

Medicinrådets vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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.

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	64564
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk {Formatting Citation}

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	11
9.1.2	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1).....	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	18
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	19
9.2.1	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2).....	19
9.2.2	Evidensens kvalitet.....	22
10	Andre overvejelser.....	22
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	22
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	24
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	24
14	Referencer.....	24
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	26
16	Versionslog.....	27
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	28
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	28
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	30

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Bavencio og Inlyta
Generisk navn	Avelumab og axitinib
Firma	Merck
ATC-kode	L01XC31 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Avelumab er en immunchekpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3).
Administration/dosis	Avelumab 10 mg/kg som i.v. infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt p.o.
EMA-indikation	Avelumab plus axitinib is indicated for the first-line combination treatment of adult patients with aRCC.

2 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab.

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe giver en:

- **merværdi af ukendt størrelse.** Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold, er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IMDC:	<i>International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium</i>
mRCC:	Lokal avanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom
mTOR:	Proliferative signalhæmmere
OR:	<i>Odds ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i>
ORR:	Objektiv responsrate
PD-1:	Programmeret celledød-1
PFS:	<i>Progression free survival</i>
RCC:	Renalcellekarcinom/nyrecellekarcinom
RCT:	Randomised controlled trial
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Severe adverse reaction</i>
SAE:	<i>Severe adverse event</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af avelumab i kombination med axitinib til metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om avelumab i kombination med axitinib kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Nyrekræft

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrerne - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark [1].

RCC udgår fra nyreepitelet i samlerørene, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [2]. RCC opdeles i forskellige subtyper. De mest almindelige subtyper er: clearcelle (udgør 70-85 %) og non-clearcelle typerne (papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer) udgør hovedparten af de resterende, hvor der er diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC [3]. Alle histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor immunterapi [4].

Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark [5]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [5].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt på scanning ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser (mRCC) [5].

Patienter med mRCC inddeles i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget anslår, at der årligt er 300 nye patienter, som får diagnosen mRCC, heraf er ca. 240 af patienterne i intermediær eller dårlig prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i intermediær. De resterende patienter er i god prognosegruppe. Medianoverlevelsen ved targeteret behandling er næsten 4 år for patienter i god, 2 år for intermediær og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe [6].

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de seneste 15 år; 5-årsoverlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [5]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [7].

Nuværende behandling

Helbredende/kurativ behandling er kirurgisk og omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand, [7]. Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte.

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC sker i henhold til patientens prognose ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [8], sammenholdt med en vurdering af patientens almentilstand og eventuelle komorbiditeter [7].

IMDC inddeler patienterne i tre prognosegrupper: *god, intermediær og dårlig*, på baggrund af følgende risikofaktorer:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofile granulocytterantal > øverste normalgrænse
- Blodpladeantal > øverste normalgrænse.

Patienterne allokeres til prognosegrupperne på baggrund af forekomst af ovennævnte risikofaktorer:

- 0 risikofaktorer: **god prognosegruppe**
- 1-2 risikofaktorer: **intermediær prognosegruppe**
- ≥ 3 risikofaktorer: **dårlig prognosegruppe.**

Patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe behandles i Danmark med targeterede lægemidler eller checkpoint immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive (førstelinjebehandling) og tidligere behandlede patienter, mens patientens placering i prognosegruppe har betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige for behandling. En ny behandlingsvejledning vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft er under udarbejdelse i Medicinrådet. Indtil den nye behandlingsvejledning foreligger, har Medicinrådet den 13. marts 2019 anbefalet kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens sunitinib, pazopanib og tivozanib den 20. februar 2019 er vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper.

Det er velkendt, at kemoterapi er en ineffektiv behandling til patienter med mRCC [9, 10]. Interferon alfa og interleukiner anvendes heller ikke længere som standardbehandling til mRCC i Danmark, dels på grund af bivirkningerne i relation til behandlingen, dels på grund af manglende valide faktorer til udvælgelse af patienter, der vil have gavn af behandlingen.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Avelumab er en immunchekpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af avelumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [11].

Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumurvævet og hæmmer dermed tumurvækst. Axitinib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumurvækst [12].

Avelumab administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg hver 2. uge), mens axitinib administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab i kombination med axitinib fortsættes til progression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [11].

Kombinationsterapi med avelumab i kombination med axitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende clearcelle nyrekræft (mRCC) i god, intermediær og dårlig prognosegruppe [11] uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Den endelige ansøgning blev modtaget den 1. november 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 25. september 2019.

Ansøgningen indeholder en indirekte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab (klinisk spørgsmål 1) og en direkte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og sunitinib (klinisk spørgsmål 2). Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser.

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

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvejer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. 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.

7 Litteratursøgning

Ansøger har søgt litteratur som beskrevet i protokollen. Ansøgers PRISMA-diagram og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 26. september 2019. Søgningen resulterede i identifikation af 4 publikationer fra 2 randomiserede, kontrollerede fase 3-studier (JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214). Studierne opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationerne er listet nedenfor (tabel 1).

Tabel 1: Publikationer inkluderet i vurdering af avelumab og axitinib til mRCC.

Reference	Studienavn	NCT-nummer
Motzer RJ, Penkov K et al. 2019 Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [11].	JAVELIN Renal 101	NCT02684006
Motzer RJ, Tannir NM et al. 2018 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [13].	CheckMate 214	NCT02231749
Cella D, Grünwald V et al. 2019 Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial [14].	CheckMate 214	NCT02231749
Motzer RJ, Rini BI et al. 2019 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [15].	CheckMate 214, opfølgende data på effekt og sikkerhed.	NCT02231749

De ovennævnte primærstudier samt *European Product Assessment Report* (EPAR) og produktresumé for avelumab/axitinib [16] og nivolumab/ipilimumab [17] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor kombinationsbehandling med avelumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe, har ansøger indsendt en indirekte sammenlignende analyse baseret på data fra JAVELIN Renal 101[11] og CheckMate 214 [13,15]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Der er indsendt data for overlevelse med længst mulig opfølgningstid, men ikke data for overlevelse ved 12 og 24 måneder som forespurgt i protokollen.
- Den mediane opfølgningstid i JAVELIN Renal 101-studiet er på cirka 19 måneder, mens den er 25,2 og 32,4 måneder i CheckMate 214-studiet ved hhv 1. og 2. interimanalyse.

- Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet, da disse data endnu ikke er tilgængelige i JAVELIN Renal 101-studiet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes.
- Ansøger har indsendt data for bivirkninger af grad 3-4 for alle patienter, uafhængigt af prognosegruppe. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkninger opleves uafhængigt af placering i prognosegruppe, hvorfor de indsendte data kan benyttes til at kategorisere effektmålet bivirkninger for både klinisk spørgsmål 1 og 2.

Klinisk spørgsmål 2:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor kombinationsbehandling med avelumab og axitinib skal sammenlignes med sunitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe, har ansøger indsendt data fra JAVELIN Renal 101 [11]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser med følgende bemærkninger:

- Der er ikke indsendt data for livskvalitet, da disse data endnu ikke er tilgængelige i JAVELIN Renal 101-studiet.
- Ansøger har indsendt data for bivirkninger af grad 3-4 for alle patienter, uafhængigt af prognosegruppe. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkninger opleves uafhængigt af placering i prognosegruppe, hvorfor de indsendte data kan benyttes til at kategorisere effektmålet bivirkninger i både klinisk spørgsmål 1 og 2.
- JAVELIN Renal 101-studiet er ikke designet til at skulle vise en forskel mellem subgrupper af patienter med mRCC.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af avelumab i kombination med axitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe?

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC i IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe **ikke kan kategoriseres**.

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 2: Kategorier og resultater – klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed	Vigtig- hed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS*	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : NR [35,6; NR]	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,209 [0,876;1 ,668]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 12 mdr: 72 % [67;76] 18 mdr: 75 % [70;78] 30 mdr: 60 % [55;64]	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 11,6 [8,7;15,5]	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,839 [0,646;1 ,0899]	Ingen dokumenteret merværdi	
	PFS-rate (MKRF: 10%-point)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 12 mdr: 49,6 [44,4;54,6]**	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalite t	Ændring i livskvalitet- score (MKRF: 5 point)	Kritisk	Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 4 point [1,91;6,09]**	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninge r (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	17,77 %-point [8,13;29,10]	Negativ værdi	RR: 1,38 [1,18;1, 63]	Negativ værdi	Negativ værdi
Objektiv responstrate	Andel patienter, der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	12,36 %-point [- 1,28;30,61]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,29 [0,97;1, 74]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Ansøger har ikke indsendt data for OS eller PFS ved 12 og 24 mdr. Median opfølgningstid: 19 mdr. NR; not reached, NA; Not available. **Målt med EQ-5D, 103-ugers opfølgning.

9.1.1 Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2)

I det følgende gennemgås studier i forhold til karakteristika, population og studiernes sammenlignelighed på tværs og ift. dansk patientpopulation for både klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2. Herefter følger resultater og vurdering for klinisk spørgsmål 1.

Karakteristika

JAVELIN Renal 101:

JAVELIN Renal 101 var et åbent, kontrolleret og randomiseret fase 3-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed ved behandling med avelumab i kombination med axitinib og sunitinib hos tidligere ubehandlede patienter med avanceret eller metastatisk nyrecellekræft (clearcelle). De inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 til enten avelumab plus axitinib eller sunitinib og stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 vs. 1) og geografisk region (USA vs. Canada og vestlige Europa vs. resten af verden).

Der blev inkluderet 442 personer i avelumab/axitinibarmen og 444 personer i sunitinibarmen. Avelumab blev administreret med doser af 10 mg/kg hver 2. uge, og axitinib blev administreret oralt med en startdosis på 5 mg to gange dagligt. Sunitinib blev administreret oralt med en dosis på 50 mg to gange dagligt i fire uger i cyklusser på seks uger. Dosisjustering var tilladt. Dosisreduktion af avelumab var dog ikke tilladt, men enkelte infusioner kunne udelades ved toksisk effekt. Overkrydsning til anden behandling var ikke tilladt.

De to uafhængige og primære endepunkter var PFS vurderet ved uafhængigt blindet review og OS hos patienter med PD-L1-positive tumorer. De sekundære endepunkter var PFS og OS hos patienter i den samlede population (uafhængigt af PD-L1-ekspression). Andre sekundære endepunkter inkluderede PFS (investigator vurdering), objektiv responsrate, uønskede hændelser, farmakokinetik, tumurvævs biomarkører og livskvalitet (patientrapporterede data).

Der har indtil nu været to data cut-off. Det første var i juni 2018, hvor den mediane opfølgningstid for PFS i den samlede population var 10,8 måneder i avelumab plus axitinibarmen og 8,6 måneder i sunitinibarmen [11]. Det andet data cut-off var i januar 2019 ved en median opfølgningstid for OS på ca. 19 måneder i begge arme [17, 12]. Studiet er stadig i gang.

CheckMate 214:

Effekt og bivirkninger af nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg til behandling af fremskredent/metastatisk RCC er undersøgt i et randomiseret, ublindet fase 3-studie, CheckMate 214 [13,15]. Studiet inkluderer patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation omfatter patienter i intermediær- eller dårlig prognosegruppe. Patienterne er stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

I alt er 1096 patienter randomiseret i studiet. Af dem er 847 patienter i den intermediære eller dårlige prognosegruppe randomiseret til behandling med enten nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge (n = 425) eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause.

De primære effektmål i studiet er samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST version 1.1. De sekundære endepunkter er bivirkninger, ORR, PFS og OS hos intention-to-treat (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter omfatter effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt selvrapporteret livskvalitet (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19, FACT-G og EQ-5D-3L)). Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 25 måneder og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 32 måneder [13, 15].

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare de to kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger.

Tablet 3: Baselinekarakteristika i JAVELIN Renal 101 [11]

	Avelumab + axitinib (n = 442)		Sunitinib (n = 444)	
	n	%	n	%
Median alder (range), år	62,0 (29,0-83,0)		61,0 (27,0-88,0)	
Køn – antal (%)				
Mænd	316	71,5	344	77,5
Kvinder	126	28,5	100	22,5
IMDC-prognosegruppe – antal (%)				
God	94	21,3	96	21,6
Intermediær	271	61,3	276	62,2
Dårlig	72	16,3	71	16,0
Ikke angivet	5	1,1	1	0,2
Geografisk region – antal (%)				
USA	128	29,0	130	29,3
Canada og vestlige Europa	128	29,0	128	28,8
Resten af verden	186	42,1	186	41,9
Tidligere nefrektomi – antal (%)				
Ja	352	79,6	355	80,0
Nej	90	20,4	89	20,0
RECIST-defineret tumor sites ved baseline, ifølge uafhængigt review – antal (%)				
0	11	2,5	16	3,6
1	181	41,0	174	39,2
2	148	33,5	151	34,0
3	67	15,2	79	17,8
≥ 4	35	7,9	24	5,4
PD-L1				
≥ 1	270/442	61,1	290/444	65,3
< 1	132/442	29,9	120/444	27,0

Tabel 4: Baselinekarakteristika i CheckMate 214 [13,15]

		Intermediær/dårlig		ITT-population	
		Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab	
		n	(%)	n	(%)
Antal patienter		425		550	
Mænd		314	73,9	413	75
Alder ≥65		160	37,6	210	38,2
Race	asiat	38	8,9	46	8,7
	afro-amerikaner	7	1,6	7	1,3
	kaukaser	369	86,8	486	88,4
Karnofsky performancestatus	90-100	295	69,4	412	74,9
	70-80	129	30,4	138	25,1
IMDC	god	0	0	125	23
	intermediær	334	78,6	334	61
	dårlig	91	21,4	91	17
PD-L1*	≥ 1	100/384	26	113/499	23
	< 1	284/384	74	386/499	77
Metastaser	lunge	294	69	381	69
	lymfeknude	190	45	246	45
	knogle	95	22	112	20
	binyre				
	lever	88	21	99	18
Organinvolvering	1	90	21,2	123	22
	≥ 2	335	79	427	78
Tidligere behandling	stråling	52	12,2	63	11
	nefrektomi	341	80,2	483	82

Studiernes sammenlignelighed på tværs og ift. dansk patientpopulation

Klinisk spørgsmål 1 (avelumab/axitinib vs. nivolumab/ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe):

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og komparatorarmen inden for begge studier (JAVELIN Renal 101 [11] og CheckMate 214 [13,15]) med hensyn til alder, performancestatus og tidligere nefrektomi (fjernelse af en nyre).

Avelumab /axitinib er indiceret til patienter i alle tre IMCD-prognosegrupper, mens nivolumab/ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Andelen af patienter i dårlig prognosegruppe ud af det samlede antal patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er sammenlignelig mellem de to studier (20,9 % vs. 21,4 %) [11,15].

Fagudvalget bemærker dog nedenstående forskelle mellem JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214:

- Cross-over var ikke tilladt i JAVELIN Renal 101, mens en tilføjelse til CheckMate 214 tillod cross-over for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som progredierede på behandling med sunitinib.

- Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. CheckMate 214 er designet til at undersøge effekt i patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe. Derfor rapporteres data samlet for disse patienter. JAVELIN Renal 101 er kun designet til at undersøge enkelte præspecificerede effekter i den samlede intermediaere/dårlige prognosegruppe.
- Opfølgningstiden ved første interimanalyse i JAVELIN Renal 101 er på 10,8 måneder i avelumab/axitinibarmen og 8,6 måneder i sunitinibarmen. Den mediane opfølgningstid for de indsendte data er ca. 19 måneder i begge studiearme. I de senest publicerede data fra CheckMate 214 (2. interimanalyse) var opfølgningstiden 32,4 måneder.
- I JAVELIN Renal 101 er 61 % af patienterne PD-L1-positive, mens 23 % er PD-L1-positive i CheckMate 214. Der er anvendt sammenlignelige metoder til bestemmelse af PD-L1-ekspression (jf. afsnit 10, Andre overvejelser).
- Fagudvalget vurderer overordnet set, at patienterne i de to studier er repræsentative for den tilsvarende danske patientpopulation. Fagudvalget tager forbehold for forskellen mellem studierne i andelen af patienter, der er PD-L1-positive (jf. afsnit 10, Andre overvejelser). I mRCC er PD-L1 en prognostisk markør. For at vurdere om andelen af PD-L1-positive patienter har betydning for prognosen, vil fagudvalget i sammenligningen mellem avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab også forholde sig til forskelle mellem de to studier vedrørende effekten af sunitinib. Fagudvalget bemærker, at median PFS for sunitinib i CheckMate 214 var 12,4 mdr., mens den i JAVELIN Renal 101 var 8,4 mdr. Fagudvalget vurderer, at forskellen i effekt i sunitinibarmene kan være relateret til forskelle i PD-L1-status mellem de to studier, hvilket kan betyde, at patienterne i JAVELIN Renal 101 i udgangspunktet har bedre prognose (jf. afsnit 10, Andre Overvejelser).

Klinisk spørgsmål 2 (avelumab/axitinib vs. sunitinib til patienter i god prognosegruppe):

Da PD-L1-ekspressionen i den danske patientpopulation ikke er kendt, kan fagudvalget ikke vurdere, om patienterne adskiller sig fra studiepopulationen. Fagudvalget tager forbehold for dette i sin vurdering (jf. afsnit 10, Andre overvejelser).

Fagudvalget vurderer dog, at patienterne i JAVELIN Renal 101, som er behandlet med enten avelumab/axitinib eller sunitinib, er sammenlignelige og repræsentative for en tilsvarende dansk patientpopulation, hvad angår de øvrige baselinekarakteristika, og kan anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

9.1.2 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den indirekte sammenlignende analyse af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab er foretaget med Buchers metode. De vurderede data for avelumab i kombination med axitinib stammer fra JAVELIN Renal 101 [11]-studiet og data for nivolumab i kombination med ipilimumab stammer fra CheckMate 214 [13,15] for alle effektmål. De inkluderede analyser er baseret på data fra de relevante subgrupper (intermediaer og dårlig prognosegruppe).

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-raten ved 12 og 24 måneder: Der foreligger ikke data for patienter i intermediaer/dårlig prognosegruppe ved 12 og 24 måneder i JAVELIN Renal 101. Da der derfor heller ikke er tilgængelige usikkerhedsmål, kan værdien af avelumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

I stedet er det muligt at foretage en indirekte sammenligning for tilgængelige hazard ratios for OS. **Den relative effektforskel** 'hazard ratio (HR)' er 1,209 [0,876;1,668] **for OS**, men på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Median PFS og PFS-rate: Der foreligger ikke data for median PFS eller PFS-rate i JAVELIN Renal 101 særskilt for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Værdien af avelumab i kombination med axitinib kan, baseret på de absolutte effektforskelle, foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel for PFS er beregnet ud fra en indirekte sammenligning af de tilgængelige hazard ratios for PFS (HR: 0,839 [0,65;0,1,09]). Baseret på den relative effektforskel har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. PFS, da konfidensintervallets øvre grænse er mellem 1,00 og 1,11, og den nedre grænse er mindre end 1,00.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib **ikke kan kategoriseres** vedr. samlet overlevelse i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe (lav evidens kvalitet).

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke livskvalitetsdata fra JAVELIN Renal 101. Det er derfor ikke muligt at vurdere værdien af avelumab/axitinib sammenlignet med nivolumab/ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe for effektmålet livskvalitet. Dette effektmål **kan ikke kategoriseres** (evidens kvaliteten kan ikke vurderes).

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

Behandlingsrelaterede bivirkninger er beskrevet for hele populationen i JAVELIN Renal 101 og altså ikke for de enkelte IMDC-prognosegrupper. Fagudvalget finder ikke, at bivirkninger er afhængige af prognosegruppe og vurderer derfor data fra den samlede population.

I JAVELIN Renal 101 oplevede 55,5 % af patienterne i avelumab/axitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. I CheckMate 214 blev der rapporteret 46,6 % grad 3-4 bivirkninger i nivolumab/ipilimumabarmen.

I den indirekte sammenlignende analyse (Buchers metode) beregnes den absolutte forskel til 17,77 %-point [8,13;29,10], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse i konfidensintervallet er større end den justerede MKRF og dermed statistisk signifikant, vil værdien af avelumab i kombination med axitinib, baseret på de **absolutte effektforskelle**, foreløbigt resultere i en **negativ værdi**.

På baggrund af **den relative effektforskel** (RR: 1,38 [1,18;1,63]) for **grad 3-4 bivirkninger** har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt en **negativ værdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med avelumab i kombination med axitinib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne.

I JAVELIN Renal 101 var der 5 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i avelumab og axitinibgruppen [17].

De hyppigste bivirkninger uanset grad forbundet med behandling med avelumab i kombination med axitinib er diarré (54,1 %), hypertension (47,9 %), træthed (35,9 %), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom (33,2 %), dysfoni (26,7 %), kvalme (24,7 %), hypothyroidisme (24,2 %), forstoppelse (22,1 %), nedsat appetit (19,8 %) og leverenzym-forhøjelse (ALAT-forhøjelse (13,1 %)).

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med avelumab i kombination med axitinib, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde omfatter colitis, hepatitis, nefritis, pneumonitis, endokrinopatier og immunrelaterede hudreaktioner og forekommer med en frekvens på mellem 0,6 % og 24,7 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelser af avelumab og/eller axitinib og evt. administration af kortikosteroider.

I CheckMate 214 var der 7 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i nivolumab og ipilimumabarmen (akut nekrotiserende lungebetændelse, pludselig død, leversvigt, pneumonitis, immunmedieret bronkitis, gastrointestinal blødning, hæmofagocytisk syndrom) [16].

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er træthed (48 %), udslæt (34 %), kløe (28 %), diarré (27 %), kvalme (20 %), hypothyroidisme (16 %), muskuloskeletalsmerter (15 %), arthralgi (14 %), nedsat appetit (14 %), feber (14 %), opkast (11 %) og hyperthyroidisme (11 %). Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde, omfatter colitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatier og immunrelaterede hudreaktioner og forekommer med en frekvens på mellem 0,1 % til 67 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelser eller dosisreduktion af nivolumab og/eller ipilimumab og evt. administration af kortikosteroider. I CheckMate 214 havde 35 % af patienterne behandlingspausering og modtog prednisolon.

Fagudvalget vurderer, at forskellen i bivirkningsprofilen for patienter i behandling med avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab ikke er klinisk betydende. Behandling med proteinhæmmere (axitinib) medfører daglige og kroniske bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at behandling med nivolumab/ipilimumab medfører en øget frekvens af immunrelaterede bivirkninger, som kan være et udtryk for behandlingseffekt. Fagudvalget vurderer, at de immunrelaterede bivirkninger er håndterbare i klinikken, mens følgevirkninger og evt. bivirkninger på langt sigt endnu er ukendte. Både for behandling med avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab kan der dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har en **negativ værdi** vedr. grad 3-4 bivirkninger i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen i bivirkningsprofilen for patienter i behandling med

avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab ikke er kliniske betydende (moderat evidens kvalitet).

Objektiv responsrate (vigtig)

I JAVELIN Renal 101 er ORR hhv. 53,1 % og 31,9 % i intermediær og dårlig prognosegruppe for avelumab/axitinib. I CheckMate 214 er responsraten 41,6 % [37,0;46,3] for nivolumab/ipilimumab i intermediær/dårlig prognosegruppe. I JAVELIN Renal 101 havde 3,4 % af alle patienter behandlet med avelumab/axitinib komplet respons sammenlignet med 9,4 % i CheckMate 214.

Den absolutte forskel er beregnet med Buchers metode til 12,36 %-point [-1,28;30,61], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er mindre end den justerede MKRF, er resultatet dog ikke signifikant. Baseret på de **absolutte effektforskelle** resulterer det i, at avelumab i kombination med axitinib foreløbigt har **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel (RR: 1,30 [0,97;1,74]) for ORR indplacerer avelumab i kombination med axitinib i kategorien **ingen dokumenteret merværdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 0,90 og 1,00, og den øvre grænse er større end 1,00.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. ORR i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe (moderat evidens kvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 1 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

I vurderingerne er der for alle effektmål nedgraderet et niveau for '*inconsistency*', da der i hver vurdering kun er data fra ét studie, JAVELIN Renal 101 var ikke designet til at vise forskelle mellem de enkelte prognosegrupper. I vurderingen af JAVELIN Renal 101 er der for effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse nedgraderet yderligere ét niveau for '*indirectness*', da estimerne for HR ikke er opgjort samlet for 'intermediær og dårlig' prognosegruppe i studiet.

For den afledte sammenligning udledes evidensens kvalitet på baggrund af det lavest vurderede evidensniveau fra vurderingen af JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214 (**lav evidens kvalitet**). Dog vurderer fagudvalget, at evidensens kvalitet for den indirekte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab bør nedgraderes yderligere et niveau for alle effektmål på grund af den indirekte sammenlignende analyse. Den samlede evidens kvalitet bliver dermed **meget lav**.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af avelumab i kombination med axitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe giver en **merværdi af ukendt størrelse**. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

I tabellen herunder fremgår den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af den samlede evidens. Man kan også se både absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Tabel 5: Kategorier og resultater - klinisk spørgsmål 2

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS*	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	NA	Kan ikke kategoriseres	HR:0,81 [0,34;1,96]	Kan ikke kategoriseres	Merværdi af ukendt størrelse
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		-1,88 %-point	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		NA	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,63 [0,40;0,99]	Merværdi af ukendt størrelse	
	PFS-rate (MKRF: 10 %-point)		-8,62 %-point	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	0,41 %-point [-6,2;7,0]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,01 [0,89;1,14]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Andel patienter, der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	27,44 %-point [13,8;41,1]	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 1,69 [1,27;2,25]	Moderat merværdi	Moderat merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

*Ansøger har ikke indsendt data for OS eller PFS ved 12 og 24 mdr. Median opfølgningstid: 19 mdr. NA: not available.

9.2.1 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Data for alle effektmål er baseret på en direkte sammenlignende analyse, hvor der er foretaget en subgruppeanalyse for god prognosegruppe i JAVELIN Renal 101-studiet, hvor avelumab i kombination med axitinib bliver sammenlignet med sunitinib.

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-raten ved 12 og 24 måneder: Der foreligger ikke data for median OS eller OS-rate ved 12 eller 24 måneder i JAVELIN Renal 101 særskilt for patienter i god prognosegruppe. Da der ikke er tilgængelig evidens på de efterspurgte effektmål, kan værdien af avelumab i kombination med axitinib for disse effektmål foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er 0,81 [0,34;1,96] **for OS**, men på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Median PFS og PFS-rate: Der foreligger ikke data for median PFS eller PFS-rate i JAVELIN Renal 101 særskilt for patienter i god prognosegruppe, som er behandlet med avelumab/axitinib. Da der ikke er tilgængelige data, kan værdien af avelumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Baseret på **den relative effektforskel** 'hazard ratio' (HR: 0,63 [0,40;0,99] for PFS har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse**, idet den nedre konfidensgrænse er mindre end 0,85, og den øvre er mellem 0,95 og 1,0.

Samlet vurdering

Der foreligger ikke data for median OS eller OS-rate ved 12 og 24 måneder særskilt for patienter i god prognosegruppe. For patienter med mRCC er der påvist en korrelation mellem PFS og overlevelse [18, 19]. Fagudvalget vægter derfor effekten på PFS i den samlede vurdering. På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe, giver en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. samlet overlevelse (moderat evidenskvalitet).

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke livskvalitetsdata fra JAVELIN Renal 101. Det er derfor ikke muligt at vurdere værdien af avelumab i kombination med axitinib for effektmålet livskvalitet i sammenligning med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe. Dette effektmål **kan ikke kategoriseres** (evidenskvaliteten kan ikke vurderes).

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

I JAVELIN Renal 101 oplevede 55,5 % i avelumab/axitinibarmen og 55,1 % i sunitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. Forskellen på 0,4 %-point [-6,2;7,0] overstiger ikke den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse i konfidensintervallet er mindre end den justerede MKRF, kan værdien af avelumab i kombination med axitinib baseret på de **absolutte effektforskelle** foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På grund af usikkerhed omkring **den relative effektforskel** (RR: 1,01 [0,89;1,14]) **for grad 3-4 bivirkninger** kan værdien af avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med avelumab i kombination med axitinib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Den kvalitative gennemgang af bivirkninger relateret til behandling med avelumab/axitinib i JAVELIN Renal 101 er præsenteret under klinisk spørgsmål 1.

I JAVELIN Renal 101 var der 5 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i avelumab/axitinibarmen, mens der var 1 i sunitinibarmen.

I JAVELIN renal 101 var de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger (uanset grad) forbundet med sunitinib: træthed (40,1 %), hypertension (36 %), mave-tarm-lidelser (dvs. diarré (47,6 %), kvalme (39,2 %), nedsat appetit (28,7 %), opkast (19,8 %)), stomatitis (23,5 %), dyspepsi (18,9 %), hudmisfarvning og palmarplantar erythrodysesthesia syndrom (33,7 %). Disse symptomer kan blive mindre, når behandlingen fortsætter. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med sunitinib, hvoraf nogle kan være dødelige, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. luftveje, gastrointestinale, tumor, urinveje og blødning i hjernen).

Behandling med tyrosinkinasehæmmere, både sunitinib og pazopanib, medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med avelumab/axitinib medfører en kombination af bivirkninger. Dels immunrelaterede bivirkninger som fx endokrinopati, som effektivt behandles med binyrebarkhormon, og dels bivirkninger associeret med VEGF-behandling (axitinib) som fx hypertension. Klinikerne er bekendte med både de immunrelaterede og VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

Fagudvalget vurderer, at forskellen i typer af bivirkninger i sammenligningen af avelumab i kombination med axitinib med sunitinib ikke er klinisk betydende, og finder, at bivirkningsprofilerne er håndterbare i klinisk praksis.

Samlet vurdering

På **aggregeret** niveau vurderer fagudvalget derfor, at avelumab i kombination med axitinib **ikke kan kategoriseres** vedr. grad 3-4 bivirkninger i sammenligning med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe (moderat evidenskvalitet).

Objektiv responsrate (vigtig)

I JAVELIN Renal 101 er responsraterne i god prognosegruppe 67 % for avelumab og axitinib og 39,6 % for sunitinib.

Den absolutte forskel er 27,4 %-point [13,80; 41,08], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er større end den justerede MKRF, er resultatet statistisk signifikant. Baseret på de **absolutte effektforskelle** har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **en merværdi af ukendt størrelse**, da den nedre konfidensgrænse er større end MKRF.

Den relative effektforskel (RR: 1,69 [1,27;2,25]) for ORR indplacerer avelumab i kombination med axitinib i kategorien **moderat merværdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 1,11 og 1,33.

Samlet vurdering

På **aggregeret** niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har **moderat merværdi** vedrørende ORR i sammenligning med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe (moderat evidenskvalitet).

9.2.2 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Evidensens kvalitet er nedgraderet på baggrund af følgende GRADE-domæner:

På samtlige effektmål er der i vurderingen af JAVELIN Renal 101 (avelumab/axitinib)-studiet nedgraderet et niveau for *'inconsistency'*, da der kun er data fra ét studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten samt usikkerheden omkring effekttestimatet

10 Andre overvejelser

I JAVELIN Renal 101 anvendes immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1 detekteret ved anti-PD-L1-antistoffet SP263 (Ventana). PD-L1-udtryk blev vurderet på tumorceller alene. Et 'cut off-point' på > 1 blev bestemt til at definere positivt udtryk af PD-L1. I CheckMate 214 anvendes ligeledes en immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1, hvor anti-PD-L1-antistoffet 28-8 blev anvendt til at vurdere PD-L1-udtryk på tumorceller alene.

De anvendte kloner af PD-L1-antistoffer i studierne er forskellige, men er i direkte sammenlignende studier vurderet at være ligeværdige til bestemmelse af PD-L1-udtryk [20]. Den anvendte scoringsmetode til vurdering af PD-L1-positivitet er velkendt og anerkendt. Med udgangspunkt i JAVELIN Renal 101 bemærker fagudvalget, at effekten af avelumab i kombination med axitinib ikke er afhængig af tumors PD-L1-ekspression. Herunder bemærker fagudvalget, at forskellen i OS-rate ved 19 måneder mellem PD-L1-positive og PD-L1-negative patienter er 0,01 måneder til fordel for de PD-L1-negative, mens forskellen i PFS-rate ved 19 måneder er 0,05 måneder til fordel for de PD-L1-positive.

Fagudvalget vurderer samlet set, at PD-L1-ekspression i forhold til pågældende indikation kan betragtes som en prognostisk markør, men data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab.

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter

den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- For de kritiske effektmål er data ikke modne til at understøtte en ligestilling af de to behandlinger vedr. effekt (OS og PFS). Der er stor forskel i opfølgningstid mellem JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214 (19 mdr. vs 32,4 mdr.). Fagudvalget vurderer, at opfølgningstiden for avelumab/axitinib er for kort til at kunne drage sikre konklusioner vedrørende effekt på samlet overlevelse.
- Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle i effekten mellem behandlingerne på det kritiske effektmål livskvalitet i de to studier, da der ikke foreligger data fra JAVELIN Renal 101.
- Fagudvalget vurderer ikke, at JAVELIN Renal 101 er direkte sammenlignelig med CheckMate 214-studiet, idet PFS for sunitinibarmen i studierne er væsentligt forskellig (12,3 mdr. vs. 8,4 mdr.). Det kan bero på, at der er flere PD-L1-positive patienter i JAVELIN Renal 101 (63,2 %) end i CheckMate 214 (24 %). Dette kan betyde, at patienterne i JAVELIN Renal 101-studiet i udgangspunktet har en bedre prognose end patienterne i CheckMate 214-studiet.
- For det vigtige effektmål 'bivirkninger af grad 3-4' vurderer fagudvalget, at forskellen i bivirkninger ikke er klinisk betydende. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.
- For det vigtige effektmål 'ORR' påpeger fagudvalget, at andelen af patienter med clearcelle-histologi, der opnår komplet respons, er tre gang større for patienter, der er behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med avelumab i kombination med axitinib. Dette understøtter, at behandlingerne med udgangspunkt i den tilgængelige evidens foreløbigt ikke kan ligestilles.

Konklusion af klinisk spørgsmål 2:

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe giver en:

- **merværdi af ukendt størrelse** sammenlignet med sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- Fagudvalget vurderer, at effekten af avelumab i kombination med axitinib er bedre end effekten af sunitinib til patienter i IMDC-god prognosegruppe. For det kritiske effektmål PFS er der en positiv merværdi ved behandling med avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,63 [0,40;0,99]). Da der ikke foreligger modne data for OS, er datagrundlaget samlet set for usikkert til med sikkerhed at kunne bestemme størrelsesordenen af effekten. For patienter med mRCC er der en påvist korrelation mellem PFS og overlevelse, hvilket understøtter vurderingen [18,19].

- Ved behandling med avelumab i kombination med axitinib er ORR 67 %, mens den ved behandling med sunitinib er 39,6 %. Størrelsesordenen af forskellen (27,4 %-point [13.80; 41.08]) understøtter, at effekten af behandling med avelumab i kombination med axitinib er bedre end med sunitinib.
- Der er ikke klinisk betydende forskel i andelen af bivirkninger i sammenligningen af avelumab i kombination med axitinib og sunitinib (55,5 % vs. 55,1 %). Fagudvalget finder, at bivirkningerne, trods forskelle i typer af bivirkninger, er håndterbare i klinisk praksis.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab.

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet vurderer, at avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe giver en:

- **merværdi af ukendt størrelse.** Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning for patienter med mRCC, hvor den eksisterende behandlingsalgoritme vil blive opdateret. Der vil i behandlingsvejledningen, som forventes at være færdig i begyndelsen af 2020, ligeledes blive taget stilling til, om ét eller flere eksisterende eller nye anbefalede lægemidler kan ligestilles.

14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017.

Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>

2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>

3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.

4. Pichler R, Compérat E, Klatter T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers* (Basel). 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. Motzer RJ, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
14. Cella D, Grünwald V et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):297-310.
15. Motzer RJ, Rini BI et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Aug 16. pii:S1470-2045(19)30413-9
16. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, nivolumab (Opdivo) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
17. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, avelumab (Bavencio) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf
18. Halabi S, Rini B, Escudier B. et al Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60
19. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
20. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB et al. PD-L1. Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1302-1311.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af
Frede Donskov Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Casper Kierulf Lassen Læge, ph.d., hoveduddannelsesstilling i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jønsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) Tina Klitmøller Agander (projektdeltager) Pernille Kofoed Arrevad (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard (biostatistiker) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet for de studier (CheckMate 214 og JAVELIN Renal 101), der ligger til grund for vurderingen af klinisk merværdi.

Studie: (NCT02684006) Motzer et al. 2019; Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma.

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive avelumab (10 mg per kilogram of body weight) intravenously every 2 weeks plus axitinib (5 mg) orally twice daily or sunitinib (50 mg) orally once daily for 4 weeks (6-week cycle). Randomization was stratified ECOG performance status score (0 vs. 1) and geographic region (United States vs. Canada and Western Europe vs. the rest of the world).
Allocation concealment	High	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Low	Outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee.
Subjective outcome: Quality of life	-	No data are reported for quality of life.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Some concerns	The data was analyzed in collaboration of the pharmaceutical company and the authors. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label.
Subjective outcome: Quality of life	Low	No data are reported for quality of life.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	Low	The risk of bias is judged as low: 98 % of the patients in the intervention group received treatment and 99% in the comparator group.
Reporting bias: selective reporting outcome data	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	There are some concerns of bias due to the selection and detection and detection bias. However, the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice. The overall risk of bias is perceived as 'Low'.

Studie: ([NCT02231749](#)) Motzer et al. 2018: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for renal-cell carcinoma

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	The subjects were randomized in a 1:1 ratio to receive either nivolumab plus ipilimumab intravenously every three weeks, followed by nivolumab every two weeks, or sunitinib orally once daily for 4 weeks. Randomization was performed with a block size of 4 with stratification according to IMDC risk score and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world).
Allocation concealment	High	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Low	Outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	Some concerns	Due to the nature of the measurement (a self-reported questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Some concerns	The data was analyzed in collaboration of the pharmaceutical company and the authors. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	Some concerns	Quality of life was measured via a questionnaire.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	Some concerns	The risk of bias is judged as with some concerns due to less than 80 % (79 %) of the intervention group receiving all four doses of the treatment.
Reporting bias: selective reporting outcome data	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Some concerns	There are some concerns of bias due to the selection, detection and performance bias. The attrition bias was judged as with some concerns due to the low proportion of patients in the intervention group receiving all the four treatments. However, the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice. The overall risk of bias is perceived as 'Some concerns'.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Klinisk spørgsmål 1 – patienter med mRCC i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe

Author(s): Motzer et al. 2019. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer. NEJM.

Study: JAVELIN Renal 101

Question: Avelumab + axitinib compared to sunitinib for patients with mRCC in intermediate and poor IMDC risk group

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 19 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none			HR 0.800 (0.616 to 1.027)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-------------	----------

Progressionfree survival (follow up: median 19 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none			HR 0.690 (0.574 to 0.825)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	--	--	-------------------------------------	---	-------------	----------

Quality of life - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Adverse events grade 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	241/434 (55.5%)	242/439 (55.1%)	RR 1.007 (0.894 to 1.135)	4 more per 1.000 (from 58 fewer to 74 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	---	------------------	-----------

Objective response rate (follow up: median 19 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			RR 2.05 (1.68 to 2.48)	2 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

Explanations

- Only 1 study available for evaluation
- HR/RR estimate is calculated based on ITT and not intermediate and poor risk group as defined in the protocol.

Author(s): Motzer et al. 2019.

Study: CheckMate 214

Question: Nivolumab + ipilimumab compared to sunitinib for patients with mRCC in intermediate or poor risk IMDC group

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab + ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: 32.4 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			HR 0.66 (0.54 to 0.80)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

Progression free survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	228/425 (53.6%)	228/422 (54.0%)	HR 0.82 (0.68 to 0.99)	69 fewer per 1.000 (from 130 fewer to 4 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Adverse events grade 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	255/547 (46.6%)	342/535 (63.9%)	RR 0.730 (0.653 to 0.814)	173 fewer per 1.000 (from 222 fewer to 119 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--------------------	--------------------	-------------------------------------	---	------------------	-----------

Objective response rate

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab + ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	177/425 (41.6%)	112/422 (26.5%)	RR 1.569 (1.292 to 1.906)	151 more per 1.000 (from 77 more to 240 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality of life

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none			not estimable		⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	---------------	--	-------------	----------

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

Explanations

a. Only one study available for evaluation

b. The estimate is reported as mean change from baseline (measured with FKSI-19 total score) which does not comply with the protocol.

Klinisk spørgsmål 2 - patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe

Author(s): Motzer et al. 2019. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer. NEJM.

Study: JAVELIN Renal 101

Question: Avelumab + axitinib compared to sunitinib for patients with mRCC in IMDC favourable risk group

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 19 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	9/94 (9.6%)	11/96 (11.5%)	HR 0.812 (0.336 to 1.960)	20 fewer per 1.000 (from 75 fewer to 98 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-------------	---------------	-------------------------------------	---	------------------	----------

Prgressionfree survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	34/94 (36.2%)	43/96 (44.8%)	HR 0.626 (0.397 to 0.986)	137 fewer per 1.000 (from 238 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	-------------------------------------	---	------------------	----------

Adverse events grade 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	241/434 (55.5%)	242/439 (55.1%)	RR 1.007 (0.894 to 1.135)	4 more per 1.000 (from 58 fewer to 74 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------------	---	------------------	-----------

Objective response rate

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	63/94 (67.0%)	38/96 (39.6%)	RR 1.693 (1.273 to 2.251)	274 more per 1.000 (from 108 more to 495 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality of life - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation