs. min. 53 %
Klinisk merværdi	Vigtig klinisk merværdi	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

*Data fra Keynote 052 [8]. Data on file

Ved behandling med pembrolizumab oplevede 19 % af i alt 370 patienter en grad 3-4 bivirkning herunder et enkelt dødsfald, der blev vurderet som behandlingsrelateret (grad 5).

For CaG er det samlede antal grad 3 og 4 bivirkninger ikke opgjort. Den hyppigste specifikke bivirkning var neutropeni, som forekom hos 53 % (n=63) af patienterne. Den samlede frekvens af grad 3 og 4 bivirkninger er formentlig højere jf. tabellen nedenfor [9]. De 53 % anvendes således som et konservativt estimat for forekomsten af mindst én grad 3 eller 4 bivirkninger ved behandling med CaG.

Dermed vurderes det, at den mindste klinisk relevante forskel på 5 % er opnået, da der er mindst 34 % lavere hyppighed af grad 3 eller 4 bivirkninger ved behandling med pembrolizumab.

De hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 bivirkninger for pembrolizumab og CaG er angivet i tabellen nedenfor. Fagudvalget bemærker, at bivirkningen træthed ikke er rapporteret i CaG-studiet, hvilket ellers er en hyppig bivirkning ved kemoterapi.

Det bemærkes desuden, at der for CaG blev rapporteret 9,3 % af "severe acute toxicity", som omfattede død, grad 4 trombocytopeni med blødning, grad 3 eller 4 nyretoxicitet, neutropen feber eller mundbetændelse [9]. Disse bivirkninger blev ikke set ved behandling med pembrolizumab [8].

Grad 3 eller 4 bivirkninger	Pembrolizumab*	CaG [9]
I alt	19 %	53 %
Leukopeni	0 %	45 %
Neutropeni	0 %	53 %
Heraf febril	NA	4 %
Trombocytopeni	0 %	48 %
Infektion	< 1 %	12 %
Træthed	Ca. 2 %	NA
Grad 5 bivirkninger		
Relateret til behandling	<1 %	ca. 2 %
Andre årsager	NA	NA

NA, Not estimated. *Data stammer fra Balar et al. [8], men der er tale om et senere data-cut end angivet i artiklen. Data er angivet af ansøger.

Der er tale om en narrativ indirekte sammenligning, og den statistiske usikkerhed kan ikke kvantificeres. På trods af dette finder fagudvalget, at forskellen i estimaterne for grad 3 og 4 bivirkninger er af en størrelse, som indikerer en vigtig klinisk merværdi for pembrolizumab ift. CaG. Fagudvalget vægter i betragtningen også hvilke bivirkninger, der reelt er af betydning for patienten herunder febril neutropeni og infektioner.

Objektiv responsrate (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab ¹ vs. CaG
Absolut forskel i objektiv responsrate (ORR)	10 %	29 % [25;34] vs. 36 %
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

¹EMAs assessment report [14].

ORR ved behandling med pembrolizumab var 29 % [14]. Til sammenligning var ORR for CaG 36 % [9]. Antal patienter, der opnåede komplet respons med pembrolizumab, var 7 % [4,9;10,4], mens ca. 3 % af patienterne opnåede komplet respons med CaG. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data, kan den statistiske usikkerhed på effektestimaterne ikke kvantificeres.

Forskellen i ORR mellem pembrolizumab og CaG var 7 % til fordel for CaG, men overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %. Fagudvalget vurderer, at resultaterne for ORR kategoriseres til en "ikke dokumenterbar klinisk merværdi" for pembrolizumab ift. CaG.

Objektiv responsrate ift. PD-L1 status

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

Responsvarighed (vigtig)

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

NR, not reached, NA, not estimated.

Data for den mediane responsvarighed er NR [1,4⁺;19,6⁺] og er dermed ikke nået for pembrolizumab [8,14], og for CaG [9] er den mediane responsvarighed ikke rapporteret.

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

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Absolutte forskelle		
Median PFS (mdr.)	2 mdr. eller	2,3 mdr. [2,1;3,4] vs. 5,8 mdr.
PFS-rate ved 12 mdr.	5 %	22 % [17; 27 %] vs. NA
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

NA, ikke estimeret.

Den mediane PFS ved behandling med pembrolizumab var 2,3 mdr. [2,3;3,4]. Til sammenligning var median PFS 5,8 mdr. for CaG.

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

Fagudvalget vurderer, at resultaterne for den mediane PFS indikerer en ikkedokumenterbar klinisk merværdi for pembrolizumab sammenlignet med CaG.

Progressionsfri overlevelse ift. PD-L1 status

Median PFS rapporteres ikke ift. PD-L1 status og kan ikke vurderes af fagudvalget.

Livskvalitet (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. CaG
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	Kan ikke vurderes
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Ansøger rapporterer ikke absolutte ændringer i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 for behandling med pembrolizumab. Grundet lav compliance (< 50 %) ved follow-up rapporteres data som værende ikkefyldstgørende. Det fremgår af EMAs assessment report, at 31 % af patienterne oplevede en forbedring på 10 point eller mere efter 9 uger, mens 42 % opretholdt en stabil "global health score". Dette blev observeret for alle funktions- og symptomskalaer, men data bør tolkes med forbehold, da afrapportering af livskvalitetsdata efter interventionens uge 9 omfatter en lille population [14]. For CaG rapporteres ikke absolutte ændringer i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 bl.a. grundet lav svarrate ved follow-up tidspunktet.

For pembrolizumab fremgår det, at behandlingen ikke forringede livskvaliteten. Tal for de absolutte ændringer er ikke rapporteret, og overordnet kan en eventuel forskel i livskvalitet ikke estimeres.

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

5.1.3 Evidensens kvalitet

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

Der er tale om et observationelt, sponsoreret studie af pembrolizumab, som indirekte sammenlignes med data for komparator, CaG, fra et investigatorinitieret RCT [9]. Fagudvalget bemærker, at dette kan have betydning iht. rapportering af bivirkninger, idet bivirkningsfrekvens rapporteres langt mere omfattende for det nye lægemiddel. Kravene til inklusion af patienter kan tillige medføre, at der er tale om en særligt selekteret patientgruppe.

Iht. GRADE-retningslinjerne er evidenskvaliteten nedgraderet 1-2 niveauer for hver af GRADE-kriterierne: "indirekthed, upræcist estimat og inkonsistens". Fagudvalget vurderer, at der for det patientrapporterede effektmål livskvalitet bør nedgraderes yderligere ét niveau pga. risiko for bias som følge af, at livskvalitetsdata i de inkluderede studier er selvrapporterede og dermed ikke blinde (Se bilag 2). Da der ikke foreligger data på livskvalitet for komparator, kan dette effektmål ikke vurderes i henhold til GRADE retningslinjerne [17]. For responsvarighed foreligger der ligeledes ikke data på responsvarighed, hvorfor dette effektmål heller ikke kan vurderes i henhold til GRADE.

Fagudvalget har for hvert effektmål vurderet, om der var basis for at opgradere evidenskvalitet iht. GRADE-kriterierne for opgradering af evidens fra observationelle studier: "stor effekt, dosisresponsammenhæng eller mulig confounding kan have reduceret effekten". Fagudvalget finder, at forskellen i bivirkningsestimatet mellem pembrolizumab og CaG er stor. I henhold til GRADE-retningslinjer for opgradering af evidens af observationelle studier er det ikke muligt at opgradere evidenskvaliteten, når der på forhånd er nedgraderet for et eller flere af de fem øvrige domæner [17]. Da evidenskvaliteten allerede er nedgraderet for flere af ovennævnte forhold, er den samlede evidenskvalitet i alle tilfælde **meget lav**.

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

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

Fagudvalget finder, at resultater for samlet overlevelse indikerer ikkedokumenterbar klinisk merværdi af pembrolizumab.

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab har færre alvorlige bivirkninger (grad 3 eller 4) end CaG. Den absolutte forskel overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Der er ikke foretaget RCT med direkte sammenligning mellem pembrolizumab og CaG, hvilket sammen med en række andre forhold (jf. afsnit 5.1.3) medfører, at evidensen vurderes som værende af meget lav kvalitet. Fagudvalget finder imidlertid, at den lavere bivirkningsfrekvens er af en sådan størrelse, at dette effektmål i sig selv indikerer en vigtig klinisk merværdi.

De øvrige effektmål, som fagudvalget har vægtet som vigtige (ORR, responsvarighed, PFS og livskvalitet), kvalificerer ikke til en klinisk merværdi og vil derfor ikke blive tillagt vægt.

Da den kliniske merværdi på overlevelse af pembrolizumab ift. CaG er ikkedokumenterbar, men vurderes vigtig ift. bivirkninger, vurderer fagudvalget, at pembrolizumab samlet set medfører en lille klinisk merværdi for de patienter med UC og moderat nedsat nyrefunktion, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi.

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

Vurdering ift. PD-L1 status

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

5.2 Klinisk merværdi af pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab har en:

- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

5.2.1 Gennemgang af studier

Ansøger har leveret data fra en subgruppeanalyse [7] af et RCT, Keynote-045 [10], hvor i alt 544 patienter blev randomiseret til pembrolizumab eller kemoterapi (paclitaxel, docetaxel eller vinflunin). Paclitaxel og docetaxel er ikke godkendt i Danmark til behandling af UC. Subgruppeanalysen inkluderer de 270 patienter, som blev randomiseret til pembrolizumab, samt de 87 patienter som fik vinflunin i kontrolgruppen (se baselinedata i tabellen). Valget af kemoterapimodalitet blev foretaget af behandleren inden randomiseringen således, at det i princippet blev tilfældigt, om patienten fik tilbudt behandling med paclitaxel, docetaxel eller vinflunin [14].

Primære effektmål i studiet var PFS og OS i den samlede ITT-population, samt hos patienter med positiv PD-L1 ekspression ($\geq 1\%$) eller stærkt positiv PD-L1 ekspression ($\geq 10\%$). Resultater for patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ blev kun opgjort i interimanalysen.

Sekundære effektmål var ORR, responsvarighed iht. både RECIST 1.1 og modificeret RECIST (mRECIST) ved både 6 og 12 mdr. samt bivirkninger. Disse blev ligeledes evalueret hos patienter med positiv og stærkt positiv PD-L1 ekspression.

For de primære effektmål (PFS og OS) blev der gennemført en præspecificeret subgruppeanalyse af pembrolizumab ift. hvert af de tre lægemidler i kontrolgruppen. For de sekundære effektmål blev subgruppeanalysen gennemført posthoc [7].

Tertiære effektmål var livskvalitet, samt undersøgelse af sammenhængen mellem PD-L1 ekspression og respons på pembrolizumab.

Studieprotokollen har specificeret to interimanalyser. Publikationen af Bellmunt et al. 2017 rapporterer data fra interimanalyse nummer to, som er baseret på data frem til den 7. september 2016 [10]. Data fra subgruppeanalysen er baseret på data frem til den 19. maj 2017. I EPAREN [14] indgår desuden data ift. PD-L1 status baseret på cut-off den 17. januar 2017.

Baseline karakteristika for Keynote-045 studiet samt subgruppeanalysen er præsenteret nedenfor.

Baseline data Keynote-045

	Pembrolizumab [10]	Investigators valg af kemoterapi* [10]	Vinflunin [7]
Studiedesign	RCT	RCT	Subgruppeanalyse
Antal patienter			
ITT	270	272	87
aSaT #	266	255	87
Median opfølgning (mdr.)			
Anden interimanalyse	14,1 (9,9-22,1)**	14,1 (9,9-22,1)**	
Subgruppeanalyse [7] (mdr.)	22,5 (18,5-30,5)		22,5 (18,29,3)
Alder			
Median (range)	67 (29 - 88)	65 (26 - 84)	65 (37-82)
< 65 år	105 (39 %)	125 (46 %)	-
≥ 65 år	165 (61 %)	147 (54 %)	-
Performancestatus			
0	119 (44 %)	106 (39 %)	32 (37 %)
1	143 (53 %)	158 (58 %)	50 (58 %)
2	2 (0,7 %)	4 (1,5 %)	2 (2 %)
Oplysning mangler	6 (2 %)	4 (1,5 %)	3 (3 %)
Antal patienter med metastaser i:			
- Lever	91 (34 %)	95 (35 %)	41 (47 %)
- Visceral involvering	241 (89 %)	234 (86 %)	77 (89 %)
- Kun lymfeknuder	28 (10 %)	38 (14 %)	10 (12 %)
Risikofaktorer x			
0	54 (20 %)	45 (17 %)	12 (14 %)
1	97 (36 %)	97 (36 %)	28 (32 %)
2	66 (24 %)	80 (29 %)	31 (36 %)
3/4	45 (17 %)	45 (17 %)	13 (15 %)
PD-L1 ekspression			
≥ 1 %	151 (56 %)	147 (54 %)	-
< 1 %	110 (41 %)	120 (44 %)	-
Oplysning mangler	9 (3 %)	5 (2 %)	-
≥ 10 %	74 (27 %)	90 (33 %)	20 (23 %)
< 10 %	186 (69 %)	176 (65 %)	
Oplysning mangler	10 (4 %)	6 (2 %)	

* Paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. ** Er angivet fælles for de to grupper.

aSaT: "All Subjects as Treated" defineret som patienter, som havde modtaget mindst én dosis, indgik i safety-populationen.

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

Der var flere patienter med levermetastaser i vinfluningruppen end i pembrolizumabgruppen (47 % vs. 34 %). Flere patienter i vinfluningruppen havde to eller flere risikofaktorer (51 % vs. 41 %). Øvrige baselinekarakteristika synes at være sammenlignelige.

5.2.2 Resultater og vurdering for den kliniske merværdi

Samlet overlevelse (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median OS (mdr.)	2 mdr.	10,3 mdr. [range 8,0-12,3] vs. 7,4 mdr. [range 5,2- 8,9]
OS-rate ved 12mdr	eller 5 %	44,4 % vs. 25,5 %
Relativ forskel Median OS	Stor: HR øvre grænse < 0,85 Vigtig: HR øvre grænse < 0,95 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,65 [0,49-0,87]
Klinisk merværdi	Vigtig	
Evidensens kvalitet	Lav	

Følgende data er baseret på upublicerede data fra en subgruppeanalyse med 22,5 mdrs. opfølgning. Den mediane OS var 10,3 (range 8,0-12,3) mdr. for pembrolizumab vs. 7,4 (range 5,2- 8,9) mdr. for vinflunin. Den absolutte forskel kan beregnes til 2,9 mdr., hvilket overstiger den mindste relevante forskel på 2 mdr. Den relative forskel for pembrolizumab vs. vinflunin er angivet til 0,65 [0,49-0,87] [7], hvilket indikerer en vigtig klinisk merværdi, idet den øvre grænse er under 0,95.

Data stemmer overens med de publicerede data fra interimanalysen med 14 mdrs. opfølgning. Den relative forskel er 0,69 [0,51;0,94] ift. vinflunin og 0,73 [0,59;0,91] ift. hele kemoterapigruppen [10], hvilket ligeledes indikerer en vigtig klinisk merværdi.

OS-rate ved 12 mdr. er angivet til 44,4 % for pembrolizumab vs. 25,5 % for vinflunin. Den absolutte forskel kan beregnes til 19 %, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 % [7]. Den absolutte forskel ift. hele kemoterapigruppen ved 14 mdrs. opfølgning var 14 % (pembrolizumab 43,9 % vs. kemoterapi 30,7 %), hvilket også overstiger den mindste klinisk relevante forskel [10]. Antallet af hændelser er ikke specifikt angivet, hvorfor det ikke er muligt at beregne den relative forskel eller konfidensintervaller.

Resultaterne for overlevelse for vinflunin afviger ikke væsentligt fra fund i de tidligere studier af vinflunin [11-13] og overstiger effekten ift. tidligere resultater for BSC (median OS 4,6 mdr. og OS-rate 22 %) (se bilag 3).

Fagudvalget vurderer på baggrund af Medicinrådets væsentlighedskriterier, at data for overlevelse samlet set indikerer en vigtig klinisk merværdi for pembrolizumab.

Alvorlige (grad 3 eller 4) bivirkninger (kritisk)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle	5 %	15 % vs. 48 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	0,31 [0,22; 0,45]
Klinisk merværdi	Stor klinisk merværdi	
Evidensens kvalitet	Lav	

Ansøger har angivet grad 3-5 bivirkninger (16,5 % for pembrolizumab og 51,7 % for vinflunin). Da det kritiske effektmål er grad 3-4 bivirkninger, har fagudvalget efterfølgende estimeret dette effektmål til 15 % for pembrolizumab og 48 % for vinflunin på baggrund af nedenstående oplysninger. Den absolutte forskel er dermed 33 %, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 5 %.

For pembrolizumab oplevede 44 af de 266 patienter i "safety-populationen" en grad 3-5 bivirkning, og for 4 patienter var der behandlingsrelaterede dødsfald (et tilfælde af pneumonitis, et tilfælde af urinvejsobstruktion, et tilfælde relateret til progression af malign neoplasme og et dødsfald af ukendt årsag). For vinflunin oplevede 45 ud af 87 patienter en grad 3-5 bivirkning, og for 3 patienter var der behandlingsrelaterede dødsfald.

Den relative forskel i grad 3 og 4 bivirkninger kan beregnes til 0,31 [0,22; 0,45], hvilket indikerer en stor klinisk merværdi iht. Medicinrådets væsentlighedskriterium (konfidensintervallets øvre grænse < 0,75).

Den relative forskel i grad 3-5 bivirkninger er 0,32 [0,23; 0,45] og indikerer ligeledes en stor klinisk merværdi.

Bivirkningsfrekvensen for vinflunin [7] er endvidere på niveau med fundet i kemoterapigruppen [10] og stemmer overens med resultater fra tidligere studier (Se bilag 3) [11-13].

Typen af bivirkninger er ikke specifikt opgjort for vinflunin, men i gruppen, som fik kemoterapi (paclitaxel, docetaxel eller vinflunin), var frekvensen af de grad 3-5 bivirkninger, med betydning for patienten, højere for kemoterapi end for pembrolizumab herunder febril neutropeni (7,1 % vs. 0 %) og forstoppelse (3,1 % vs. 0 %). Til gengæld var frekvensen af immunrelaterede grad 3-5 bivirkninger højere for pembrolizumab ift. kemoterapi (4,5 % vs. 1,6 %) [10].

Objektiv responsrate (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. Vinflunin
Absolutte forskelle	10 %	21 % vs. 17 %
Relativ forskel	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Lav	

ORR var 21 % for pembrolizumab mod 17 % for vinflunin. Den absolutte forskel (ca. 4 %) overstiger således ikke den mindste klinisk relevant forskel på 10 %. Antallet af hændelser er ikke specifikt angivet, hvorfor det ikke er muligt at beregne den relative forskel eller konfidensintervaller.

Da der ikke er angivet data for komplet respons, kan dette ikke vurderes.

Ift. kemoterapi var ORR 21 % [16; 27 %] for pembrolizumab og 11 % [8; 16 %] for kemoterapi, hvilket heller ikke overstiger mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vurderer derfor, at resultater for ORR indikerer ingen klinisk merværdi.

Responsvarighed (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolut forskel i responsvarighed, mdr. (DOR)	Median forskel på 2 mdr.	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Kan ikke vurderes	
Evidensens kvalitet	Ingen evidens	

NR, not reached, NA, not estimated

Fagudvalget kan ikke vurdere forskelle i effektmålet, responsvarighed, da den mediane responsvarighed ikke var nået for hverken pembrolizumab eller vinflunin.

Progressionsfri overlevelse (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Absolutte forskelle Median PFS PFS-rate ved 12 mdr.	2 mdr. eller 5 %	Ikke angivet 17,8 % vs. 6,1 %
Relativ forskel PFS-rate ved 12 mdr.	Stor: HR øvre grænse < 0,75 Vigtig: HR øvre grænse < 0,90 Lille: HR øvre grænse < 1,00	1,09 [0,85; 1,44]
Klinisk merværdi	Ingen	
Evidensens kvalitet	Lav	

Der er ikke angivet tal for median PFS specifikt for vinflunin. Forskellen i median PFS mellem pembrolizumab og den samlede kemoterapigruppe var ikke signifikant (HR 0,98 [0,81; 1,19] [10]).

PFS-raten ved 12 mdr. er i subgruppeanalysen angivet til 17,8 % for pembrolizumab og 6,1 % for vinflunin [7], hvilket giver en absolut forskel på 11,7 %, dette overstiger den mindste kliniske relevante forskel til fordel for pembrolizumab. Ifølge EPAREN var den relative forskel ikke signifikant forskellig (HR 1,09 [0,85; 1,44]) [14].

Sammenlignet med hele kemoterapigruppen er PFS rate ved 12 mdr. 16,6 % [12,3; 22,0] for pembrolizumab og 6,2 % [3,3; 10,2 %] for den samlede kemoterapigruppe.

Da der ikke er vist signifikante forskelle i PFS, vurderer fagudvalget, at resultaterne for PFS indikerer ingen klinisk merværdi.

Livskvalitet (vigtig)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Pembrolizumab vs. vinflunin
Livskvalitet (EORTC QLQ C30)	5 point	Kan ikke estimeres
Klinisk merværdi	Ikke dokumenterbar	
Evidensens kvalitet	Ingen evidens	

Ansøger har ikke specifikt angivet data for livskvalitet for subgruppen af patienter, som blev behandlet med vinflunin. Efter 15 ugers behandling med pembrolizumab ses en lille, men ikke signifikant forbedring i livskvalitet (EORTC QLQ-C30) ift. baseline på 0,75 [-2,34; 3,83] point. Samtidig falder livskvaliteten i gruppen, som fik kemoterapi med -8,3 [-11,76; 4,83] point. Forskellen i livskvalitet mellem pembrolizumab gruppen og hele kemoterapigruppen er 9,05 [4,61; 13,48] [14] point. Forskellen kan ikke umiddelbart ekstrapoleres til vinflunin, men da forekomsten af f.eks. grad 3-4 bivirkninger generelt var numerisk højere for vinflunin end for de andre alternativer i kemoterapigruppen, antages det, at vinflunin har en mindst lige så negativ effekt på livskvalitet som de øvrige kemoterapialternativer. Fagudvalget vurderer, at der er en klinisk relevant forskel, som indikerer en lille klinisk merværdi ift. kemoterapigruppen, men den er ikke dokumenterbar ift. vinflunin alene.

Effekt ift. PD-L1 status

I den publicerede interimanalyse har man rapporteret den relative effekt på overlevelse ved behandling med pembrolizumab ift. kemoterapi ift. patienternes PD-L1 status. Forskellen i overlevelse var kun signifikant større for patienter med PD-L1 ekspresion \geq hhv. 1 % og 10 % [10].

Nedenstående tabel er baseret på de opdaterede resultater ift. PD-L1 status fra EPAREN ved det seneste cut-off for data den 18. januar 2017 [14].

For OS er der en tendens til højere effekt for PD-L1 status >1 %, og det er især bemærkelsesværdigt, at patienter med PD-L1 ekspresion over 10 % er den gruppe, der - numerisk - har den korteste levetid. Der ses en tendens til større ORR hos patienter med PD-L1 status ≥ 1 %, men herudover indikerer tallene ikke tydelige forskelle mellem grupperne.

Samlet set finder fagudvalget derfor ikke, at PD-L1 status kan anvendes til selektion af patienter, der vil have særligt gavn af pembrolizumab.

	PD-L1-negative < 1 % N= 151	PD-L1-positive ≥ 1 % N= 110	PD-L1-negative < 10 % N= 186	PD-L1-positive ≥ 10 % N= 90	Samlet population N= 270
Overlevelse					
- Median OS mdr.	9,6 [6,9;11,6]	11,3 [7,7;16,0]	10,8 [8,0;13,9]	8,0 [5,0;13,3]	10,3 [8,0; 12,3]
- OS-rate efter 12 mdr.	Ikke angivet	Ikke angivet	46 [39;53 %]	40 [29;51 %]	44 [38;50 %]
Objektiv responsrate					
- Objektiv responsrate	17,9 [12,1; 24,9]	23,7 [15,3;31,7]	19,4 [13,9; 25,8]	20,3 [11,8;31,2]	21,1 [16,4;26,5]
-Komplet respons	Ikke angivet	Ikke angivet	9 [5 ;14 %]	7 [2;15 %]	8 [5;12 %]
Progressionsfri overlevelse					
Median PFS, mdr.	2,1 [2,0;2,3]	2,1 [2,0;2,4]	2,1 [2,0;2,3]	2,1 [1,9;2,1]	2,1 [2,0;2,2]
PFS-rate efter 12 mdr.	Ikke angivet	Ikke angivet	17 [12;23 %]	18 [10;27 %]	18 [13;23 %]

5.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi er samlet set vurderet som værende **lav**. Der er tale om data fra et RCT, men data for den ønskede komparator er fra en subgruppeanalyse, hvortil patienterne ikke blev centralt randomiseret.

Der er i henhold til GRADE-kriterierne [17] nedgraderet 1 niveau for risiko for bias (Se bilag 2) og 1 niveau for upræcist estimat. Da der ikke foreligger data på livskvalitet for komparator, kan dette effektmål ikke vurderes i henhold til GRADE-retningslinjerne [17], og evidensens samlede kvalitet vurderes derfor som værende lav.

5.2.4 Konklusion for pembrolizumab til patienter med sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Data for de relative forskelle i overlevelse opfylder Medicinrådets væsentlighedskriterier for en vigtig klinisk merværdi af pembrolizumab ift. både vinflunin og kemoterapi. Dette understøttes af de absolutte forskelle for median OS og OS-rate ved 12 mdr., som i begge tilfælde overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Data for de relative forskelle i grad 3 og 4 bivirkninger opfylder Medicinrådets væsentlighedskriterier for en stor klinisk merværdi af pembrolizumab ift. både vinflunin og kemoterapi. Dette understøttes af, at den absolutte forskel (33 % ift. vinflunin) langt overstiger den mindste kliniske relevante forskel (5 %)

Forskellen i de vigtige effektmål ORR og PFS indikerer ingen klinisk merværdi, hvorfor data for disse effektmål ikke bidrager til den endelige kategorisering.

For livskvalitet er der ikke data til at sammenligne pembrolizumab og vinflunin. Data for pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi opfylder væsentlighedskriteriet for en lille klinisk merværdi. Fagudvalget vurderer, at forskellen ift. kemoterapi indikerer en lille klinisk merværdi, men den er ikkedokumenterbar ift. vinflunin alene.

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

6 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**) (jf. afsnit 5.1.4).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**) (jf. afsnit 5.2.4).

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

7 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinerådet vurderer, at pembrolizumab til patienter med lokalavanceret, inoperabelt eller metastaserende urotelialt karcinom giver en:

- **Lille klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-2, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **meget lav**).
 - Den kliniske merværdi hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (GFR<30 ml/min) kan ikke vurderes (ingen evidens).
- **Vigtig klinisk merværdi** for patienter i performancestatus 0-1, som tidligere er behandlet med platinbaseret kemoterapi (Evidensens kvalitet **lav**).

8 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ikke en behandlingsvejledning fra RADS for dette terapiområde. På Medicinerådsmødet den 14. september 2017 blev det vedtaget at igangsætte en udarbejdelse af en fælles regional behandlingsvejledning for UC, når Medicinerådet har afsluttet de igangværende vurderinger af nye lægemidler til UC. Behandlingsvejledningen udarbejdes med mulighed for opdatering, når og såfremt der modtages ansøgninger på flere nye lægemidler.

9 Referencer

1. Lægehåndbogen. Blærekræft. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/urinblaeresygdomme/blaerekraeft/>. Opdateret: juni 2014.
2. Dansk BlæreCancer Gruppe (DaBlaCa) Kliniske retningslinjer for uroteliale tumorer i øvre urinveje. <http://www.skejby.net/uut/uut.htm>. Opdateret juni 2017.
3. Dansk Blære Cancer Gruppe (DaBlaCa). Nationale kliniske retningslinjer for behandling af blæretumorer i Danmark. <http://skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. Opdateret: december 2016.
4. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 7.3 <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>. Opdateret: juli 2016.
5. Plimarck ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017; 2; 212-22.
6. Keytruda produktresumé. (July 2017), Summary of Product Characteristics (SmPC). Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20150717132284/anx_132284_da.pdf
7. Petrylak DP, Vogelzang NJ, Fradet Y, Bajorin DF et al. Subgroup analyses from KEYNOTE-045: Pembrolizumab versus individual investigators choice of chemotherapy (docetaxel, paclitaxel, or vinflunine) in recurrent, advanced urothelial cancer. Poster, ESMO conference 2017.
8. Balar AV, Castellano D, O'Donnell et al. First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study. *Lancet Oncol*. 2017 (In Press).
9. De Santis, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol*. 2012; 2;191-99.
10. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J.-L et al. Pembrolizumab as Second-line Therapy for Advanced urothelial carcinoma. *N Eng J Med*. 2017; 11; 1015-26.
11. Bellmunt J, Kerst JM, Vasquez F, Morales-Barrera R et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol*. 2017; 28:1517-22.

12. Bellmunt, J, Théodore C, Demkov, T et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
13. Bellmunt, J, Fougerey, R, Rosenberg, JE, Von der Maase, H, Schutz, FA, Salhi et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2013; 24: 1466-72.
14. European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use: CHMP group of variations including an extension of indication assessment report (Keytruda). Juli 2017.
15. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J. et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *Cochrane Methods. Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 10. [dx.doi.org/10.1002/14651858.CD201601](https://doi.org/10.1002/14651858.CD201601).
16. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; 355: i4919.
17. GRADE handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Tilgængelig fra: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.gwd531rylwaj>

Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

Bilag 2: GRADE evidensprofiler

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

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

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> No information 	The is no information on confounder control and methods considered to minimize this risk.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	541 patients were screened, 374 were enrolled, 370 received treatment. The selection ratio does not deviate from Danish clinical practice. Tumor samples were collected prior to baseline testing and centrally validated for eligibility of PD-L1 status. Allocation was performed centrally using and interactive voice response system.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is clearly described ²
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design and the study protocol ^{1,2} .
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intended study population was 350 patients ² . The all patients treated population (n=370), including all enrolled subjects who received at least 1 dose of pembrolizumab, served as the primary population for the efficacy and safety analysis ^{1,3} . The assumption of non-response for patients without response seems appropriate.
Measured outcomes		
Blinded endpoints (ORR, PFS, OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Investigators and study site personal collected data. ORR was evaluated centrally (independent radiology review) ^{1,2} . Additional secondary efficacy endpoints were DOR, PFS, PFS rate and OS and OS rate which were also evaluated by an independent radiology review).
Patientreported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	QOL (EQ-5D,EORTC QLQ-C30) was a non-blinded patient reported outcome ³ .
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Adverse events was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered to be low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2,3} .
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is moderate. However, there was no information on potential confounding and the risk of bias for all remaining outcomes is low.

¹ Balar AJ et al. First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer: Results of the Single-Arm Phase 2 KEYNOTE-052 Study. *Lancet Oncol.* 2017 (In press). ² Trial protocol: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-052/KEYNOTE-52). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02335424?term=02335424&rank=1>. ³Pembrolizumab:European Medicines Agency (2017), Evaluation of medicines for human use. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

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

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

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

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

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Pembrolizumab or paclitaxel/docetaxel or vinflunine for patients with UC.

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

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Participants were randomized in a 1:1 ratio to pembrolizumab or investigators choice of chemotherapy and stratified for PS, presence of metastases, hemoglobin concentration and time from completion of most recent chemotherapy. Allocation concealment is not reported.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the patients received treatment that deviated from the intended intervention and the study protocol ^{1,2} . It was an open-label trial and treatment assignment was not blinded.
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis were performed for the co-primary endpoints (OS, PFS) ¹ . All treated patients were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Data were collected by investigators and site personnel. An external data monitoring committee oversaw and assessed efficacy (OS) ¹ .
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	PFS and ORR was evaluated by blinded, independent, central, radiologic review ¹ .
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) was a non-blinded patient reported outcome
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ¹⁻³
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	Some concerns arise from the randomization process due to a lack of information on allocation concealment. The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered to be low.

¹Bellmunt J et al. 2017. Pembrolizumab as second line therapy for advanced urothelial carcinoma. NEJM. 376 (11): 1015-26. ²Study protocol: A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel, Docetaxel, or Vinflunine for Participants With Advanced Urothelial Cancer (MK-3475-045/KEYNOTE-045). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02256436?term=02256436&rank=1>.

³Pembrolizumab:European Medicines Agency. 2017. Evaluation of medicines for human use. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Pembrolizumab vs. chemotherapy (vinflunine, docetaxel, paclitaxel): Subgroup analysis of pembrolizumab vs. vinflunine

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

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Randomization was centrally administered using an interactive voice response system/ integrated web response system and stratified for performance status, liver metastasis and hemoglobin concentration ^{1,2,3} . According to the EPAR (p. 39), the investigator selected 1 treatment among the control arm options before randomization ² . Vinflunine was only an option in countries where the indication was approved ² . The allocation to vinflunine was not stratified and therefore some concerns are related to the risk of bias.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is reported per CONSORT in the supplementary appendix ³ .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis (n=542) were performed for the primary endpoints. All patients that received at least one dose (n=521) were included in safety analyses. The differences in population size is between treatment arms mainly due to withdrawal of informed consent in the control group (n=15).
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Not stated. The risk of bias is considered low.
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	PFS and ORR was evaluated by independent, blinded radiologist review.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome. QOL data for the vinflunine subgroup.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low.
Selection of the reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined outcomes are aligned with the reported outcome measurements
Overall bias	Overall study <ul style="list-style-type: none"> Low Subgroup analysis <ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	The risk of bias in the overall study is considered low. For the subgroup analysis, there are some concerns about the risk of bias due to the allocation of patients to the vinflunine group. The concern is emphasized by the fact that there were 12 % more patients with liver metastasis in the vinflunine group than in the pembrolizumab group even though this risk factor was well balanced between the pembrolizumab and chemotherapy group.

¹Protocol <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02256436?term=02256436&rank=1> 2. EPAR Pembrolizumab. 3. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1613683/suppl_file/nejmoa1613683_appendix.pdf Supplementary Appendix.

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Vinflunin+ BSC or BSC for patients with UC

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

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Low 	There is a lack of information on allocation concealment. Randomization was performed by the Biometric department of IRPF [13].
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended or from the original study protocol. Reasons for discontinuation is also reported per CONSORT ¹ (figure 1), ² .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ITT analysis were performed for the primary endpoint ¹ . All treated patients (n=248) were included in safety analyses.
Measurement of the outcome		
Hard endpoints (OS)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	OS was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	PFS and ORR was evaluated by an independent, blinded review committee and by the investigators.
Patient reported outcomes (QOL)	<ul style="list-style-type: none"> High 	QOL was a non-blinded patient reported outcome
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes are aligned with the reported outcome measurements ^{.1,2}
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	The risk of bias for the patient reported outcome, QOL, is high. However, the risk of bias for all other outcomes is considered to be low.

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

Cochrane risk of bias – RoB 2.0

Vinflunin or cabazitaxel for patients with UC

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

Bias	Risk of Bias	Elaboration
Arising from the randomization process	<ul style="list-style-type: none"> Some concerns 	Stratified randomization. Patients (n=70) were randomized 1:1 to vinflunine or cabazitaxel, but allocation concealment is unclear
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the participants received treatment that deviated from the intended study design or study protocol. Discontinuation or exclusion is reported with reasons and disease progression was most frequently reported ^{1,2} .
Missing data outcomes	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Efficacy results are presented as safety and ITT analysis. All patients were included in ITT and safety analysis.
Measurement of the outcome		
Blinded endpoints (PFS, ORR)	<ul style="list-style-type: none"> Low 	ORR and PFS was evaluated by an independent review committee. Patients are not blinded (open-label trial).
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	AE was a non-blinded patient reported outcome but the risk of bias is considered low
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The predefined primary and secondary outcomes of the study protocol are aligned with the reported outcome measurements ^{1,2}
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 	The risk of bias is of some concern due to unclarity related to allocation concealment, which may favor cabazitaxel (the sponsors treatment).

¹Bellmunt et al. A randomized Phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). Ann Oncol. 2017. ² Study protocol:

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

GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab

- Pembrolizumab til patienter med lokalavanceret med UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi

Question: Pembrolizumab compared to gemcitabin/carboplatin (CaG) for UC

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
Overall survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious _{b,c}	none	The difference in median OS between pembrolizumab and CaG is 1.7 months, which does not exceed the minimal clinically relevant difference of 2 months. The difference in OS-rate at 12-months is 6.8 % in favour of pembrolizumab. This exceeds the minimal clinically relevant difference of 5%, but the estimate is considered very uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse events - grade 3 or 4									
2	observational studies	not serious	serious ^a	very serious _{b,d}	very serious _{a,c}	none	The difference in AE's (grade 3 or 4) between pembrolizumab and CaG is approximately 34% which exceeds the minimal clinical relevant difference of 5%. The estimate for CaG is based on occurrence of the most common AE (grade 3 or 4) as the total number is not reported. The estimate is considered uncertain.	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate									

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between pembrolizumab and CaG (-6.9%) favours CaG and does not exceed the minimal clinically important difference of 10%. Confidence limits for ORR in the CaG study are not reported which emphasizes the uncertainty of the estimate.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Duration of response									
2	observational studies						No data available for comparator	-	IMPORTANT
Progression free survival									
2	observational studies	not serious	serious ^a	serious ^b	very serious ^{a,c}	none	The difference between pembrolizumab and CaG (-3.5 months) does not exceed the minimal clinically important difference of 2 months. PFS rate at 12-months is not reported for CaG and cannot be evaluated in comparison to pembrolizumab.	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Quality of life									
2	observational studies						No comparative data available.	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

- a. Only one study of pembrolizumab and one study of CaG.
- b. Only indirect data available
- c. The uncertainty is not estimable
- d. Only data available for specific AE's for CaG

- Pembrolizumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi

Question: Pembrolizumab compared to Vinflunine for UC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
OS												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	10,3 month (range 8,0-12,3)	7,4 month (range 5,2-8,9)	HR 0.65 (0.49 to 0.87)	2,9 month longer	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
OS rate at 12 month												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	44,4 %	25,5 %	not estimable	189 fewer per 1.000	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
AE (Grade 3 and 4)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab	Vinflunine	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	40/266 (15.0 %)	42/87 (48.3 %)	RR 0.31 (0.22 to 0.45)	333 fewer per 1.000 (from 266 fewer to 377 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
ORR												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	57/270 (21.1%)	15/87 (17.2 %)	RR 1.22 (0.73 to 2.05)	38 more per 1.000 (from 47 fewer to 181 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
PFS rate at 12 month												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	17,8 %	6,1 %	not estimable	117 fewer per 1.000	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio. Explanations: a. Some concerns about the allocation to the subgroup of patients treated with vinflunine; b. Wide confidence interval

Bilag 3: Karakteristika og baseline data fra øvrige studier af vinflunin til patienter med UC

	Vinflunin ¹	Vinflunin + BSC ²	BSC ²
Inklusion af patienter	2013-2015	2003-2006	2003-2006
Studiedesign	RCT	RCT	RCT
Antal patienter			
ITT	35	253	117
PP	-	249	108
Median opfølgning OS	Ikke angivet*	21,5 mdr. [6] 42 mdr. [7]	22,3 mdr. [6] 45 mdr. [7]
Alder			
Median (range)	66 (59-70)	Ikke angivet	Ikke angivet
< 65 år	Ikke angivet	135 (53 %)	60 (51 %)
≥ 65 år	Ikke angivet	118 (47 %)	57 (49 %)
Performancestatus			
0	22 (63 %)	72 (28 %)	45 (38 %)
1	13 (37 %)	181 (72 %)	72 (62 %)
Antal patienter med organmetastaser			
- Lever	7 (20 %)	Ikke angivet	Ikke angivet
- Visceral involvering	Ikke angivet	187 (73.9 %)	87 (74.4 %)
Antal patienter med lymfeknudemetastaser	Ikke angivet	Ikke angivet	Ikke angivet

Samlet overlevelse:

	Vinflunin ¹	Vinflunin + BSC ²	BSC ²
Median OS (mdr.)	8,4 ²	6,9 [5,7;8,0]	4,6 [4,1;7,0]
OS rate Ved 12 mdr.	Ca. 33 % ²	27 %	22 %

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

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

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

¹Bellmunt J et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.

²Bellmunt, J et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2013; 24: 1466-72.

³Bellmunt J et al. A randomized phase II/III study of cabazitaxel versus vinflunine in metastatic or locally advanced transitional cell carcinoma of the urothelium (SECAVIN). *Ann Oncol*. 2017; 28:1517-22.