

Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cabozantinib som mulig standardbehandling til nyrecellekarcinom

Handelsnavn	Cabometyx
Generisk navn	Cabozantinib
Firma	IPSEN
ATC-kode	L01XE26
Virkningsmekanisme	Cabozantinib hæmmer en række tyrosinkinaser, der findes i forskellige receptorer på kræftceller. Herunder særligt MET (hepatocyt-vækstfaktorreceptorer) og VEGFR (vaskulær endotelial vækstfaktorreceptorer).
Administration/dosis	Oral behandling med en tablet a 60 mg x 1 dagligt. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom til behandlingsnaive voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
Godkendelsesdato	10. oktober 2018
Offentliggørelsesdato	10. oktober 2018
Dokumentnummer	27420
Versionsnummer	1.0

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se afsnit 7

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Indhold

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

1 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** cabozantinib som mulig standardbehandling til voksne patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling (1. linjebehandling).

Medicinrådet finder, at der ikke er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med cabozantinib sammenlignet med dansk standardbehandling, som er pazopanib eller sunitinib. Det kliniske spørgsmål til grund for anbefalingen er:

Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?

2 Introduktion

2.1 Om indikationen

1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom til behandlingsnaive voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier (Indikationsudvidelse; cabozantinib er allerede godkendt til 2. linjebehandling).

2.2 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning vedrørende cabozantinib den 9. februar 2018 og den endelige ansøgning den 8. maj 2018 (bilag 5).

Fagudvalgets vurdering af klinisk merværdi blev godkendt af Medicinrådet den 28. juni 2018 (bilag 4).

Der har, på ansøgers anmodning, været clock-stop i forbindelse med prisforhandling med Amgros fra den 26. juli til den 26. september 2018.

Medicinrådet har, fraset clock-stop, gennemført vurderingen af cabozantinib på 13 uger.

3 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) og en lille klinisk merværdi sammenlignet med sunitinib (lav evidenskvalitet).

4 Høring

Ansøger har den 3. juli 2018 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

5 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Af omkostningsanalysen fremgår det, at behandling med cabozantinib er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med de eksisterende behandlingsalternativer sunitinib og pazopanib. Meromkostningerne påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med prisen på cabozantinib.

Cabozantinib er tidligere godkendt til 2. linjebehandling, og derfor har Amgros i forvejen en aftale på lægemidlet og indkøber cabozantinib til en reduceret pris ift. AIP. Ansøger har ikke ønsket at reducere prisen yderligere, og derfor er Medicinrådets konklusion baseret på denne aftalepris.

Omkostningsanalysen, herunder beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomisk analyse, er vedlagt som bilag 1 og 2.

6 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

7 Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Nyrekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Frede Donskov, formand Overlæge, dr.med.	LVS, DSKO og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Andreas Carus Overlæge	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge	Region Sjælland
Poul Geertsen Overlæge	Region Hovedstaden
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe

Ljubjana Vukelic Andersen Overlæge	DSKF
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i> Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) Pernille Koefod Arrevad (sundhedsvidenskabelige konsulent) Lauge Neimann Rasmussen (sundhedsvidenskabelige konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).

8 Bilag

Bilagsliste:

- 1) Amgros' beslutningsgrundlag
- 2) Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- 3) Høringssvar fra ansøger
- 4) Vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til nyrecellekarcinom
- 5) Ansøgers endelige ansøgning
- 6) Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til nyrecellekarcinom

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af Cabozantinib (Cabometyx) til mulig standardbehandling af behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-10-2018
Firma	Ipsen
Lægemiddel	Cabozantinib (Cabometyx)
Indikation	Cabozantinib (Cabometyx) er et lægemiddel, som er indiceret til behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at Cabozantinib (Cabometyx) **ikke anbefales** som mulig til behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at Cabozantinib (Cabometyx) voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) og en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib (lav evidenskvalitet).

Behandling med Cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Amgros vurderer at meromkostningerne ikke er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi.

Amgros har en eksisterende aftale med Ipsen om indkøb af Cabozantinib (Cabometyx) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen.

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' indstilling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Indstilling som mulig standard-behandling
Cabozantinib (Cabometyx)	Sunitinib (Sutent)	Lille klinisk merværdi	Meget lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej
	Pazopanib (Votrient)	Lille klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP. SAIP på cabozantinib (Cabometyx) påvirker nedenstående resultater i mindre grad. Foretages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP, er omkostninger og budgetkonsekvenser for cabozantiib (Cabometyx) mindre end i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Amgros vurderer at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) er hhv. 455.797 og 478.843 kr.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af cabozantinib (Cabometyx). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter.

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling estimeres til at være 13,2 mio. kr. år 1, 27,5 mio. kr. år 2 og 41,4 mio. kr. år 3

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Cabozantinib (Cabometyx).

CABOZANTINIB (CABOMETYX)

NYRECELLEKARCINOM

Opsummering

Baggrund

Cabozantinib (Cabometyx) er et lægemiddel, som er indiceret til behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier. Ipsen er markedsføringstilladelsesindehaver. Omkring 900 patienter diagnosticeres årligt, hvoraf Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft estimerer, at omkring 300 patienter årligt vil være egnet til behandling.

Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling til behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier. I analyserne sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på cabozantinib (Cabometyx) og sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, som Amgros vurderer er mest sandsynligt er de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) på hhv. 455.797 og 478.843 kr.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af cabozantinib (Cabometyx). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter.

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling estimeres til at være 13,2 mio. kr. år 1, 27,5 mio. kr. år 2 og 41,4 mio. kr. år 3

Konklusion

Amgros konkluderer, at behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient)

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DRG	Diagnose relaterede grupper
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
mRCC	Metastatisk renalcellekarcinom
TKI	Tyrosinkinase inhibitor
MET	Vækstfaktor-receptorprotein
VEGF	Vaskulær endotelial vækstfaktor
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival

INDHOLD

Liste over forkortelser	4
-------------------------	---

1. Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af mRCC	7
1.5 Tidshorisont	8

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Omkostninger	9
2.2 Resultater	10
2.2.1 Følsomhedsanalyser	11

3. budgetkonsekvenser	12
4.1 Ansøgers estimater	12
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	12
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	12
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	13

4. Diskussion	15
----------------------	-----------

Referencer	16
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Ipsen
Handelsnavn:	Cabometyx
Generisk navn:	Cabozantinib
Indikation:	Nyrecellekarcinom
ATC-kode:	L01XE26

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	08-05-2018
Endelig rapport færdig:	28-06-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	51 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til behandlingsnaive voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC) med intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier. Ipsen er markedsføringsstilladelsesindehaver af cabozantinib (Cabometyx) og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling af behandlingsnaive voksne mRCC patienter med intermediær eller dårlig prognose på danske hospitaler. Medicinrådet har modtaget ansøgningen den 08. maj 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Ipsen har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af behandlingsnaive voksne mRCC patienter med intermediær eller dårlig prognose i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient).

1.2 Patientpopulation

Renalcellekarcinom (RCC) udgør omkring 85% af nyrekræft tilfælde i Danmark, og ca. 2 % af alle kræftformer. Omkring 900 patienter diagnosticeres årligt, hvoraf Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft estimerer, at omkring 300 patienter vil årligt være egnede til behandling.

1.3 Behandling af mRCC

Nuværende 1. linje førstevalgsbehandling til patienter med mRCC i god-intermediær prognosegruppe er pazopanib (Votrient), mens sunitinib (Sutent) bør overvejes som andetvalg. Fagudvalget vurderer, at sunitinib (Sutent) bør inkluderes som komparator, på trods af placering som andetvalg.

Nuværende 2.linje førstevalgsbehandling er nivolumab (Opdivo), mens cabozantinib bør overvejes som andetvalg.

Behandling med cabozantinib (Cabometyx)

Indikation

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til behandling af fremskredent nyrecellekarcinom (RCC) hos behandlingsnaive voksne med middel eller høj risiko(1).

Virkningsmekanisme

Cabozantinib (Cabometyx) hæmmer tyrosinkinasezymer (TKI), der findes i forskellige receptorer på kræftceller, herunder særligt enzymerne i hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein (MET) og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-receptorer(2).

Dosering

Den anbefalede dosis cabozantinib (Cabometyx) er 60 mg én gang dagligt. Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet. Når dosisreduktion er nødvendig, anbefales det at reducere til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt

Komparator

Medicinrådet har defineret sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) som relevante komparatorer for cabozantinib (Cabometyx).

Den anbefalede dosis af sunitinib (Sutent) er 50 mg én gang dagligt indtaget oralt i 4 på hinanden følgende uger og derefter 2 ugers pause.

Den anbefalede dosis af pazopanib (Votrient) er 800 mg én gang daglig.

1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol angives tidshorisonten til 12-24 måneder(2).

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med cabozantinib (Cabometyx), sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient). Amgros havde flere indvendinger til ansøgers model, som efter dialog med ansøger er blevet ændret. Dette er anden version af modellen.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient, som behandles med cabozantinib (Cabometyx), sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient) over en 2-årig periode. Der anvendes et begrænset samfundsperspektiv i analysen, herunder direkte omkostninger afholdt på hospitalerne for behandling af mRCC i form af anskaffelse og administration af lægemiddel samt omkostninger relateret til patienttransport og patienttid.

Modellen antager at alle patienter starter behandling dag 1, og modtager enten cabozantinib (Cabometyx) eller komparator indtil progression (PFS). Herefter skifter alle patienter til stadiet "sygdomsprogression", som tilsvarende tiden fra PFS til overall survival (OS). Modellen anvender gennemsnitlig tid PFS og OS udregnet af ansøger, dog uden at ansøger redegør for hvordan gennemsnitsestimaterne er udregnet.

Da direkte sammenligning mellem cabozantinib (Cabometyx) og pazopanib (Votrient) ikke foreligger, antager ansøger at effektdata (PFS og OS) for pazopanib (Votrient) er tilsvarende sunitinib (Sutent). Antagelsen bygger på COMPARZ studiets(3) manglende statistiske signifikante forskel på PFS mellem pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent). Denne antagelse er forbundet med en vis usikkerhed, hvilket ansøger behandler i en følsomhedsanalyse, som varierer PFS og OS med ± 2 måneder for alle lægemidler.

Fase 3 studierne viste en dosisreduktion af cabozantinib (Cabometyx) i 46% af patienterne og 35% af patienterne behandlet med sunitinib (Sutent)(4) og 44% af patienterne behandlet med pazopanib (Votrient)(3). Ansøger antager imidlertid, at dosisreduktionen opvejes af medicinspild. Argumentationen for dette er, at ansøger antager at patienterne altid får udskrevet den maksimale dosis, hvorfor det ingen konsekvens har for medicinomkostningerne.

Analysens tidshorisont strækker sig over to år, og derfor er omkostningerne i år 2 diskonterede i henhold til Amgros' metodevejledning for omkostningsanalyser. Der er anvendt en diskonteringsrente på 4 %, hvilket er baseret på den nutidige samfundsøkonomiske diskonteringsrente fra Finansministeriet (5).

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang til at estimere gennemsnitlig tid til PFS og OS er ikke beskrevet, hvorfor Amgros har kontaktet ansøger med henblik på en uddybelse, dog uden en tilfredsstillende forklaring. Ved visuel inspektion af studierne PFS og OS kurver virker estimerne dog plausible, men manglende redegørelse for udregningen af estimerne er forbundet med usikkerhed. Amgros vurderer at tilgangen ikke er hensigtsmæssig, men i mangel af begrundede estimater anvender Amgros ansøgers estimater i analysen. Ansøgers antagelse omkring ensartede PFS- og OS-estimater for sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) er forbundet med stor usikkerhed, som ansøger belyser i følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne varierer dog alle interventioners PFS og OS estimater, hvilket resulterer i at den relative forskel mellem behandlinger forbliver den samme. Derfor udelades denne analyse af afrapporteringen.

Amgros finder ansøgers antagelse omkring ensartetheden for sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) ikke hensigtsmæssig, uden at have belyst effekten med en indirekte sammenligning. I mangel på bedre estimater har Amgros dog anvendt estimerne, men med forbehold for den store usikkerhed tilgangen er forbundet med. Amgros er uenig i ansøgers argument ift. dosisjustering. Amgros vurderer, at dosisreduktion ikke påvirker

omkostninger forbundet med cabozantinib (Cabometyx) da prisen pr. pakning er den samme uanset styrke. Omkostningerne for komparatorerne påvirkes dog ved dosisreduktion, da prisen pr. pakning varierer efter styrke. Amgros vurderer at dosisreduktion reflekterer kliniske praksis, hvorfor Amgros tilpasser hovedanalysen med en dosisreduktion på 12,6% baseret på sunitinib (Sutent) gennemsnitlig dosisreduktion fra CABOSUN studiet(4) rapporteret i EMAs EPAR. Gennemsnitlig dosisreduktion for pazopanib (Votrient) er ikke tilgængelig, hvorfor samme procentvise reduktion antages for pazopanib (Votrient) som for sunitinib (Sutent). Den gennemsnitlige dosisreduktion virker plausibel, om end konservativ i forhold til at 35% af patienterne behandlet med sunitinib (Sutent)(4) blev dosisreduceret og 44% af patienterne behandlet med pazopanib (Votrient)(3). Ansøgers hovedanalyse vil indgå som følsomhedsanalyse. Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont og diskonteringsrente er acceptable, men at den overordnede modeltilgang er forbundet med store usikkerheder.

2.1.2 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for cabozantinib (Cabometyx) og sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient).

De anvendte enhedspriser er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 1: Lægemiddelpriiser, AIP, 20-04-2018

Behandlingsregime	Pakning (styrke)	Pris pr. pakning, kr.
Cabozantinib (Cabometyx)	30 stk. (60 mg)	49.400 kr.
	30 stk. (40 mg)	49.400 kr.
	30 stk. (20 mg)	49.400 kr.
Sunitinib (Sutent)	28 stk. (50 mg)	31.682 kr.
	28 stk. (25 mg)	15.842 kr.
	28 stk. (12,5 mg)	7.921 kr.
Pazopanib (Votrient)	60 stk. (400 mg)	18.944 kr.
	90 stk. (200 mg)	14.207 kr.

Dosering er i tråd med protokollen.

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er.

Administration

Ansøger har valgt at estimere ressourceforbruget forbundet med administration af lægemidlerne gennem en makroomkostningstilgang, hvilket vil sige brug af takster. Ansøger antager at patienter i gennemsnit gennemgår fire CT-scanninger af thorax og abdomen og et ambulant besøg hver 4. uge. Frekvensen af scanninger og ambulant besøg er ens for alle behandlinger. Ansøger antager at CT-scanning af thorax og abdomen takseres som to særskilte scanninger. CT-scanning og ambulant besøg er værdisat gennem DRG-2017 DAGS-takst, som ansøger har fremskrevet til 2018 niveau.

Tabel 2: Anvendte DRG-takster, kr.

Procedure	DRG-kode	Takst
CT-scanning	PG14G	1.081 kr.
Ambulant besøg	BG50A + DG30L	1.900 kr.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med grad 3-4 bivirkninger baseret på frekvenserne i de respektive kliniske studier(3,4). Håndteringen af bivirkninger afhænger af alvorlighedsgrad og ofte af lokale procedurer, hvorfor ansøger har rådført sig med behandlende læge omkring hvilke bivirkninger, der kræver indlæggelse og hvilke bivirkninger, der håndteres ambulant. Andelen af bivirkninger som kræver indlæggelse vurderes til at være ubetydelige, hvorfor håndtering af bivirkninger er værdisat med en takst for et ambulant besøg, tilsvarende 675 kr. (BG50A).

Amgros' vurdering

Ansøger vurderer at CT-scanning af thorax og abdomen takseres som to separate scanninger, hvilket Amgros vurderer er usandsynligt. Amgros ændrer derfor takseringen i modellen til én scanning. Bivirkningsfrekvenserne mellem behandlingerne virker plausible og relativt ensartet, hvorfor omkostningerne til bivirkninger påvirker resultaterne i mindre grad. Amgros accepterer ansøgers tilgang til estimeringen af bivirkningsfrekvenser og anvendte takster.

Patienttid og transport

Ansøger har estimeret omkostningerne relateret til patienttid og transport på baggrund af ambulante besøg, svarende til 13 besøg om året. Scanninger antages foretaget samme dag som ambulante besøg. Hvert besøg antages at vare en time, og transporttid antages at vare to timer per besøg. Patientomkostninger forbundet med bivirkningshåndtering er ikke inkluderet i ansøgers analyse, da påvirkningen vurderes at være ubetydelig.

Ansøger har værdisat transport til og fra behandling på hospitalerne som er angivet i Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger, dvs. 100 kr. per besøg. En times patienttid værdisættes til 180 kr./timen jf. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang giver et plausibelt estimat af patienternes patienttid og transport.

2.2 Resultater

Amgros vurderer, at analysen er forbundet med betydelig usikkerhed pga. tidligere beskrevet antagelser omkring ens effekt af sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient), manglende dosisjustering og manglende transparens i udregning af PFS og OS estimater. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Taksering af CT-scanning af thorax og abdomen ændres fra taksering som to separate scanninger til en scanning.
- Dosisjustering

I det scenarie, som Amgros vurderer er mest sandsynligt er de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) på hhv. 455.797 og 478.843 kr.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger (diskonterede), kr.

Omkostningselement	Cabozantinib	Sunitinib	Pazopanib	Forskel (cabozantinib-sunitinib)	Forskel (cabozantinib-pazopanib)
Lægemiddel (AIP)	581.397	140.469	117.590	440.927	463.807
Ydelser på hospital	56.913	45.321	45.155	11.539	11.705
Patientomkostninger	15.975	12.697	12.697	3.278	3.278
I alt	654.232	198.487	175.441	455.797	478.843

Overordnet vurderer Amgnos, at behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige højere omkostninger end sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient). Forskellen er primært drevet af prisen på cabozantinib (Cabometyx).

2.2.1 Følsomhedsanalyser

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgnos, som er præsenteret i ovenstående afsnit, undtaget dosisjustering.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Taksering af CT-scanning af thorax og abdomen ændres fra taksering som to separate scanninger til en scanning.

I det scenarie, som ansøger mener er mest sandsynligt er de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med behandling med sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) på hhv. 435.547 og 461.891 kr.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 4: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger (diskonterede), kr.

Omkostningselement	Cabozantinib	Sunitinib	Pazopanib	Forskel (cabozantinib-sunitinib)	Forskel (cabozantinib-pazopanib)
Lægemiddel (AIP)	581.397	160.720	134.542	420.677	446.855
Ydelser på hospital	56.913	45.321	45.155	11.539	11.705
Patientomkostninger	15.975	12.697	12.697	3.278	3.278
I alt	654.232	218.738	192.394	435.547	461.891

Overordnet vurderer Amgnos, at behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige højere omkostninger end sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient). Forskellen er primært drevet af prisen på cabozantinib (Cabometyx).

3. BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har taget udgangspunkt i estimatet fra protokollen, hvor det estimeres at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling. Ansøger har estimeret markedsøftag af cabozantinib (Cabometyx) ud fra nuværende RADS behandlingsvejledning angiver at sunitinib (Sutent) bør anvendes i 80% af patienter og pazopanib (Votrient) i de resterende 20%, hvilket antages at gælde år 1, men afviges herefter pga. nye behandlinger.

- Markedsandel på 0% hvis cabozantinib (Cabometyx) ikke anbefales som mulig standardbehandling
- Markedsandel på 10%, 20% og 30% i hhv. første, andet og tredje år hvis cabozantinib (Cabometyx) anbefales som mulig standardbehandling

Tabel 5: Ansøgers estimerede markedsøftag.

Behandling	År 1	År 2	År 3
Cabozantinib (Cabometyx)	10%	20%	30%
Sunitinib (Sutent)	10%	10%	5%
Pazopanib (Votrient)	80%	70%	65%
Total	100%	100%	100%

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Ansøgers markedsandelsestimat virker plausibelt om end en smule konservativt, hvorfor Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse med højere markedsandel.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen inklusion patientomkostninger. Da patientomkostninger ikke bør inkluderes i budgetkonsekvenser, er dette justeret i de præsenterede resultater.

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale cabozantinib (Cabometyx) som mulig standardbehandling estimeres til at være 13,2 mio. kr. år 1, 27,5 mio. kr. år 2 og 41,4 mio. kr. år 3.

Ansøgers estimat af årlige omkostninger og budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabeller.

Tabel 6: Budgetkonsekvens ved anbefaling som mulig standardbehandling, mio. kr.

Behandling	År 1	År 2	År 3
Budgetkonsekvens	13,2	27,5	41,4

Tabel 7: Ansøgers estimat for omkostninger ved anbefaling

Behandling	År 1	År 2	År 3
Cabozantinib (Cabometyx)	18.334.024	37.483.319	56.632.615
Sunitinib (Sutent)	5.105.998	5.573.708	3.020.708
Pazopanib (Votrient)	35.339.003	34.646.159	31.971.905
Total	58.779.025	77.703.186	91.625.228

Tabel 8: Ansøgers estimat for omkostninger ved **ikke** anbefaling

Behandling	År 1	År 2	År 3
Cabozantinib (Cabometyx)	0	0	0
Sunitinib (Sutent)	10.211.997	11.147.415	11.147.415
Pazopanib (Votrient)	35.339.003	39.063.535	39.063.535
Total	45.551.000	50.210.950	50.210.950

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

For at belyse følsomheden af budgetkonsekvenserne ved forskellige scenarier for markedsoptag har Amgros udarbejdet følgende følsomhedsanalyser:

- 20, 30 og 40 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) hhv. år 1, 2 og 3 ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) uden en anbefaling.
- 30, 40 og 50 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) hhv. år 1, 2 og 3 ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) uden en anbefaling.

Tabel 9: Resultat af Amgros' følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, pr. år, mio. DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
	År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenario	13,2	27,5	41,4
20, 30 og 40 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) hhv. år 1, 2 og 3 ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) uden en anbefaling.	26,4	41,1	55,3

30, 40 og 50 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) hhv. år 1, 2 og 3 ved en anbefaling, og 0 % af patienterne vil modtage cabozantinib (Cabometyx) uden en anbefaling.	40,4	55,3	69,6
--	------	------	------

Med de ændrede antagelser omkring markedsoptag vil budgetkonsekvenserne stige betragteligt, hvis anbefalingerne i RADS behandlingsvejledningen fraviges.

4. DISKUSSION

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af prisen på cabozantinib (Cabometyx). Nuværende og fremtidige rabatter på cabozantinib (Cabometyx) og komparatorerne, har derfor stor betydning for hvilken behandling, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med betydelig usikkerhed, da ansøger antager effekt lighed mellem sunitinib (Sutent) og pazopanib (Votrient) uden at have foretaget en indirekte analyse og de samlede behandlingsomkostninger i altovervejende grad udgøres af lægemiddelomkostningerne, og derfor er følsom overfor dosisjustering.

REFERENCER

1. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004163/WC500214071.pdf
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecellekarcinom. :1–14.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;369(8):722–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1303989>
4. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591–7.
5. Finansministeriet. Vejledning i samfundsøkonomiske konsekvens- vurderinger. 2017.

Høringsvar fra ansøger



Anna JONASSON <anna.jonasson@ipsen.com>

● Anne Sofie Gram; ○ Helle KLEMEN ▾

03-07-2018

RE: Høring over godkendt vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib (Cabometyx) til 1L ...

GO: saved

 Du videregav denne meddelelse den 04-07-2018 08:05.

Hej Anne Sofie,

Vi har inga ytterligare kommentarer.

Trevlig sommar!

Vänliga hälsningar,
Anna

Anna Jonasson
Market Access Manager
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Direct +46 8 451 60 98
Cell +46 70 671 10 10

Kista Science Tower, Färögatan 33
SE-164 51 Kista, Sweden
Office +46 8 451 60 00
Fax +46 8 451 60 01
www.ipsennordic.com

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecelle karcinom

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) og en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib (lav evidenskvalitet).

Handelsnavn	Cabometyx
Generisk navn	Cabozantinib
Firma	IPSEN
ATC-kode	L01XE26
Virkningsmekanisme	Cabozantinib hæmmer en række tyrosinkinaser, der findes i forskellige receptorer på kræftceller. Herunder særligt MET (hepatocyt-vækstfaktorreceptorer) og VEGFR (vaskulær endotelial vækstfaktorreceptorer).
Administration/dosis	Oral behandling med en tablet a 60 mg x 1 dagligt. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom til behandlingsnaive voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
Godkendelsesdato	28. juni 2018
Offentliggørelsesdato	28. juni 2018
Dokumentnummer	21582
Versionsnummer	1.1

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

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 ikkealvorlige 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. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar 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

ACR:	Antagede hændelsesrater (<i>assumed controlgroup rates</i>)
AXL:	Anexelekto (GAS6-receptor)
CI:	Konfidensinterval
DOR:	Responsvarighed (<i>duration of reponse</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard ratio
IMDC:	Redskab til prognosegruppeallokering (<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i>)
MET:	Hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein
mRCC:	Lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nyrekræft
mTOR:	Proliferative signalhæmmer (<i>mammalian target of rapamycin</i>)
OR:	Odds ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Fokuseret forskningsspørgsmål (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PS:	<i>Performance status</i>
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCC:	Nyrecellekarcinom
RR:	Relativ risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
TKI:	Tyrosin kinase hæmmer (<i>inhibitor</i>)
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktor receptor

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	7
5	Databehandling	8
6	Klinisk merværdi	9
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål	9
	Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?.....	9
6.1.1	Gennemgang af studier	9
6.1.2	Resultater og vurdering	12
6.1.3	Evidensens kvalitet	18
6.1.4	Konklusion for den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling	20
7	Andre overvejelser	20
8	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	20
9	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
10	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	21
11	Referencer	22
12	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	23
13	Bilag 2: Baseline karakteristika for VEG105192.....	24
14	Bilag 3: Estimer for effekt af cabozantinib versus pazopanib	25
15	Bilag 4: GRADE-evidensprofiler	26
15.1	Cochrane Risk of Bias.....	26
15.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib ...	27

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib (Cabometyx) til lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Der er to mulige komparatorer til vurderingen af cabozantinib; pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent), som i behandlingsvejledningen for nyrekræft udarbejdet af RADS er indplaceret som henholdsvis første- og andetvalg. Trods indplacering af pazopanib som førstevalg i den eksisterende behandlingsvejledning, er det relevant at angive både pazopanib og sunitinib som komparatorer, da datagrundlaget for sammenligning af sunitinib og cabozantinib er stærkere end for sammenligning af pazopanib og cabozantinib. Pazopanib og sunitinib er derfor begge valgt som komparatorer.

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om cabozantinib anbefales som mulig standardbehandling til mRCC. Cabozantinib er allerede godkendt som 2. linjebehandling til nyrekræft. Denne vurdering omfatter en indikationsudvidelse vedrørende 1. linjebehandling.

2 Baggrund

Nyrecellekarcinom

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

RCC opstår fra nyreepitelet, 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 histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle-, papillært-, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC [3].

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70 års alderen og ses sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling.

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

Nuværende behandling af metastatisk nyrekræft

Patienter med solitære metastaser tilbydes i udgangspunktet kurativ intenderet behandling med kirurgi. Patienter med multiple metastaser tilbydes medicinsk onkologisk behandling.

Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) . IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler, på baggrund af seks risikofaktorer, patienterne i tre prognosegrupper; god, intermedier og dårlig.

Risikofaktorerne for prognosestratificering er som følger:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra diagnose til opstart af onkologisk behandling
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofil antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > 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**.
-

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS-behandlingsvejledning fra 2016 [5], som følger:

1. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er pazopanib førstevalg, mens sunitinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør temsirolimus overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe. Pazopanib anbefales som førstevalg fremfor sunitinib, da pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil samt en mere favorabel livskvalitetsprofil.

Fagudvalget vurderer, trods indplacering af pazopanib som førstevalg i RADS-behandlingsvejledning, at det er relevant at angive både pazopanib og sunitinib som komparatorer, da dette giver mulighed for at vurdere den kliniske merværdi af cabozantinib på baggrund af et stærkere datagrundlag. Den kliniske merværdi af cabozantinib til mRCC vurderes derfor ift. både pazopanib og sunitinib.

2. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er nivolumab førstevalg for alle prognosegrupper, mens cabozantinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør axitinib overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe.

Vurderingen af cabozantinib omfatter, i henhold til EMA indikationen, alene patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Cabozantinib hæmmer multiple receptortyrosinkinaser, som er involveret i tumorvækst og dannelsen af nye blodkar [6]. Særligt fremhæves hæmning af VEGF- og hepatocytvævsfaktorreceptorprotein (MET)-receptorer samt anexelekto (GAS6-receptor) (AXL). Derudover hæmmer cabozantinib flere andre tyrosinkinaser.

Cabozantinib har siden 2016 været godkendt til 2. linjebehandling af RCC [6]. Indikationsudvidelsen omfatter voksne patienter med mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke har modtaget tidligere behandling (1. linjebehandling). Cabozantinib er i 2018 også godkendt af EMA til 1. linjebehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC).

Cabozantinib er formuleret som oral tabletbehandling i styrkerne 60, 40 og 20 mg. Anbefalet dosis er 60 mg én gang om dagen. Behandlingen fortsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved behov

for dosisreduktion, fx på grund af bivirkninger, anbefales det, at dosis af cabozantinib reduceres til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt, eller at behandlingen helt afbrydes. Doseringsafbrydelse anbefales til kontrol af toksicitet af grad 3 eller højere eller uacceptabel grad 2 toksicitet. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable [6].

3 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 14. april 2018.

Ansøger har den 8. maj 2018, i overensstemmelse med protokollen, indsendt en endelig ansøgning og herunder også en omkostningsanalyse. Ansøgningen indeholder en indirekte sammenlignende analyse af cabozantinib og pazopanib samt en direkte sammenligning af cabozantinib og sunitinib til behandling af mRCC i 1. linje.

4 Litteratursøgning

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen udført en systematisk litteratursøgning. Ansøger har inkluderet resultater fra en netværksmetaanalyse [7] og data fra tre studier; CABOSUN [8,9], COMPARZ [10,11] og VEG105192 [12], som udgør en del af datagrundlaget for vurderingen af cabozantinib. De enkelte studier er beskrevet yderligere i afsnit 5.1.1. Derudover har ansøger indsendt en foreløbig European Public Assessment Report (EPAR) for indikationsudvidelsen af cabozantinib [6].

Tabel 1: Inkluderede studier

Reference	Titel	Klinisk studie
Choueiri et al. (2017)	Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial	CABOSUN
Choueiri et al. (2018)	Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update	CABOSUN
Motzer et al. (2013)	Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma	COMPARZ
Motzer et al. (2014)	Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib	COMPARZ
Schmidt et al. (2018)	Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis	
Sternberg et al. (2010)	Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial	VEG105192

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi 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 af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. 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 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Ansøger har i overensstemmelse med protokollen leveret en indirekte sammenligning med udgangspunkt i en publiceret netværksmetaanalyse af cabozantinib og pazopanib samt en direkte sammenligning af cabozantinib og sunitinib.

Ansøger har, i databearbejdningen af de studier der gennemgås nedenfor, antaget, at der ikke er forskel i effekt mellem de to komparatorer; pazopanib og sunitinib (jf. COMPARZ-studiet), hvilket understøttes af et større observationelt studie [13]. Fagudvalget er enige i denne antagelse.

COMPARZ [10,11] inkluderer patienter i alle prognosegrupper (god, intermediær og dårlig prognosegruppe), mens der kun inkluderes patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe i CABOSUN. COMPARZ afviger dermed fra den population som cabozantinib er indiceret til (intermediær og dårlig prognose), og derfor kan data for pazopanib ikke anvendes i den indirekte sammenligning uden, at der konstrueres nye estimater ud fra resultaterne i CABOSUN. Estimer for pazopanib ift. median OS, OS-rater og PFS antages af ansøger og fagudvalget at være identiske med de tilsvarende estimater for sunitinib i CABOSUN [8,9]. Antagelsen baseres på, at der i COMPARZ ikke er en statistisk signifikant forskel i OS og PFS mellem pazopanib og sunitinib. Fagudvalget er opmærksom på, at inklusionen af data direkte fra COMPARZ potentielt medfører en fejlstimering af effekten af cabozantinib.

Ansøger har dermed behandlet data i overensstemmelse med protokollen. Ansøger har ikke foretaget en sammenligning af cabozantinib og pazopanib for effektmålene; livskvalitet, ORR, bivirkninger og DOR, da der ikke foreligger data, som kan danne grundlag for den indirekte sammenligning.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) eller sunitinib (lav evidenskvalitet).

6.1.1 Gennemgang af studier

Vurderingen af den kliniske merværdi af cabozantinib som 1. linjebehandling til patienter med mRCC baseres på resultater fra en publiceret netværksmetaanalyse [7] og tre studier, som indgår i netværksmetaanalysen, hhv. CABOSUN [8,9], COMPARZ [10,11] og VEG105192 [12]. Ansøger har på baggrund af disse studier foretaget en indirekte sammenlignende analyse af cabozantinib og pazopanib samt medsendt et randomiseret, kontrolleret studie, som omfatter en direkte sammenligning af cabozantinib og sunitinib.

Karakteristika

Metaanalyse af cabozantinib versus "standardbehandling"

Netværksmetaanalysen inkluderer 13 studier [7]. Cabozantinib som 1. linjebehandling til mRCC sammenlignes med standardbehandling (sorafenib, sunitinib, bevacizumab, pazopanib, temsirolimus, tivozanib og interferonbehandling). Selektionskriterierne omfatter voksne patienter (≥ 18 år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling. De inkluderede studier er randomiserede, kontrollerede studier, data med længere opfølgningstid (letters), systematiske litteraturgennemgange og metaanalyser. Effektmålene i analysen er OS og PFS.

De primære studier, som i netværksmetaanalysen udgør datagrundlaget for den indirekte sammenlignende analyse mellem cabozantinib og pazopanib, er kort beskrevet nedenfor.

CABOSUN

CABOSUN er et randomiseret kontrolleret multicenter fase 2-studie, hvor cabozantinib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC [8,9]. Der er i studiet anvendt dosering svarende til dansk standard. Mellem år 2013 og 2015 blev 157 patienter randomiseret i en 1:1 ratio til behandling med cabozantinib (n=79) eller sunitinib (n=78). Studiet var ublindet. Randomiseringen blev stratificeret efter IMDC-prognosegrupperne intermediær og dårlig. Inklusionskriterier omfatter voksne patienter (≥ 18 år) i performance status (PS) 0-2 med mRCC, som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller strålebehandling, ikke har modtaget tidligere systemisk behandling og har clear-celle histologi.

Studiets primære endepunkt er PFS, og de sekundære endepunkter omfatter OS, ORR og bivirkninger. Livskvalitetsdata indgår ikke som et endepunkt i studiet. Data præsenteres i en ITT-analyse med hhv. 21,4 og 35,4 måneders median opfølgningstid [8,9].

COMPARZ

COMPARZ er et open-label randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC [10]. Der er i studiet anvendt dosering svarende til dansk standard. Mellem år 2011 og 2013 blev 1110 patienter randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med

pazopanib (n= 55) eller sunitinib (n=55). Data for respons blev evalueret af en uafhængig reviewkomité. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performance status (70 eller 80 versus 90 eller 100).

Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter (≥ 18 år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling, Karnofsky performance status score på minimum 70 og normal organfunktion.

Studiet er et non-inferiør studie af pazopanib og sunitinib med PFS som primært endepunkt. Sekundære endepunkter omfatter ORR, OS, bivirkninger og livskvalitet. Median opfølgningstid er ikke angivet, men den endelige overlevelsesevaluering blev foretaget med data cut-off i september 2013 (24 måneder efter inklusion af patienter) [10,11].

VEG105192

VEG105192 er et placebokontrolleret, randomiseret, dobbeltblindet multicenter fase 3-studie af pazopanib til behandling af mRCC i 1. linje [12]. Studiet omfatter både behandlingsnaive patienter samt patienter, der har modtaget cytokinterapi men med subgruppeanalyser for hver enkelt gruppe. Studiet inkluderes i denne vurdering, da resultater for effekt og sikkerhed for de behandlingsnaive patienter blev anvendt som estimater for pazopanib i ovennævnte netværksmetaanalyse [7], og dermed anvendes i den indirekte sammenligning af cabozatinib og pazopanib.

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det 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. Der er ikke anført baselinekarakteristika fra VEG105192, da dette studie udelukkende anvendes til at konstruere et estimat for effekten af pazopanib i ansøgers metaanalyse. Baselinekarakteristika er i stedet angivet i bilag 2.

Tabel 2: CABOSUN baselinekarakteristika

Total population		
	<i>Cabozantinib (N=79)</i>	<i>Sunitinib (N=78)</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	63 (40-82)	64 (31-87)
<i>Mænd, n (%)</i>	66 (84)	57 (73)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	36 (46)	36 (46)
1	33 (42)	32 (41)
2	10 (13)	10 (13)
<i>IMDC prognosegruppe, n (%)</i>		
<i>Intermediær</i>	64 (81)	63 (81)
<i>Dårlig</i>	15 (19)	15 (19)
<i>Knoglemetastaser, n (%)</i>	29 (37)	28 (36)
<i>Tidligere nefrektomi, n (%)</i>	57 (72)	60 (77)
<i>Tidligere strålebehandlet, n (%)</i>	14 (18)	19 (24)
Patienter i intermediær prognosegruppe		
	<i>Cabozantinib (N=64)</i>	<i>Sunitinib (N=63)</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	63 (40-82)	64 (31-87)
<i>Mænd, n (%)</i>	53 (83)	49 (78)

<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	33 (52)	32 (51)
1	24 (38)	22 (35)
2	7 (11)	9 (14)
<i>Knoglemetastaser, n (%)</i>	22 (34)	20 (32)
<i>Tidligere nefrektomi, n (%)</i>	<i>Ikke estimeret</i>	<i>Ikke estimeret</i>
<i>Tidligere strålebehandlet, n (%)</i>	<i>Ikke estimeret</i>	<i>Ikke estimeret</i>
Patienter i dårlig prognosegruppe		
	<i>Cabozantinib</i>	<i>Sunitinib</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	60 (51-73)	64 (43-82)
<i>Mænd, n (%)</i>	13 (87)	8 (53)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	3 (20)	4 (27)
1	9 (60)	10 (67)
2	3 (20)	1 (7)
<i>Knogle metastaser, n (%)</i>	7 (47)	8 (53)
<i>Tidligere nefrektomi, n (%)</i>	<i>Ikke estimeret</i>	<i>Ikke estimeret</i>
<i>Tidligere strålebehandlet, n (%)</i>	<i>Ikke estimeret</i>	<i>Ikke estimeret</i>

Tabel 3: COMPARZ baselinekarakteristika

Total population		
	<i>Pazopanib (n=557)</i>	<i>Sunitinib (n=553)</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	61 (18-88)	62 (23-86)
<i>Mænd, n (%)</i>	398 (71)	415 (75)
<i>Karnofsky Performance Status, n (%)</i>		
70 eller 80	141 (25)	130 (24)
90 eller 100	416 (75)	465 (84)
<i>Knoglemetastaser, n (%)</i>	7 (47)	8 (53)
<i>Tidligere nefrektomi, n (%)</i>	459 (82)	465 (84)
<i>Tidligere strålebehandlet, n (%)</i>	46 (8)	42 (8)
<i>IMDC prognosegruppe, n (%)</i>		
God	142 (25)	137 (25)
Intermediær	299 (54)	308 (56)
Dårlig	106 (19)	94 (17)
Ukendt	10 (2)	14 (3)

I både CABOSUN og COMPARZ-studierne vurderes patienterne at være sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. I CABOSUN-studiet er der inkluderet patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, og i CAOMPARZ-studiet er der inkluderet patienter i god, intermediær og dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er

repræsentative for den danske patientpopulation. Dog bemærker fagudvalget, at der i klinisk praksis er en større andel af patienter i dårlig prognosegruppe.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den kliniske merværdi af cabozantinib vurderes ift. både pazopanib og sunitinib.

Samlet overlevelse (kritisk)

Medianen for samlet overlevelse (OS) belyser, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde. OS-raten er derimod et estimat for hvor mange er i live efter hhv. 12 og 24 måneder. De to mål for overlevelse vil supplere hinanden i vurderingen.

Tabel 4. Overlevelsesserater

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Cabozantinib vs. pazopanib ^a	Cabozantinib vs. sunitinib ^b
Absolutte forskelle Ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	5,3 % [-3; 17,8]	6,7 % [NA; NA]
Absolutte forskelle Ved 24 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	7,8 % [-4,0; 20,1]	10 % [NA; NA]**
Evidensens kvalitet		Meget lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Data cut-off 1. juli 2017. **Baseret på *data on file* fra foreløbig EPAR [[6]]. NA, Not available. ^a Data fremgår af bilag 3; ^b CABOSUN-studiet [8,9].

Under antagelse af at overlevelsesseraten ved 12 og 24 måneder for pazopanib er henholdsvis 68,9 % og 44,8 %, estimeres gevinsten i overlevelsesserate for cabozantinib at være henholdsvis 5,3 % og 7,8 %. I CABOSUN er overlevelsesseraten ved henholdsvis 12 og 24 måneder på 75,6 % og 54,8 % for cabozantinib og 68,9 % og 44,8 % for sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel overstiges dermed hverken for cabozantinib sammenlignet med pazopanib eller sunitinib.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Median OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Cabozantinib vs. pazopanib ^a	Cabozantinib vs. sunitinib ^b
Absolutte forskelle Median OS	3 måneder		5,3 mdr. [-4,64; 21,2]	5,4 mdr. [NA; NA]*
Relative forskelle Median OS	Stor merværdi	< 0,85		
	Vigtig merværdi	< 0,95		
	Lille merværdi	< 1,00		
	Ingen merværdi	≥ 1,00	HR: 0,80 [0,50; 1,28]	HR: 0,80 [0,53; 1,21]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet			Meget lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Data cut-off 1. juli 2017. **Baseret på *data on file* fra foreløbig EPAR [[6]]. NA, Not available. ^a Data fremgår af bilag 3; ^b CABOSUN-studiet [8,9].

Under antagelse af at den mediane overlevelse for pazopanib er 21,1 måneder (se bilag 3), estimeres den mediane overlevelseshæftning for cabozantinib til at være 5,3 måneder i COMPARZ-studiet. I CABOSUN-studiet er den mediane overlevelse 26,6 måneder [14,5; NE] for cabozantinib og 21,2 måneder [16,3; 27,4] for sunitinib, og der er dermed en absolut forskel på 5,4 måneder (tabel 4). I sammenligningen af median OS ved behandling med cabozantinib og hhv. pazopanib og sunitinib overstiges den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder dermed.

Baseret på den absolutte effektforskel for median overlevelse vurderer fagudvalget, at der ikke er påvist en merværdi ved cabozantinib sammenlignet med hhv. pazopanib og sunitinib vedrørende samlet overlevelse, idet konfidensintervallet inkluderer 0 [-4,64; 21,2] og ikke er signifikant. Dette understøttes af den relative effektforskel, hvor den øvre grænse for konfidensintervallet er >1 i begge sammenligninger. Fagudvalget vurderer således, at cabozantinib har ingen klinisk merværdi sammenlignet med hhv. pazopanib og sunitinib ved median overlevelse.

Den mindste klinisk relevante forskel blev heller ikke oversteget for overlevelseshæftningerne. Da der ikke er estimeret konfidensintervaller for den absolutte forskel ved sammenligningen med sunitinib, kan usikkerheden på estimatet ikke vurderes. Fagudvalget lægger derfor mest vægt på den relative effektvurdering ved median OS.

Fagudvalgets samlede vurdering af effektmålet for samlet overlevelse er, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (meget lav evidens kvalitet) eller sunitinib (lav evidens kvalitet).

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

PFS anvendes til vurdering af sygdomskontrol og er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. I modsætning til OS påvirkes PFS ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, hvorfor fagudvalget betragter PFS, herunder median PFS samt PFS-rate ved henholdsvis 12 og 24 måneder, som et kritisk effektmål i vurderingen af den kliniske merværdi af cabozantinib.

Tabel 6. Progressionsfri overlevelsesrater

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Cabozantinib vs. pazopanib ^a	Cabozantinib vs. sunitinib ^b
Absolutte forskelle Ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	26,3 % [10,4; 40,7]	22,0 %
Absolutte forskelle Ved 24 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	17,8 % [9,6; 41,8]	17,2 %*
Evidensens kvalitet		Lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *24 måneders PFS-rate er estimeret ud fra Kaplan Meier kurve i CABOSUN [8]. NA: Not available. ^a Data fremgår af bilag 3; ^b CABOSUN-studiet [9].

Under antagelse af, at PFS-raten ved 12 og 24 måneder for pazopanib er henholdsvis 21,1 % og 4,3 % (se bilag 3) estimeres gevinsten i PFS-rate for cabozantinib at være 26,3 % og 17,8 %. I CABOSUN-studiet var PFS-raten ved 12 og 24 måneder på hhv. 43,1 % og 21,5 % for cabozantinib og 21,1 % og 4,3 % for sunitinib.

Gevinsten i PFS-raten for cabozantinib er således hhv. 22,0 % og 17,2 % sammenlignet med sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % absolut forbedring overstiges dermed for cabozantinib sammenlignet med både pazopanib og sunitinib.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Mediane progressionsfri overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Cabozantinib vs. pazopanib ^a	Cabozantinib vs. sunitinib ^b
Absolutte forskelle Median PFS	3 måneder		5,74 mdr. [1,77; 12,37]	3,3 mdr. [NA; NA]
Relative forskelle Median PFS	Stor merværdi	≤ 0,75	HR: 0,48 [0,30; 0,75]	HR: 0,48 [0,31; 0,74]
	Vigtig merværdi	< 0,90		
	Lille merværdi	< 1,00		
	Ingen merværdi	≥ 1,00		
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet			Lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *24 måneders PFS-rate er estimeret ud fra Kaplan Meier kurve i CABOSUN [8]. NA: Not available. ^a Data fremgår af bilag 3; ^b CABOSUN-studiet [9].

Under antagelse af at den mediane PFS for pazopanib er 5,3 måneder (se bilag 3), estimeres den mediane PFS-gevinst for cabozantinib sammenlignet med pazopanib til 5,7 måneder. Den mediane PFS-gevinst ved cabozantinib er således 5,74 [1,77; 12,37] måneder sammenlignet med pazopanib og 3,3 [NA; NA] måneder sammenlignet med sunitinib. Hermed overstiges den mindste klinisk relevante forskel for median PFS på 3 måneder. Den relative effektforskel indikerer desuden, at cabozantinib har en stor klinisk merværdi vedrørende PFS, idet de øvre konfidensgrænser for HR er $\leq 0,75$ ved sammenligning med pazopanib eller sunitinib.

Samlet for effektmålet ”progressionsfri overlevelse” vurderer fagudvalget derfor, at behandling med cabozantinib har en **stor klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (lav evidenskvalitet) eller sunitinib (lav evidenskvalitet).

Livskvalitet (kritisk)

Der foreligger ikke data på livskvalitet, som i henhold til den præspecificerede protokol skulle indgå i vurderingen af den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med hhv. sunitinib og pazopanib. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere, hvorvidt der er en klinisk betydende effekt af cabozantinib på livskvalitet. På den baggrund vurderer fagudvalget, at den kliniske merværdi af cabozantinib er **ikke dokumenterbar** sammenlignet med henholdsvis pazopanib eller sunitinib.

Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4) (vigtig)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [14].

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger af grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Cabozantinib vs. pazopanib	Cabozantinib vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		NA	-2,2 % [NA; NA]
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75		
	Vigtig merværdi	< 0,90		
	Lille merværdi	< 1,00		
	Ingen merværdi	$\geq 1,00$	NA	RR: 0,96 [0,75; 1,24]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet			Meget lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *24 måneders PFS-rate er estimeret ud fra Kaplan Meier kurve i CABOSUN [8]. NA, Not Available.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger af grad 3-4 i CABOSUN-studiet var på 60,3 % [49,2;70,4] for cabozantinib og 62,5 % [50,9;72,8] for sunitinib. Den absolutte forskel i den direkte sammenligning på 2,2 % indikerer dermed ikke en klinisk merværdi på baggrund af den mindste klinisk relevante forskel på 10 % absolut forbedring for alvorlige bivirkninger af grad 3-4. Den relative effektforskel på 0,96 [0,5; 1,24]

indikerer heller ikke en merværdi ved cabozantinib sammenlignet med sunitinib. Fagudvalget vurderer derfor, at cabozantinib ikke har på vist en klinisk merværdi vedrørende alvorlige bivirkninger af grad 3-4 sammenlignet med sunitinib.

Det eksisterende datagrundlag tillader ikke en indirekte sammenlignende analyse for cabozantinib og pazopanib for dette vedrørende bivirkninger af grad 3-4. Fagudvalget bemærker dog, at der i COMPARZ-studiet ikke er forskel i forekomsten af grad 3 og 4 bivirkninger for pazopanib og sunitinib, hvor hhv. 74,4 % [70,6; 77,8] og 73,4 % [69,5; 76,9] af patienterne oplevede mindst én grad 3 eller 4 bivirkning [10]. I tabel 9 er de hyppigste ikkehæmatologiske bivirkninger af grad 3 og 4 angivet.

Tabel 9: Hyppigste ikkehæmatologiske bivirkninger af grad 3 og 4

Bivirkninger grad 3-4, n (%)	Cabozantinib (n=78) [8,9]	Pazopanib (n=554) [10]	Sunitinib (n=79) [8,9]
Træthed	5 (6,4 %)	59 (11 %)	11 (15,3 %)
Hypertension	22 (28,2 %)	82 (14,8 %)	16 (22,2 %)
Diarré	8 (10,3 %)	49 (9 %)	8 (11,1 %)
Kvalme	2 (2,6 %)	12 (2 %)	3 (4,2 %)
Vægttab	3 (3,8 %)	5 (1 %)	0 (0 %)
Nedsat appetit	4 (5,1 %)	8 (1 %)	0 (0 %)
Oral mucositis	4 (5,1 %)	3 (1 %)	4 (5,6 %)
Palmar-plantar erytrodysæstesi syndrom	6 (7,7 %)	32 (6 %)	3 (4,2 %)

Fagudvalget bemærker en højere forekomst af hypertension hos patienter behandlet med cabozantinib. Denne hypertension kan behandles med vanlige antihypertensive lægemidler. På baggrund af de hyppigste registrerede bivirkninger af grad 3 og 4 samt klinisk erfaring med brug af cabozantinib som 2. linjebehandling og pazopanib som 1. linjebehandling, vurderer fagudvalget samlet, at der ikke er klinisk betydende forskel i forekomsten af bivirkninger af grad 3-4 mellem cabozantinib og pazopanib. Fagudvalget vurderer derfor ikke, at der er en klinisk merværdi ved cabozantinib frem for pazopanib.

Samlet for effektmålet ”alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)” vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med henholdsvis pazopanib (meget lav evidenskvalitet) eller sunitinib (lav evidenskvalitet). Vurderingen baseres på det tilgængelige datagrundlag samt en klinisk faglig vurdering.

Objektiv responsrate (vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Cabozantinib vs. pazopanib	Cabozantinib vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		NA	11,3 %
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75		
	Vigtig merværdi	< 0,90		
	Lille merværdi	< 1,00		
	Ingen merværdi	≥ 1,00	NA	RR: 2,26 [0,98; 5,18]
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet			Kan ikke vurderes	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *24 måneders PFS-rate er estimeret ud fra Kaplan Meier kurve i CABOSUN [8,9]. NA, Not Available.

Det eksisterende datagrundlag tillader ikke en indirekte sammenlignende analyse for cabozantinib og pazopanib for dette effektmål. På den baggrund kan fagudvalget ikke vurdere den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med pazopanib.

ORR er i CABOSUN-studiet [8,9], 20,3 % [12,8; 30,5] for cabozantinib og 9,0 % [4,1; 17,7] for sunitinib. Den absolutte forskel er på 11,3 % forbedring ved cabozantinib frem for sunitinib, og overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel på 10 % absolut forbedring. Den absolutte effektforskel er 1,3%-point fra den mindste klinisk relevante forskel og der er ingen konfidensgrænser tilgængelige. Fagudvalget kan derfor ikke estimere usikkerheden på estimatet, og lægger derfor større vægt på det relative estimat på 2,26 [0,98; 5,18], der ikke der ikke påviser en klinisk merværdi ved cabozantinib sammenlignet med sunitinib.

Samlet for effektmålet "Objektiv responsrate" vurderer fagudvalget, at cabozantinib har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib (lav evidens kvalitet) og **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib.

Responsvarighed (vigtig)

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Responsvarighed (DOR)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater	
			Cabozantinib vs. pazopanib	Cabozantinib vs. sunitinib
Absolutte forskelle	2 måneder		NA	NA
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75		
	Vigtig merværdi	≤ 0,90		HR: 0,21 [0,05; 0,90]
	Lille merværdi	< 1,00		
	Ingen merværdi	≥ 1,00		
	Negativ merværdi			
Evidensens kvalitet			Kan ikke vurderes	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *24 måneders PFS-rate er estimeret ud fra Kaplan Meier kurve i CABOSUN [8,9]. NA, Not Available.

Det eksisterende datagrundlag tillader ikke en indirekte sammenligning af cabozantinib og pazopanib for dette effektmål. På den baggrund kan fagudvalget ikke vurdere den kliniske merværdi af cabozantinib sammenlignet med pazopanib

DOR for cabozantinib blev i CABOSUN ikke nået (NR [8,5; NE]), og for sunitinib var DOR 8,1 måneder [6,0; NE]. Fagudvalget kan derfor ikke vurdere den kliniske merværdi for de absolutte effektforskelle mellem cabozantinib og sunitinib. Den relative effektforskel på 0,21 [0,05; 0,90] indikerer, at cabozantinib i sammenligningen med sunitinib har en vigtig klinisk merværdi vedrørende DOR, idet den øvre konfidensgrænse for HR er 0,90.

Samlet for effektmålet "Responsvarighed" vurderer fagudvalget, at cabozantinib har en **vigtig klinisk merværdi** vedrørende DOR sammenlignet med sunitinib (lav evidens kvalitet) og en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib.

6.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for patienter med mRCC er samlet set vurderet som værende **meget lav** for sammenligningen mellem cabozantinib og pazopanib og **lav** for sammenligningen mellem cabozantinib og sunitinib. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 4.

Evidensens kvalitet for cabozantinib sammenlignet med sunitinib er vurderet på baggrund af CABOSUN-studiet. Evidensens kvalitet for cabozantinib sammenlignet med pazopanib er afledt af evidensvurderingerne af CABOSUN og COMPARZ-studiet. Den indirekte evidens kvalitet er dermed afledt af kvaliteten på den direkte evidens.

For sammenligningen mellem cabozantinib og sunitinib (CABOSUN) er evidensniveauet nedgraderet et niveau på grund af unøjagtigheder ved konfidensintervallerne (gælder effektmålene samlet overlevelse og

alvorlige bivirkninger af grad 3-4). Der er nedgraderet yderligere et niveau for inkonsistens, idet alle analyser er baseret på data fra ét studie. Evidensens kvalitet ender dermed som værende **lav**.

For sammenligningen mellem pazopanib og sunitinib (COMPARZ) er der nedgraderet et niveau for unøjagtigheder ved konfidensintervallerne (gælder effektmålene samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og alvorlige bivirkninger af grad 3-4). Der er nedgraderet yderligere et niveau for inkonsistens, idet alle analyser er baseret på data fra et studie. Evidensens kvalitet ender dermed som værende **lav**.

For den afledte sammenligning mellem cabozantinib og pazopanib udledes evidensens kvalitet på baggrund af det lavest vurderede evidensniveau fra vurderingen af COMPARZ og CABOSUN (**lav evidenskvalitet**). Dog vurderer fagudvalget, at evidensens kvalitet for den indirekte sammenligning af cabozantinib og pazopanib bør nedgraderes yderligere et niveau for alle effektmål på grund af den indirekte analyse og diskrepansen mellem COMPARZ-studiets patientpopulation (patienter i god, intermediær og dårlig prognosegruppe) og den patientpopulation, som cabozantinib er indiceret til (patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe) (jf. gennemgangen af studierne i afsnit 5.1.1). Evidensens kvalitet for sammenligningen af cabozantinib og pazopanib vurderes dermed som værende **meget lav**.

6.1.4 Konklusion for den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling

Af tabel 12 fremgår fagudvalgets vurdering af den kliniske merværdi for de seks effektmål, som ligger til grund for den samlede vurdering af cabozantinib.

Tabel 12. Klinisk merværdi for alle effektmål

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi ved cabozantinib sammenlignet med:	
		pazopanib	sunitinib
Samlet overlevelse	Kritisk	Ingen	Ingen
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Stor	Stor
Livskvalitet	Kritisk	Ikke dokumenterbar	Ikke dokumenterbar
Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)	Vigtig	Ingen	Ingen
Objektiv responsrate	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Ingen
Responsvarighed	Vigtig	Ikke dokumenterbar	Vigtig
Samlet vurdering		Lille	Lille

I den samlede vurdering af den kliniske merværdi lægger fagudvalget vægt på, at cabozantinib giver en stor merværdi for det kritiske effektmål "progressionsfri overlevelse" sammenlignet med begge komparatorer. Fagudvalget vurderer PFS som et solidt mål for den direkte effekt af cabozantinibs evne til at bremse sygdommens udvikling. I sammenligningen af cabozantinib og sunitinib har DOR en vigtig klinisk merværdi. De øvrige kritiske og vigtige effektmål vurderes at have ingen klinisk eller en ikke dokumenterbar merværdi, hvorfor fagudvalget vurderer, at den samlede merværdi for behandling med cabozantinib sammenlignet med pazopanib eller sunitinib er lille. Konklusionen baseres på en stor merværdi for det kritiske effektmål PFS samt ud fra det nuværende datagrundlag og erfaring fra brug i klinikken.

Fagudvalgets samlede konklusion er derfor, at behandling med cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) eller sunitinib (lav evidenskvalitet).

7 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke fundet det nødvendigt at inddrage andre overvejelser i vurderingen af klinisk merværdi af cabozantinib som 1. linjebehandling af mRCC.

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling, giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med pazopanib (**meget lav evidenskvalitet**) eller sunitinib (**lav evidenskvalitet**).

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en lille klinisk merværdi sammenlignet med pazopanib (meget lav evidenskvalitet) eller sunitinib (lav evidenskvalitet).

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra januar 2017 [5]. Såfremt cabozantinib anbefales som mulig standardbehandling, vurderer fagudvalget, at cabozantinib kan anvendes som mulig 1. linjebehandling under hensyntagen til den godkendte population og indikation. Fagudvalget finder det nødvendigt at opdatere den fælles regionale behandlingsvejledning, idet der i 2018 skal behandles yderligere 2 nye lægemidler til samme indikation.

11 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB et al. Kræftstatistik : Nøgletal og figurer Danmark – Nyre Ordforklaringer til Kræftstatistik Incidens. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Version 8.0. Tilgængelig fra: www.ancr.nu
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/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. DaRenCa. Årsrapport. 2017.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–68.
6. EMA - European Medicines Agency. Cabometyx produktresumé. 2017;1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naïve Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2018;13(2):205–16.
8. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018. 94:115–25.
9. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591–7.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013;369(8):722–31.
11. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1769–70.
12. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061–8.
13. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer.* 2016; 65:102–8.
14. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). NIH Publ 2010; Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af
Frede Donskov, formand <i>Overlæge, lektor, dr.med.</i>	LVS, DSKO og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Andreas Carus <i>Overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen <i>Ledende overlæge, lektor, ph.d.</i>	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Lars Lund <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ljubica Vukelic Andersen <i>Reservelæge, lektor, ph.d.</i>	DSKF
Lennart Jönsson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ib Henneberg <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe</i> Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig), Pernille Skaarup Arrevad (projektdeltager), Lauge Neimann Rasmussen (projektdeltager), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Bilag 2: Baseline karakteristika for VEG105192

I tabellen nedenfor fremgår baseline karakteristika for VEG105192, som af ansøger er anvendt til at estimere effekten af pazopanib i den indsendte metaanalyse.

VEG105192

Baselinekarakteristika (Total population)		
	<i>Pazopanib (n=290)</i>	<i>Placebo (n=145)</i>
<i>Median alder, år (range)</i>	<i>59 (28-85)</i>	<i>60 (25-81)</i>
<i>Mænd, n (%)</i>	<i>198 (68)</i>	<i>109 (75)</i>
<i>Hyppigste metastaser, n (%)</i>		
- <i>Lunge</i>	<i>214 (74)</i>	<i>106 (73)</i>
- <i>Lymfeknuder</i>	<i>157 (54)</i>	<i>86 (59)</i>
- <i>Knogle</i>	<i>81 (28)</i>	<i>38 (26)</i>
- <i>Lever</i>	<i>75 (26)</i>	<i>32 (22)</i>
- <i>Nyre</i>	<i>66 (23)</i>	<i>36 (25)</i>
<i>Tidligere nefrektomi, n (%)</i>	<i>258 (89)</i>	<i>127 (88)</i>
<i>ECOG performance status</i>		
- <i>0</i>	<i>123 (42)</i>	<i>60 (41)</i>
- <i>1</i>	<i>167 (58)</i>	<i>85 (59)</i>
<i>MSKCC prognosegruppe, n (%)</i>		
<i>God</i>	<i>113 (39)</i>	<i>57 (39)</i>
<i>Intermediær</i>	<i>159 (55)</i>	<i>77 (53)</i>
<i>Dårlig</i>	<i>9 (3)</i>	<i>5 (3)</i>
<i>Ukendt</i>	<i>9 (3)</i>	<i>6 (4)</i>
<i>Tidligere systemisk behandling</i>		
- <i>Behandlingsnaive</i>	<i>155 (53)</i>	<i>78 (54)</i>
- <i>Cytikonbehandlede</i>	<i>135 (47)</i>	<i>67 (46)</i>

14 Bilag 3: Estimerer for effekt af cabozantinib versus pazopanib

Nedenstående estimerer er indsendt af ansøger og valideret ved Medicinrådets sekretariat. Data angiver de antagne hændelsesrater (assumed controlgroup rates, ACR) for komparatoren (pazopanib), som er anvendt til at estimere effekten af cabozantinib overfor pazopanib.


Median OS						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR (assumed controlgroup rate)	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,80	0,50-1,28	21,2	5,300	-4,64	21,20
Pazopanib						
12-month OS rate						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,80	0,50-1,28	68,9%	5,3%	-3,0%	17,8%
Pazopanib						
24-month OS rate						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,80	0,50-1,28	44,8%	7,8%	-4,0%	20,1%
Pazopanib						
Median PFS						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,48	0,30-0,75	5,3	5,742	1,77	12,37
Pazopanib						
12-month PFS rate						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,48	0,30-0,75	21,1%	26,3%	10,4%	40,7%
Pazopanib						
24-month PFS rate						
Group	Relative difference (HR)	HR 95% CI	ACR	Absolute difference	95% CI (LL)	95% CI (UL)
Cabozantinib	0,48	0,30-0,75	4,3%	17,8%	9,6%	41,8%
Pazopanib						








15 Bilag 4: GRADE-evidensprofiler

15.1 Cochrane Risk of Bias


Nedenfor fremgår vurderingen af risiko for bias for hhv. CABOSUN og COMPARZ-studierne, som er de primære randomiserede kontrollerede studier, der indgår i vurderingen af cabozantinib og der med i GRADE evidensprofilen. I den overordnede evidensvurdering indgår yderligere et placebokontrolleret studie samt en metaanalyse (jf. Afsnit 5):








CABOSUN [8,9]:

▣ Risk of bias table 

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk 	Randomly assigned at 1:1 allocation. Stratified by IMDC risk and metastasis.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk 	Patient centrally interactive assignment to intervention groups in permuted blocks of 4.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk 	Open-label study and non-blinded investigators and patients.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk 	Response data were evaluated by an independent review committee.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk 	Intention-to-treat analysis were performed
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk 	Intention-to-treat analysis are performed and data were reported for all prespecified primary (PFS) and secondary outcomes (ORR, OS, safety). Data for time-to-response and duration of response are not reported as prespecified in the study protocol.
Other bias	Low risk 	

COMPARZ [10]:

▣ Risk of bias table 

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk 	Randomly assigned at 1:1 allocation. Stratified by IMDC risk and metastasis.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk 	Patient centrally interactive assignment to intervention groups in permuted blocks of 4.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk 	Open-label study and non-blinded investigators and patients.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk 	Response data were evaluated by an independent review committee.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk 	Intention-to-treat analysis were performed
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk 	Intention-to-treat analysis are performed and data were reported for all prespecified primary (PFS) and secondary outcomes (ORR, OS, safety). Data for time-to-response and duration of response are not reported as prespecified in the study protocol.
Other bias	Low risk 	

15.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib

Question: Cabozantinib compared to sunitinib for mRCC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	cabozantinib	sunitinib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	37/79 (46.8 %)	41/78 (52.6 %)	HR 0.80 (0.53 to 1.21)	76 fewer per 1.000 (from 69 more to 199 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionfree survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	43/79 (54.4 %)	49/78 (62.8 %)	HR 0.48 (0.31 to 0.74)	250 fewer per 1.000 (from 109 fewer to 364 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
SAE's (Grade 3-4)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	cabozantinib	sunitinib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	47/78 (60.3 %)	45/72 (62.5 %)	RR 0.96 (0.75 to 1.21)	25 fewer per 1.000 (from 131 more to 156 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	16/79 (20.3 %)	7/78 (9.0 %)	RR 2.26 (0.98 to 5.18)	113 more per 1.000 (from 2 fewer to 375 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Duration of response												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	-/78	-/79	HR 0.21 (0.05 to 0.90)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	

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

Explanations

- a. Only one study available for evaluation.
- b. 95 % CI for the outcome indicates potential clinical benefit and no potential clinical benefit.
- c. 95 % CI for the outcome indicates a potential clinical benefit and also a potential negative effect.
- d. 95 % CI limits are very wide which increases the uncertainty of the estimate.

Question: Pazopanib compared to sunitinib for mRCC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pazopanib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	-/557	-/553	HR 0.91 (0.76 to 1.08)	-- per 1.000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Progressionfree survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	336/557 (60.3 %)	323/553 (58.4 %)	HR 1.05 (0.90 to 1.22)	18 more per 1.000 (from 38 fewer to 73 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of life												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	377	408	-	mean change from baseline 1.41 higher (0 to 0)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
SAE's (grade 3-4)												

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pazopanib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95 % CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^d	none	412/554 (74.4 %)	402/548 (73.4 %)	RR 1.01 (0.94 to 1.09)	7 more per 1.000 (from 44 fewer to 66 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response rate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	171/557 (30.7 %)	137/553 (24.8 %)	RR 1.24 (1.02 to 1.50)	59 more per 1.000 (from 5 more to 124 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Duration of response - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Explanations

- a. Only one study available for evaluation.
- b. 95 % CI for the outcome indicates potential clinical benefit and no potential clinical benefit.
- c. No 95 % CI's reported. It is not possible to determine the uncertainty of the estimate.
- d. 95 % CI for the outcome indicates a potential clinical benefit and also a potential negative effect.

Question: Cabozantinib compared to pazopanib for mRCC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	pazopanib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	-	-	HR 0.80 (0.50 to 1.28)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progressionfree survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^c	none	-	-	HR 0.48 (0.30 to 0.75)	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
SAE's (grade 3-4)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	serious ^e	none	-	-	Narrative assessment	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Objective response rate												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Duration of response - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

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

Explanations

- a. Only one study available for evaluation.
- b. Cabozantinib is compared with pazopanib through an indirect comparison of differences between the study populations, cf. the distribution of patients across IMDC prognostic groups in COMPARZ and CABOSUN.
- c. 95 % CI for the outcome indicates potential clinical benefit and no potential clinical benefit.
- d. No 95 % CI's reported. It is not possible to determine the uncertainty of the estimate.
- e. 95 % CI for the outcome indicates a potential clinical benefit and also a potential negative effect.

Final application to the Danish Medicines Council for:

CABOMETYX® (cabozantinib)

- For treatment of advanced RCC in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk per IMDC criteria

The application is submitted by Institut Produits Synthèse
(IPSEN) AB

7 May 2018

Table of Contents

1	Basic information.....	3
1.1	Contact information	3
1.2	Overview of the pharmaceutical	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	6
	Databases and search strategy.....	6
4.1	Relevant studies	6
4.2	Main characteristics of included studies	7
4.2.1	CABOSUN	7
4.2.2	COMPARZ.....	14
5	Clinical questions	17
5.1	Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?	17
5.1.1	Presentation of relevant studies	17
5.1.2	Results per study	18
5.1.3	Results per PICO	29
5.1.4	Results per study: overview.....	32
5.1.5	Results per PICO (clinical question): overview	38
6	References	40
7	Appendices	43
7.1	Appendix 1: Search strategy.....	43
7.1.1	Complete search strategies for databases	43
7.1.2	Search strategy for PubMed	43
7.1.3	Search strategy for Cochrane	44
7.1.4	Inclusion and exclusion criteria	45
7.1.5	References excluded after full-text screening.....	45
7.1.6	PRISMA flow diagram	47
7.2	Appendix 2: Main characteristics of VEG105192 study.....	48

1 Basic information

1.1 Contact information

Name	Anna Jonasson
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Price and reimbursement, Nordic
Phone	+46 70-671 10 10
E-mail	anna.jonasson@ipsen.com
Name	Helle Klemen
Title	Key Account Manager, Denmark
Area of responsibility	Market Access Denmark
Phone	+45 24 66 36 14
E-mail	helle.klemen@ipsen.com

1.2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	CABOMETYX
Generic name	Cabozantinib
Marketing authorization holder in Denmark	Ipsen Pharma
ATC code	L01XE26
Pharmaco-therapeutic group	Other antineoplastic agents, protein kinase inhibitors
Active substance(s)	Cabozantinib s-malate
Pharmaceutical form(s)	Film-coated tablet
Mechanism of action	Cabozantinib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) implicated in tumour growth and angiogenesis, pathologic bone remodelling, and metastatic progression of cancer. Cabozantinib was evaluated in non-clinical studies for its inhibitory activity against a variety of kinases and was identified as an inhibitor of hepatocyte growth factor receptor protein (MET) and vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors. In addition, cabozantinib inhibits other tyrosine kinases including the GAS6 receptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, the stem cell factor receptor (KIT), TRKB, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), and TIE-2.
Dosage regimen	The recommended dose is 60 mg once daily. Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity occurs.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	CABOMETYX is indicated for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in treatment-naïve adults with intermediate or poor risk per IMDC criteria.
Other approved therapeutic indications	Cabometyx is indicated in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes

Combination therapy and/or co-medication	None
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	HDPE bottle, 30 tablets, 20 mg, 40 mg and 60 mg
Orphan drug designation	No

HDPE: High-density polyethylene. IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

2 Abbreviations

aRCC	Advanced renal cell carcinoma
AE	Adverse event
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DoR	Duration of response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
HR	Hazard ratio
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IRC	Independent radiology committee
ITT	Intention-to-treat
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PR	Partial response
PFS	Progression-free survival
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
Q-TWiST	Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity
QoL	Quality of life
RCC	Renal cell carcinoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAE	Serious adverse event
VEGF	Vascular endothelial growth factor

3 Summary

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common subtype of kidney cancer and constitutes around 85 % percent of all kidney cancer cases in Denmark. [1]

RCC originates in the lining of the proximal convoluted tubule, and the tumour tissue has a high concentration of blood vessels resulting from an increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF). [2] As a natural consequence hereof, standard of care for patients with RCC is systemic treatment with VEGF tyrosine kinase inhibitors. The choice of systemic treatment is guided by subgrouping patients on basis of six risk factors using the prognostic stratification tool International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). IMDC is consistently used for treatment allocation in Denmark and allocates each patient to one of three prognosis groups: favorable, intermediate, or poor. [3]

In Denmark, first-line standard treatment recommended by RADS for metastatic RCC (mRCC) patients in all risk groups is the VEGF tyrosine kinase inhibitor pazopanib, and sunitinib, another VEGF tyrosine kinase inhibitor, should be considered as second choice [4].

CABOMETYX® (cabozantinib) is currently pending European regulatory approval to become a first-line treatment of treatment-naïve, adult mRCC patients in the intermediate or poor risk prognosis group, as per IMDC criteria. Cabozantinib is already approved following prior VEGF-targeted therapy. Unlike other VEGF inhibitors, cabozantinib inhibits not only the VEGF receptor but also hepatocyte growth factor receptor (MET), anexelekto (AXL), and several other important mediators of tumor angiogenesis, metastasis and tumour cell survival [5,6].

Following the superior efficacy observed in the second-line setting and to address the unmet medical need for RCC patients with intermediate or poor risk, the CABOSUN trial was initiated to compare the efficacy and safety of cabozantinib versus sunitinib in first-line RCC treatment [7]. The CABOSUN trial is currently the only trial involving a head-to-head comparison of a standard VEGF inhibitor and cabozantinib in mRCC patients who have not received prior systemic treatment.

Results from the CABOSUN trial demonstrated a significant advantageous effect of cabozantinib on the primary endpoint progression-free survival (PFS), reducing the risk of experiencing disease progression or death with more than 50 % and improving the 12-month and 24-month progression-free survival rates by approximately 22 % and 17 %, respectively [8]. The marked improvement in 24-month progression-free survival is particularly important, since few patients are expected to have a PFS period of more than 12 months with existing treatment [3]. Important improvements in overall survival (OS) were also observed with cabozantinib [8].

Quality of life (QoL) data is currently not available for first-line cabozantinib treatment in mRCC patients. However, results from a post hoc analysis of quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity (Q-TWiST) in the CABOSUN trial support that cabozantinib treatment is associated with QoL improvements, primarily due to longer time without symptoms of disease or grade 3/4 toxicities. The overall safety profile of cabozantinib was shown to be at least comparable to the one of sunitinib [7].

Since first-line cabozantinib in mRCC remains to be compared to pazopanib in a head-to-head trial, the efficacy and safety of these two drugs were compared through an indirect treatment comparison. This was done using results from a meta-analysis published by Schmidt *et al.* [9] in which PFS and OS hazard ratios (HRs) were synthesized with the purpose of comparing first-line cabozantinib to a variety of other standard of care comparators. Based on results from the indirect treatment comparison, the advantageous effects of cabozantinib on PFS and OS are pronounced whether the comparator is pazopanib or sunitinib.

4 Literature search

Databases and search strategy

The literature search was conducted in accordance with the protocol from the Danish Medicines Council (hereafter referred to as The Council). MEDLINE (via PubMed) and Cochrane Central databases were searched for relevant literature. Furthermore, European Public Assessment Reports (EPARs) for sunitinib and pazopanib and the preliminary EPAR for cabozantinib were consulted [10–12].

The following describes the search strategy in PubMed and Cochrane Central, which has been consulted with Bettina Skov Christensen (information specialist in The Council).

The electronic search was performed in PubMed and Cochrane Central on **April 20th, 2018**. The literature search included terms representative for the therapeutic area (see the complete search strategy in appendix 1, paragraph 7.1.1).

The literature search in PubMed and Cochrane resulted in 573 hits. Two investigators independently screened citations for inclusion by title or abstract and full text if necessary based on the inclusion and exclusion criteria shown in appendix 1, paragraph 7.1.4. 8 citations were selected for full text reading. A list of excluded articles and the reason for not including each citation based on the full text reading is provided in appendix 1, paragraph 7.1.5. The full literature search and selection is illustrated in the PRISMA flow diagram in appendix 1, paragraph 7.1.6.

Based on the full text reading, the 4 publications listed in Table 1 met the criteria for inclusion:

- The main publication reporting results from the CABOSUN trial and a newer publication reporting independently reviewed and updated results.
- The main publication reporting results from the COMPARZ trial and a newer publication reporting updated results.

4.1 Relevant studies

Table 1: Relevant studies included in the assessment.

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. Choueiri <i>et al.</i> Journal of Clinical Oncology. 2017. [7]	CABOSUN	NCT01835158	Start: July 8, 2013 Expected completion date: N/A
Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Choueiri <i>et al.</i> European Journal of Cancer. 2018. [8]	CABOSUN	NCT01835158	Start: July 8, 2013 Expected completion date: N/A

Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. Motzer <i>et al.</i> New England Journal of Medicine. 2013. [13]	COMPARZ	NCT00720941	Start: August 14, 2008 Expected completion date: June 30, 2018
Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. Motzer <i>et al.</i> New England Journal of Medicine. 2014. [14]	COMPARZ	NCT00720941	Start: August 14, 2008 Expected completion date: June 30, 2018

In addition to the studies included in Table 1, characteristics and results (only absolute values) of the VEG105192 study comparing pazopanib and placebo are presented [15]. The rationale underlying this is that the meta-analysis published by Schmidt *et al.* [9] on basis of which cabozantinib is compared indirectly to pazopanib in this assessment included results from the VEG105192 study. This was necessary because placebo provided a link between pazopanib and sorafenib (another comparator included in the meta-analysis). Main characteristics of the VEG105192 study are presented in aAppendix 2: Main characteristics of VEG105192. Main characteristics of the CABOSUN and COMPARZ studies are presented in paragraph 4.2.1 and 4.2.2, respectively.

4.2 Main characteristics of included studies

4.2.1 CABOSUN

Table 2: Main characteristics of the CABOSUN trial.

Trial name	CABOSUN
NCT number	NCT01835158
Objective [12]	<p>The primary objective was to determine if subjects with renal cancer treated with cabozantinib had improved progression-free survival (PFS) compared with subjects treated with sunitinib. The secondary objectives were:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ To determine whether the response rate of subjects with renal cancer treated with cabozantinib was higher when compared with subjects treated with sunitinib. ▪ To determine whether subjects with renal cancer treated with cabozantinib had improved overall survival (OS) when compared with subjects treated with sunitinib.
Publications – title, author, journal, year	<p>Chouieri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 Feb 20;35(6):591-597.</p> <p>Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. <i>Eur J Cancer.</i> 2018 May;94:115-125. Epub 2018 Mar 20.</p>
Study type and design [7,8]	<p>Open-label, randomized, active-comparator phase 2 study of cabozantinib versus sunitinib. Subject enrolment and randomization was facilitated using the web-based Oncology Patient Enrolment Network (OPEN) registration system. Enrolled subjects were randomized 1:1, and randomization was stratified according to presence of bone metastases (yes vs. no) and IMDC risk category (intermediate [1-2 risk factors] vs. poor [3 or more risk factors]) using the dynamic allocation method. Crossover between study arms was not prescribed in the study. Patients and investigators were not blinded to</p>

	<i>treatment. The central independent radiology committee (IRC) was blinded to treatment assignment.</i>
Follow-up time [8]	<i>Median follow-up time for OS was 35.4 months (interquartile range (IQR) 31.4-40.4).</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) [16]	<p style="text-align: center;"><i>Inclusion criteria</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>≥ 18 years of age</i> • <i>Renal cell carcinoma with some component of clear cell histology; histologic documentation of metastatic disease is not required.</i> • <i>Locally advanced (defined as disease not amenable to curative surgery or radiation therapy) or metastatic RCC (equivalent to stage IV RCC, according to American Joint Committee on Cancer [AJCC] staging).</i> • <i>Intermediate (1-2 risk factors) or poor (≥ 3 risk factors) risk, per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Database Consortium (Heng) criteria. Patients therefore had to have one or more of the following six factors:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Time from diagnosis of RCC to systemic treatment (i.e. initiation of A031203 protocol treatment) < 1 year</i> 2. <i>Hemoglobin < the lower limit of normal (LLN)</i> 3. <i>Corrected calcium > the upper limit of normal (ULN)</i> 4. <i>Karnofsky performance status < 80%</i> 5. <i>Neutrophil count > ULN</i> 6. <i>Platelet count > ULN</i> • <i>Measurable disease by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) criteria, i.e. lesions that could be accurately measured in at least one dimension (longest diameter to be recorded) as ≥ 2 cm with conventional techniques or as ≥ 1 cm with spiral computed tomography (CT) scan.</i> • <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) of 0-2</i> • <i>Radiation</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>to the brain, thoracic cavity, abdomen, or pelvis had to be completed at least 90 days before registration</i> ○ <i>to bone had to be completed at least 14 days before registration</i> ○ <i>to other sites had to be completed at least 28 days before registration</i> <i>In all cases, there had to be complete recovery and no ongoing complications from prior radiation therapy.</i> • <i>Ejection fraction on echocardiogram (Echo) or multi gated acquisition scan (MUGA) > 50%.</i> • <i>Archival tissue must be available for submission, though it is optional for patients to choose to participate in the correlative sub studies.</i> • <i>Laboratory values:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,500/uL</i> ○ <i>Platelet count ≥ 100,000/uL</i> ○ <i>Hemoglobin ≥ 9 g/dL; patients may not have had a transfusion within 7 days prior to screening assessment</i> ○ <i>Total bilirubin ≤ 1.5 x upper limits of normal</i> ○ <i>Aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 x ULN</i> ○ <i>Albumin ≥ 2.8 g/dL</i> ○ <i>Serum creatinine ≤ 1.5 x ULN, OR calculated creatinine clearance ≥ 30 mL/minute (modified Cockcroft and Gault formula)</i> ○ <i>Urine protein to creatinine (UPC) ratio < 1.0; if UPC ≥ 1, then a 24-hour urine protein must be assessed; eligible patients must have a 24-hour urine protein value < 1 g</i>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Total serum calcium < 12 mg/dL</i> ○ <i>International normalized ratio (INR) ≤ 1.2 x ULN; subjects receiving anticoagulant therapy are eligible if their INR is stable and within the recommended range for the desired level of anticoagulation</i> ○ <i>TSH within normal limits (WNL); TSH only required for patients on thyroid supplementation</i>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria) [16]</p>	<p style="text-align: center;">Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● <i>Prior systemic treatment for RCC (supportive therapies such as bisphosphonates or denosumab were permitted).</i> ● <i>Radiographic evidence of cavitating pulmonary lesion(s)</i> ● <i>Tumor invading the inferior vena cava (IVC) or superior vena cava (SVC) blood vessels</i> ● <i>Evidence of tumor invading the gastrointestinal (GI) tract (esophagus, stomach, small or large bowel, rectum or anus), or any evidence of endotracheal or endobronchial tumor within 28 days prior to registration</i> ● <i>Chronic concomitant treatment of strong cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4 (CYP3A4) inducers or inhibitors; patients may not have received a strong CYP3A4 inducer within 12 days prior to registration nor a strong CYP3A4 inhibitor within 7 days prior to registration</i> ● <i>Active brain metastases; patients with treated, stable brain metastases for at least three months were eligible as long as they met the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Treated brain metastases are defined as having no ongoing requirement for steroids and no evidence of progression or hemorrhage after treatment for at least 3 months, as ascertained by clinical examination and brain imaging (magnetic resonance imaging [MRI] or CT); (stable dose of anticonvulsants are allowed); treatment for brain metastases may include whole brain radiotherapy (WBRT), radiosurgery (RS; Gamma Knife, linear accelerator [LINAC], or equivalent) or a combination as deemed appropriate by the treating physician. Patients with central nervous system (CNS) metastases treated by neurosurgical resection or brain biopsy performed within 3 months prior to registration are not eligible.</i> ● <i>Serious non-healing wound, ulcer, or bone fracture requiring intervention within 28 days prior to registration.</i> ● <i>Arterial thrombotic events within 6 months prior to registration, including transient ischemic attack (TIA), cerebrovascular accident (CVA), peripheral arterial thrombus, unstable angina or angina requiring surgical or medical intervention in the 6 months prior to registration, or myocardial infarction (MI); patients with clinically significant peripheral artery disease (i.e., claudication on less than one block), significant vascular disease (i.e., aortic aneurysm, history of aortic dissection), or any other arterial thrombotic event are ineligible.</i> ● <i>Inadequately controlled hypertension (defined as a blood pressure of ≥ 150 mmHg systolic and/or ≥ 90 mmHg diastolic), or any prior history of hypertensive crisis or hypertensive encephalopathy</i> ● <i>New York Heart Association (NYHA) class ≥ 2 congestive heart failure</i> ● <i>Corrected QT interval calculated by the Fridericia formula (QTcF) > 500 ms within 28 days before randomization. If initial QTcF was found to be > 500 ms, two additional electrocardiograms (EKGs) separated by at least 3 minutes had to be performed. If the average of these three consecutive results for QTcF was ≤ 500 ms, the subject met eligibility in this regard.</i> ● <i>History of congenital QT syndrome or organ transplant</i> ● <i>Any of the following within 6 months prior to registration:</i>

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pulmonary embolism or untreated deep venous thrombosis (DVT). Patients with recent DVT who had been treated with therapeutic anticoagulation with low molecular weight heparin for at least 6 weeks were eligible. Patients receiving therapeutic warfarin (> 2 mg/day) were not eligible, but patients on warfarin could be switched to low molecular weight heparin at the discretion of the treating physician. ○ Abdominal fistula, gastrointestinal perforation, intra-abdominal abscess, bowel obstruction, or gastric outlet obstruction. Complete healing/resolution prior to registration was required in all cases. ○ Unstable cardiac arrhythmia ○ Evidence of clinically-significant gastrointestinal bleeding ● Any of the following within 3 months before registration: <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidence of hemoptysis of ≥ 0.5 teaspoon (2.5 mL) of red blood or any other signs indicative of pulmonary hemorrhage ○ Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube placement ● Any of the following within 28 days before registration: <ul style="list-style-type: none"> ○ Active peptic ulcer disease ○ Inflammatory bowel disease (including ulcerative colitis and Crohn's disease), diverticulitis, cholecystitis, symptomatic cholangitis or appendicitis ○ Malabsorption syndrome ○ Active infection requiring systemic treatment ● Major surgical procedure or significant traumatic injury within 6 weeks prior to study registration (randomization). Full recovery from any such procedure was required. Subjects who had had a nephrectomy could be enrolled 4 weeks after surgery providing that there were no wound-healing complications. ● Uncompensated hypothyroidism. Patients with hypothyroidism on therapy were required to have thyroid stimulating hormone (TSH) within normal limits. ● Radiologic or clinical evidence of pancreatitis ● Pregnant or nursing; women of child bearing potential must have had a negative serum or urine pregnancy test within 16 days prior to registration; women of child-bearing potential include: <ul style="list-style-type: none"> ○ Any female who has experienced menarche and who has not undergone surgical sterilization (hysterectomy, bilateral tubal ligation or bilateral oophorectomy) or is not postmenopausal (defined as amenorrhea ≥ 12 consecutive months) ○ Women on hormone replacement therapy (HRT) with documented serum follicle stimulating hormone (FSH) level > 35m IU/mL ○ Women who are using oral, implanted or injectable contraceptive hormones or mechanical products such as an intrauterine device or barrier methods (diaphragm, condoms, spermicides) to prevent pregnancy or practicing abstinence or where partner is sterile (e.g., vasectomy)
Intervention [12]	<ul style="list-style-type: none"> ● Cabozantinib 60 mg, orally as tablets, once daily; N=79 ● Sunitinib 50 mg, orally as capsules, once daily for 4 weeks followed by a 2-week break; N=78. <p>One cycle was defined as 6 weeks in duration for each treatment arm. Subjects who had a complete response (CR), partial response (PR), or stable disease (SD) continued treatment at the highest tolerable dose until the appearance of disease progression or unacceptable toxicity. Re-escalation after dose reductions were not allowed (dose reductions were allowed only to prespecified levels). Subjects who had disease progression were to receive a minimum of 2 cycles of therapy, but any subject with rapid disease progression was removed from treatment.</p>

	Baseline Characteristics (total population)		
	<i>Characteristic</i>	<i>Cabozantinib (N=79)</i>	<i>Sunitinib (N=78)</i>
Baseline characteristics [7,12,17]	<i>Median age, years (range)</i>	63.0 (40-82)	64.0 (31-87)
	<i>Gender, n (%)</i>		
	<i>Male</i>	66 (84)	57 (73)
	<i>Female</i>	16 (17)	21 (27)
	<i>Race¹, n (%)</i>		
	<i>White</i>	70 (89)	75 (96)
	<i>Black or African American</i>	3 (4)	2 (3)
	<i>Asian</i>	1 (1)	0
	<i>Other categories²</i>	5 (6)	1 (1)
	<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
	<i>0 (normal activity)</i>	36 (46)	36 (46)
	<i>1 (symptoms, but ambulatory)</i>	33 (42)	32 (41)
	<i>2 (in bed < 50 % of time, ambulatory and capable of self-care but not work activities)</i>	10 (13)	10 (13)
	<i>IMDC risk category, n (%)</i>		
	<i>Intermediate</i>	64 (81)	63 (81)
	<i>Poor</i>	15 (19)	15 (19)
	<i>Bone metastases, n (%)</i>		
<i>Yes</i>	29 (37)	28 (36)	
<i>No</i>	50 (63)	50 (64)	
<i>Median time to randomization since initial diagnosis of the primary tumor, years (range)</i>	0.241 (0.02-10.70)	0.268 (0.01-14.77)	
<i>Prior nephrectomy, n (%)</i>	57 (72)	60 (77)	
<i>Prior radiation therapy, n (%)</i>	14 (18)	19 (24)	
<i>MET immunohistochemistry status, n (%)³</i>			
<i>Positive</i>	32 (41)	30 (39)	
<i>Negative</i>	39 (49)	30 (39)	
<i>Missing</i>	8 (10)	18 (23)	
<i>Sum of diameters of lesions per RECIST per investigator (cm)</i>	7.215 (1.00-28.70)	8.100 (1.60-104.00)	
<i>Number of metastatic sites per investigator, n (%)</i>			
<i>1</i>	17 (22)	26 (33)	
<i>2</i>	37 (47)	20 (26)	
<i>≥3</i>	25 (32)	32 (41)	

¹ Subjects with multiple races are counted in more than one category. One subject in the cabozantinib arm recorded multiple race categories (Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander).

² "Other" comprises the American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Not Reported, and Unknown (patient unsure) categories.

³ MET status information was determined from an optional substudy. Positive status is based on cutoff of ≥ 50% of tumour cells stained 2+ or 3+ (moderate or higher intensity) by immunohistochemistry, negative status is < 50% of tumour cells stained 2+ or 3+ (includes samples with no staining). Subjects who declined to participate in the substudy are summarized as missing.

<i>Metastatic sites per investigator, n (%)</i>		
<i>Nodal</i>	45 (57)	42 (54)
<i>Lung</i>	55 (70)	54 (69)
<i>Liver</i>	15 (19)	20 (26)
<i>Bone</i>	31 (39)	30 (38)
<i>CNS/brain</i>	3 (4)	2 (3)
Baseline Characteristics (subjects in IMDC intermediate risk category)		
<i>Characteristic</i>	<i>Cabozantinib (N=64)</i>	<i>Sunitinib (N=63)</i>
<i>Median age, years (range)</i>	63.0 (40-82)	64.0 (31-87)
<i>Gender, n (%)</i>		
<i>Male</i>	53 (83)	49 (78)
<i>Female</i>	11 (17)	14 (22)
<i>Race⁴, n (%)</i>		
<i>White</i>	57 (89)	60 (95)
<i>Black or African American</i>	3 (5)	2 (3)
<i>Asian</i>	1 (2)	1 (2)
<i>Other categories⁵</i>	6 (9)	1 (2)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
<i>0 (normal activity)</i>	33 (52)	32 (51)
<i>1 (symptoms, but ambulatory)</i>	24 (38)	22 (35)
<i>2 (in bed < 50 % of time, ambulatory and capable of self-care but not work activities)</i>	7 (11)	9 (14)
<i>Bone metastases, n (%)</i>		
<i>Yes</i>	22 (34)	20 (32)
<i>No</i>	42 (66)	43 (68)
<i>Median time to randomization since initial diagnosis of the primary tumor, years (range)</i>	<i>Not available for subgroup</i>	<i>Not available for subgroup</i>
<i>Prior nephrectomy, n (%)</i>	<i>Not available for subgroup</i>	<i>Not available for subgroup</i>
<i>Prior radiation therapy, n (%)</i>	<i>Not available for subgroup</i>	<i>Not available for subgroup</i>
<i>MET immunohistochemistry status, n (%)⁶</i>		
<i>Positive</i>	30 (47)	21 (33)
<i>Negative</i>	30 (47)	25 (40)
<i>Missing</i>	4 (6)	17 (27)
Baseline Characteristics (subjects in IMDC poor risk category)		
<i>Characteristic</i>	<i>Cabozantinib (N=79)</i>	<i>Sunitinib (N=78)</i>
<i>Median age, years (range)</i>	60.0 (51-73)	64.0 (43-82)

⁴ Subjects with multiple races are counted in more than one category. One subject in the cabozantinib arm recorded multiple race categories (Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander).

⁵ "Other" comprises the American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Not Reported, Unknown (patient unsure), and Other categories.

⁶ MET status information was determined from an optional substudy. Positive status is based on cutoff of $\geq 50\%$ of tumour cells stained 2+ or 3+ (moderate or higher intensity) by immunohistochemistry, negative status is $< 50\%$ of tumour cells stained 2+ or 3+ (includes samples with no staining). Subjects who declined to participate in the substudy are summarized as missing.

	<i>Gender, n (%)</i>		
	Male	13 (87)	8 (53)
	Female	2 (13)	7 (47)
	<i>Race⁷, n (%)</i>		
	White	13 (87)	15 (100)
	Asian	1 (7)	0
	Other categories ⁸	4 (27)	0
	<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
	0 (normal activity)	3 (20)	4 (27)
	1 (symptoms, but ambulatory)	9 (60)	10 (67)
	2 (in bed < 50 % of time, ambulatory and capable of self-care but not work activities)	3 (20)	1 (7)
	<i>Bone metastases, n (%)</i>		
	Yes	7 (47)	8 (53)
	No	8 (53)	7 (47)
	<i>Median time to randomization since initial diagnosis of the primary tumor, years (range)</i>	Not available for subgroup	Not available for subgroup
	<i>Prior nephrectomy, n (%)</i>	Not available for subgroup	Not available for subgroup
	<i>Prior radiation therapy, n (%)</i>	Not available for subgroup	Not available for subgroup
	<i>MET immunohistochemistry status, n (%)⁹</i>		
	Positive	2 (13)	9 (60)
	Negative	9 (60)	5 (33)
	Missing	4 (27)	1 (7)
Primary and secondary endpoints [7,12]	<p><i>The primary endpoint was duration of PFS, which was defined as the time from randomization to the earlier of the following events: disease progression as determined per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 or death due to any cause.</i></p> <p><i>Secondary endpoints were:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Objective response rate (ORR) • Duration of response (DoR) • Safety <p><i>The original assessments of PFS and ORR were determined by the investigator. A blinded, central review of radiographic images to determine PFS and ORRS was conducted retrospectively by an IRC.</i></p>		
Method of analysis [12]	<p><i>All efficacy analyses were performed using an intention-to-treat approach. Median duration of PFS, OS, and response was estimated using the Kaplan-Meier method, and the stratified and unstratified HRs were estimated using a Cox regression model. In addition, a stratified log-rank test was performed to compare the two treatment arms.</i></p>		

⁷ Subjects with multiple races are counted in more than one category. One subject in the cabozantinib arm recorded multiple race categories (Asian and Native Hawaiian or Other Pacific Islander).

⁸ "Other" comprises Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Not Reported, and Other categories.

⁹ MET status information was determined from an optional substudy. Positive status is based on cutoff of $\geq 50\%$ of tumour cells stained 2+ or 3+ (moderate or higher intensity) by immunohistochemistry, negative status is $< 50\%$ of tumour cells stained 2+ or 3+ (includes samples with no staining). Subjects who declined to participate in the substudy are summarized as missing.

	<p>ORRs in the two treatment arms were compared using the Fisher's exact test, and the Cochran-Mantel-Haenszel method was used to adjust for randomization stratification factors.</p> <p>The investigator-determined PFS assessments were analysed using both Alliance and FDA-recommended censoring rules, while IRC-determined assessments were analysed using FDA-recommended censoring rules only.</p>
Subgroup analyses [12]	<p>The analyses of OS, ORR, and PFS were repeated in each of the following subgroups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age (< 65 years, ≥ 65 years) • Gender (female, male) • Race (White, Other) • ECOG performance status (0, 1, 2) • Bone metastases at baseline-stratification factor at randomization (Yes, No) • Heng Criteria – stratification factor at randomization (Intermediate, Poor) • cMET status (Positive, Negative, Missing) <p>The subgroup analyses were prespecified and performed using the same statistical methods as described above, except that all hazard ratios were unstratified. Some of the subgroup analyses had low statistical power due to low numbers of subjects in each treatment arm (Gender: female, Race: other, ECOG performance status: 2, Heng Criteria: poor).</p>

4.2.2 COMPARZ

Trial name	COMPARZ
NCT number	NCT00720941
Objective [13]	Comparison of the efficacy and safety of pazopanib and sunitinib as first-line therapy in locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, Deen KC, McCann L, Powles T, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. <i>Cancer</i>. 2016 Apr 1;122(7):1108-15. • Goldstein D, Rosenberg JE, Figlin RA, Townsend RR, McCann L, Carpenter C, et al. Is change in blood pressure a biomarker of pazopanib and sunitinib efficacy in advanced/metastatic renal cell carcinoma? <i>Eur J Cancer</i>. 2016 Jan;53:96-104. • Sorich MJ, Kichenadasse G, Rowland A, Woodman RJ, Mangoni AA. Angiotensin system inhibitors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: A pooled secondary analysis of clinical trials. <i>Int J Cancer</i>. 2016 May 1;138(9):2293-9. • Lai JS, Beaumont JL, Diaz J, Khan S, Cella D. Validation of a short questionnaire to measure symptoms and functional limitations associated with hand-foot syndrome and mucositis in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Cancer</i>. 2016 Jan 15;122(2):287-95. • Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med</i>. 2013 Aug 22;369(8):722-31.

Study type and design [13]	<i>Randomized, open-label, phase 3 trial of pazopanib versus sunitinib. Randomization was stratified according to Karnofsky performance status score (70 or 80 vs. 90 or 100), level of lactate dehydrogenase (>1.5 vs. ≤1.5 times the upper limit of the normal range), and nephrectomy (yes vs. no). Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio in permuted blocks of four.</i>
Follow-up time [14]	<i>Median follow-up time is not available. The final overall survival (OS) analysis (intention-to-treat (ITT) population) was performed with a data cut-off of September 30, 2013, i.e. 2 years after enrollment completion. The final OS analysis had to be performed when 650 patients had died or 2 years after the last patient was enrolled (at data cut-off, 669 patients had died).</i>
Population (inclusion and exclusion criteria) [18]	<p style="text-align: center;">Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years of age • Written informed consent • Diagnosis of renal cell carcinoma with clear-cell component histology • Locally advanced or metastatic renal cell carcinoma • Measurable disease by CT or MRI • Karnofsky performance scale status of ≥70 • A female is eligible to enter and participate in this study if she is of: non-childbearing or agrees to use adequate contraception. • Adequate organ system function • Total serum calcium concentration <12.0mg/Dl • Left ventricular ejection fraction ≥ lower limit of institutional normal.
Population (inclusion and exclusion criteria) [18]	<p style="text-align: center;">Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior systemic therapy (interleukin-2, interferon-alpha, chemotherapy, bevacizumab, mTOR inhibitor, sunitinib, sorafenib or other VEGF TKI) for advanced or metastatic RCC. • Prior use of an investigational or licensed drug that targets VEGF or VEGF receptors (eg. bevacizumab, sunitinib, sorafenib, etc), or are mTOR inhibitors (eg. temsirolimus, everolimus, etc). • Pregnant or lactating female (unless agrees to refrain from nursing throughout the treatment period and for 14 days following the last dose of study) • History of another malignancy (unless have been disease-free for 3 years) • History or clinical evidence of central nervous system (CNS) metastases (unless have previously-treated CNS metastases and meet all 3 of the following criteria are: are asymptomatic, have had no evidence of active CNS metastases for ≥6 months prior to enrolment, and have no requirement for steroids or enzyme-inducing anticonvulsants) • Clinically significant gastrointestinal abnormalities including, but not limited to: malabsorption syndrome, major resection of the stomach or small bowel that could affect the absorption of study drug, active peptic ulcer disease, known intraluminal metastatic lesion/s with suspected bleeding, Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, or other gastrointestinal conditions with increased risk of perforation, history of abdominal fistula, gastrointestinal perforation, or intra-abdominal abscess within 28 days prior to beginning study treatment. • Presence of uncontrolled infection. • Prolongation of corrected QT interval (QTc) > 480 milliseconds • History of any one or more of the following cardiovascular conditions within the past 12 months: cardiac angioplasty or stenting, myocardial infarction, unstable angina, coronary artery by-pass graft surgery, symptomatic peripheral vascular

	<p>disease, Class III or IV congestive heart failure, as defined by the New York Heart Association</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of cerebrovascular accident including transient ischemic attack within the past 12 months • History of pulmonary embolism or untreated deep venous thrombosis (DVT) within the past 6 months (unless had recent DVT and have been treated with therapeutic anti-coagulating agents for at least 6 weeks) • Poorly controlled hypertension (defined as systolic blood pressure of ≥ 150mmHg or diastolic blood pressure of ≥ 90mmHg). Initiation or adjustment of antihypertensive medication(s) is permitted prior to study entry • Prior major surgery or trauma within 28 days prior to first dose of study drug and/or presence of any non-healing wound, fracture, or ulcer. • Evidence of active bleeding or bleeding susceptibility • Spitting/coughing up blood within 6 weeks of first dose of study drug • Known endobronchial lesions and/or lesions infiltrating major pulmonary vessels • Any serious and/or unstable pre-existing medical, psychiatric, or other conditions that could interfere with patient's safety, obtaining informed consent or compliance to the study. • Use any prohibited medications within 14 days of the first dose of study medication. • Use of an investigational agent, including an investigational anti-cancer agent, within 28 days or 5 half-lives, whichever is longer, prior to the first dose of study drug. • Is now undergoing and/or has undergone in the 14 days immediately prior to first dose of study drug, any cancer therapy (surgery, tumor embolization, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, biological therapy, or hormonal therapy) • Any ongoing toxicity from prior anti-cancer therapy that is >Grade 1 and/or that is progressing in severity. • Known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy to drugs chemically related to pazopanib or sunitinib. 																																				
Intervention [13]	<ul style="list-style-type: none"> • Pazopanib 800 mg, orally, once daily; N=557 • Sunitinib 50 mg, orally, once daily for 4 weeks followed by a 2-week break; N=553. 																																				
Baseline characteristics [13]	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Key Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics (total population)</th> </tr> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Pazopanib (n=557)</th> <th>Sunitinib (n=553)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age, years (range)</td> <td>61 (18-88)</td> <td>62 (23-86)</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>398 (71)</td> <td>415 (75)</td> </tr> <tr> <td>Karnofsky performance status, n (%)</td> <td>159 (29)</td> <td>138 (25)</td> </tr> <tr> <td>70 or 80</td> <td>141 (25)</td> <td>130 (24)</td> </tr> <tr> <td>90 or 100</td> <td>416 (75)</td> <td>423 (76)</td> </tr> <tr> <td>Prior nephrectomy, n (%)</td> <td>459 (82)</td> <td>465 (84)</td> </tr> <tr> <td>Prior radiation therapy, n (%)</td> <td>46 (8)</td> <td>42 (8)</td> </tr> <tr> <td>MSKCC risk category, n (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Favorable</td> <td>151 (27)</td> <td>152 (27)</td> </tr> <tr> <td>Intermediate</td> <td>322 (58)</td> <td>328 (59)</td> </tr> </tbody> </table>	Key Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics (total population)			Characteristic	Pazopanib (n=557)	Sunitinib (n=553)	Median age, years (range)	61 (18-88)	62 (23-86)	Male, n (%)	398 (71)	415 (75)	Karnofsky performance status, n (%)	159 (29)	138 (25)	70 or 80	141 (25)	130 (24)	90 or 100	416 (75)	423 (76)	Prior nephrectomy, n (%)	459 (82)	465 (84)	Prior radiation therapy, n (%)	46 (8)	42 (8)	MSKCC risk category, n (%)			Favorable	151 (27)	152 (27)	Intermediate	322 (58)	328 (59)
Key Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics (total population)																																					
Characteristic	Pazopanib (n=557)	Sunitinib (n=553)																																			
Median age, years (range)	61 (18-88)	62 (23-86)																																			
Male, n (%)	398 (71)	415 (75)																																			
Karnofsky performance status, n (%)	159 (29)	138 (25)																																			
70 or 80	141 (25)	130 (24)																																			
90 or 100	416 (75)	423 (76)																																			
Prior nephrectomy, n (%)	459 (82)	465 (84)																																			
Prior radiation therapy, n (%)	46 (8)	42 (8)																																			
MSKCC risk category, n (%)																																					
Favorable	151 (27)	152 (27)																																			
Intermediate	322 (58)	328 (59)																																			

	<i>Poor</i>	67 (12)	52 (9)
	<i>Unknown</i>	17 (3)	21 (4)
	<i>Heng risk category, n (%)</i>		
	<i>Favorable</i>	142 (25)	137 (25)
	<i>Intermediate</i>	299 (54)	308 (56)
	<i>Poor</i>	106 (19)	94 (17)
	<i>Unknown</i>	10 (2)	14 (3)
	<i>Note: there were no significant differences between the study groups.</i>		
Primary and secondary endpoints [13]	<p>The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints included:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objective response rate (ORR) • OS • Safety • Health-related quality of life (assessed with FACIT-F, FKS1-19, CTSQ and SQLQ) • Medical resource utilization 		
Method of analysis [13]	<p>Efficacy data were analyzed in the ITT population. PFS was shown to be noninferior if the upper bound of the 95 % confidence interval for the hazard ratio, estimated with the use of a Cox proportional hazards model adjusted for stratification factors, was less than 1.25 (noninferiority margin). OS was compared between treatment groups with the use of a stratified log-rank test. ORRs were compared with the use of Fisher's exact test.</p>		
Subgroup analyses [13]	<p>Cox analysis was used to analyze progression-free survival in patient subgroups defined according to baseline characteristics. No formal testing of the hypothesis was planned for any of the subgroup analyses, including the per-protocol analysis, given the issues of reduced sample size and multiple comparisons.</p>		

5 Clinical questions

5.1 Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?

5.1.1 Presentation of relevant studies

5.1.1.1 CABOSUN

The pivotal trial (CABOSUN) was a multicenter, open-label, randomized, active-comparator phase 2 study comparing the efficacy and safety of cabozantinib versus sunitinib in patients with previously untreated advanced RCC or metastatic RCC (not amenable to curative surgery or radiotherapy) with a clear cell component. Patients were required to have been classified as intermediate or poor risk by IMDC criteria, to have measurable disease, and to have an Eastern Cooperative Oncology (ECOG) performance status of 0 to 2. [12]

Subjects (N=157) were randomized 1:1 to receive oral cabozantinib (60 mg once-daily [gd]) (as tablets) or oral sunitinib (50 mg gd) for 4 weeks (as capsules) followed by a 2-week rest per cycle. One cycle was defined as 6 weeks in duration for each treatment arm. Crossover between study arms was not prescribed in this study. However, 5 patients (6%) in the sunitinib arm received cabozantinib after progression. [12]

The study was sponsored by the National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) and conducted by the Alliance for Clinical Trials in Oncology (the Alliance). Exelixis, the manufacturer of

cabozantinib, has a cooperative agreement with NCI-CTEP and provided cabozantinib for this study. The primary and secondary endpoints were originally analysed by the Alliance. However, to meet requirements for a regulatory submission, Exelixis retrospectively introduced blinded, central review of all available radiographic images by an independent radiology committee (IRC) comprising board-certified radiologists as an additional step to the protocol specified evaluation of PFS and response rates by the investigator. Exelixis did not participate in the conduct of the trial and had no access to any data before the initial analysis of the study had been completed. Consequently, the retrospective introduction of IRC could be considered adequate, and the study is considered robust enough to draw conclusions regarding the efficacy and safety. [12]

5.1.1.2 COMPARZ

The COMPARZ trial was an open-label, randomized phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pazopanib and sunitinib as first-line treatment in patients with mRCC. Subjects (N=1,110) were randomized in a 1:1 ratio to receive a continuous dose of 800 mg pazopanib daily or sunitinib using the same dosage regimen as in CABOSUN. Randomization was stratified according Karnofsky performance status score, level of dehydrogenase, and nephrectomy. The primary objective was to show noninferiority of pazopanib versus sunitinib with respect to PFS, and imaging data used in the assessment of the primary endpoint were reevaluated by a blinded, independent review committee. [13]

Besides the difference in the drugs compared, the CABOSUN and COMPARZ studies differed in that patients in all Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) prognosis groups, i.e. favorable, intermediate, and poor, were eligible for participation in the COMPARZ trial, while only patients in the IMDC intermediate and poor prognosis groups were included in the CABOSUN trial. [7,13]

5.1.1.3 VEG105192

The VEG105192 trial was a placebo-controlled, randomized, double-blind, global, multicenter, phase 3 study comparing pazopanib to placebo in patients with advanced RCC (aRCC). The study enrolled both treatment-naïve and cytokine-pretreated patients, but results were analyzed separately of these subgroups. [19] The study is included here because results of the treatment-naïve subgroup were included in the effect and safety outcome estimations for pazopanib in the meta-analysis by Schmidt *et al.* [9] on basis of which cabozantinib is compared indirectly to pazopanib in this assessment. The inclusion of results from the VEG105192 study in the meta-analysis was necessary because placebo provided a link between pazopanib and sorafenib (another comparator included in the meta-analysis) [9].

5.1.2 Results per study

The protocol for assessment of the added clinical value of cabozantinib in the treatment of RCC requests results for the following outcomes to be presented [3]:

Table 3: Outcomes requested to be used in the assessment of added clinical value of cabozantinib.

Outcome	Results requested
OS	<ul style="list-style-type: none"> • Median OS in months • OS rate
PFS	<ul style="list-style-type: none"> • Median PFS in months • PFS rate
QoL	<ul style="list-style-type: none"> • Mean change over time using EORT-QLQ C-30, EQ-5D, FKSI-19 or other equivalent disease-specific method used in quality of life assessments
SAEs	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of patients experiencing a grade 3-4 adverse event

	<ul style="list-style-type: none"> • Specification of all SAEs and frequencies of SAEs in comparator and intervention groups
ORR	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion of patients achieving objective response (complete response or partial response)
DoR	<ul style="list-style-type: none"> • Median DoR in months

DoR: Duration of Response; EORT-QLQ C-30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol five dimension; FKS1-19: Functional assessment of cancer therapy – Kidney Symptom Index; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; QoL: quality of life; SAE: serious adverse event.

All results should be provided after follow-up periods of 12 and 24 months, respectively. In case such data do not exist for any of the outcomes, results for these outcomes should be presented with a follow-up period of the longest duration possible [3].

The assessment of added clinical value will be performed using results for the overall population, meaning that comparative analyses need to be performed for this population only. However, it is requested that results for critical outcomes (OS, PFS, and QoL) are presented separately for patients with intermediate and poor prognosis, respectively, since a large variation in expected survival exists between these two groups [3].

5.1.2.1 CABOSUN

In the following paragraphs, the results requested will be presented for the CABOSUN trial with the exception of QoL results, since QoL data is currently not available for patients receiving 1st line cabozantinib treatment. However, evidence from a Q-TWiST analysis supporting a QoL improvement with 1st line cabozantinib treatment is presented.

When available, results will be presented as determined by the IRC, since these are the least biased. All results from the CABOSUN trial are summarized in Table 9.

5.1.2.1.1 Overall survival

OS was defined as the time from randomization to death from any cause, and the median OS is an estimate of the time point at which half of the patients have died. The OS rate is an estimate of the proportion of event-free patients, i.e. the proportion of patients alive at a specific time point. OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method, and stratified and unstratified HRs, including the corresponding confidence intervals, were estimated using a Cox regression model. [12] Considering the stratified study design and potentially confounding effects of these covariates, only stratified HRs (estimated using variables “presence of bone metastases at baseline” and “IMDC risk category”) are reported here. OS results were not available per IMDC prognosis subgroup.

Figure 1 shows the Kaplan-Meier plot of OS as determined by the investigator and with a data cut-off of July 1st, 2017 (median follow-up time was 35.4 months (IQR 31.4-40.4)) [8].

As evident from Figure 1 and Table 9, median OS in the cabozantinib group was 26.6 months compared to 21.2 months in the sunitinib group, resulting in a difference in median OS of 5.4 months. Thus, the minimum clinically relevant difference of 3 months was obtained with cabozantinib. Furthermore, patients in the cabozantinib group had a 20 % lower overall risk of dying compared to patients in the sunitinib group (HR: 0.80, 95 % CI: 0.53-1.21). [8]

Though analyses were performed with the most mature OS data available, the difference in median OS was not statistically significant, since the study was not powered for detecting statistically significant OS differences [8]. Furthermore, 5 patients in the sunitinib arm received cabozantinib after progression, which

together with other subsequent treatments might have diluted any OS benefit. [12] After all, the potential of obtaining a 20 % reduction in the risk of dying should be considered important.

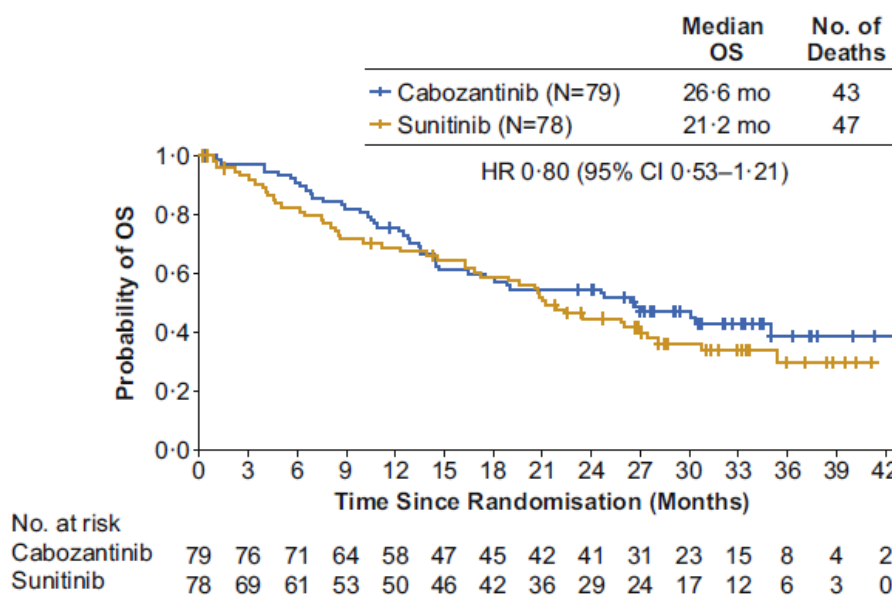


Figure 1: Kaplan-Meier plot of overall survival (data cut-off July 1st, 2017). CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OS: overall survival. Source: [8].

Regarding the 12-month and 24-month OS rates, cabozantinib treatment was associated with increases in the probability of being alive of approximately 7 % and 10 %, respectively (12-month absolute risk difference: 6.7 %, 24-month absolute risk difference: 10.0 %) [8]. An increase of 10 % is defined as the minimum clinically relevant difference and the increase in 24-month OS rate is therefore considered important [3].

5.1.2.1.2 Progression-free survival

PFS was defined as the time from randomization to radiographic progression per RECIST 1.1 or death from any cause. The PFS rate is an estimate of the proportion of event-free patients, i.e. the proportion of patients alive and progression-free at a specific time point. PFS data was analyzed using the same statistical methods as described for the analyses of OS (Kaplan-Meier, Cox regression). [12]

Figure 2 shows the Kaplan-Meier plot of PFS as determined by the IRC and with a data cut-off of September 15th, 2016 (median follow-up time was 21.4 months) [7,8]. As evident from the figure, median PFS in the cabozantinib group was 8.6 months compared to 5.3 months in the sunitinib group, resulting in a difference in median PFS of 3.3 months [8]. Thus, cabozantinib met the minimum clinically relevant difference of 3 months [3]. Furthermore, cabozantinib treatment resulted in a reduction in the overall risk of experiencing disease progression or death of 52 % (HR: 0.48, 95 % CI: 0.31-0.74). This difference between the groups was found to be highly significant (p=0.0008). [8]

In the first line setting of aRCC, PFS provides a more reliable estimate of the true effect of the interventional drug than OS because it requires a smaller number of patients and shorter follow-up duration to detect meaningful differences and is not affected by contamination resulting from the use of subsequent therapies [20]. Furthermore, multiple analyses of aRCC patient data concluded that treatment effects on disease progression endpoints are correlated with positive treatment effects on OS, suggesting that PFS of first-line

targeted therapies may be used as a meaningful intermediate/surrogate endpoint for OS [21–25]. In conclusion, the profound advantageous effect of cabozantinib on PFS is important and substantiate the positive OS results considerably.

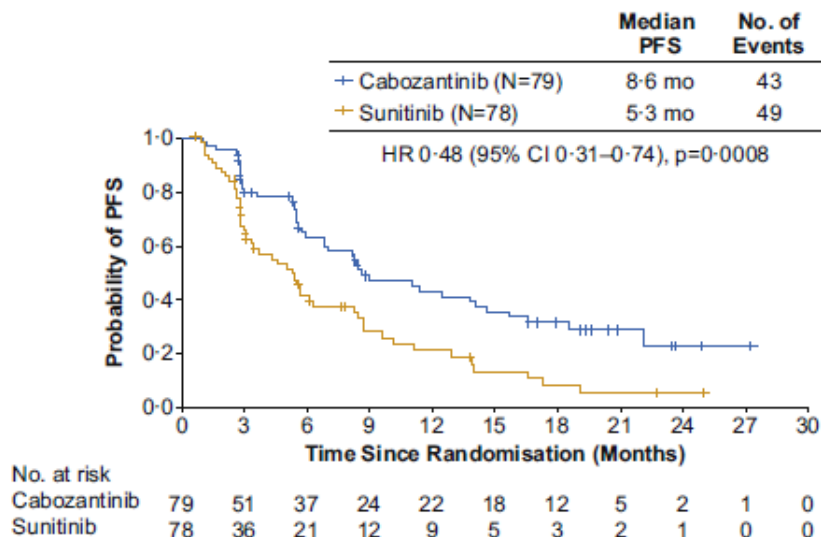


Figure 2: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (data cut-off September 15th, 2016). CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival. Source: [8].

As evident from Figure 2 and Table 9: Summary of results from the CABOSUN trial. Table 9, the substantial decrease in the risk of experiencing disease progression or death with cabozantinib treatment is reflected in increases of approximately 22 % and 17 % in 12-month and 24-month PFS rates, respectively (12-month absolute risk difference: 22.0 %, 24-month absolute risk difference: 17.2 %). Since 24-month PFS rate was not available as estimated proportion in the CABOSUN study report, cabozantinib EPAR or other published sources, 24-month PFS rate was estimated from the PFS Kaplan-Meier curve by reading. [8]

An increase of 10 % is defined as the minimum clinically relevant difference and both improvements in PFS rates are therefore considered very important. The increase in 24-month PFS rate is particularly important, since few patients are expected to have a PFS period of more than 12 months with existing treatment. [3]

Table 4 presents PFS results for the total population and individual IMDC prognosis subgroups. PFS rates could not be estimated for subgroups because Kaplan-Meier curves were not available on subgroup level. As evident from the table, the efficacy of cabozantinib was superior across subgroups.

Table 4: PFS results for the total population, intermediate IMDC prognosis subgroup, and poor IMDC prognosis subgroup. Source: [8].

Outcome	Total population			Intermediate prognosis subgroup			Poor prognosis subgroup		
	Study arm	N	Result (95 % CI)	Study arm	N	Result	Study arm	N	Result
Median PFS (months)	Cabozantinib	79	8.6 (6.8-14.0)	Cabozantinib	64	11.4	Cabozantinib	15	6.8
	Sunitinib	78	5.3 (3.0-8.2)	Sunitinib	63	6.1	Sunitinib	15	2.7
	Relative effect (95 % CI): HR: 0.48* (0.31-0.74)			Relative effect (95 % CI): HR: 0.52 (0.32-0.82)			Relative effect (95 % CI): HR: 0.31 (0.11-0.92)		

*Stratified. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival.

5.1.2.1.3 Quality of life

The absence of patient-reported quality of life data for 1st line cabozantinib treatment has led to the use of alternative sources to determine the impact of cabozantinib treatment on QoL, including analyses of Q-TWiST. Q-TWiST is computed based on OS, PFS, adverse events and utility data and combines both the extent of survival and quality of survival by partitioning survival time into three health states and weighing the time spent in each state by a health utility weight associated with that state. The Q-TWiST is calculated by summing the weighed times spent in each state. [26,27]

The hypothesis underlying the method is that an inverse relation between the presence of disease symptoms or treatment toxicity and health related QoL exists, implying that patients without disease symptoms or treatment toxicity have better health-related QoL than those who have disease symptoms and toxicity. The validity of the method in the assessment of QoL is supported by the consistency observed between Q-TWiST outcomes and QoL outcomes for several RCC first-line therapies, including pazopanib and sunitinib [13,28–32].

Results from the post hoc Q-TWiST analysis of the CABOSUN trial (conducted over a median follow-up period of 650 days) showed that cabozantinib treatment was associated with a longer Q-TWiST of 73 days (399 vs 326 Q-TWiST days), primarily due to longer time without symptoms of disease or grade 3/4 toxicities. The increase of 73 Q-TWiST days associated with cabozantinib treatment can be considered clinically important, since this represents 11 % of median follow-up time and differences of 10-15 % in OS are considered clinically important [27].

5.1.2.1.4 Serious adverse events

Investigators were required to flag adverse events (AEs) that met the investigator’s definition of serious as “expedited” on the case report form (CRF) and to submit these adverse events directly to NCI-CTEP. Exelixis assumed that all events flagged as “expedited” and all grade 5 AEs were serious adverse events (SAEs). However, NCI-CTEP and Exelixis performed a safety review in which it was determined that not all “expedited” events met seriousness criteria, meaning that the incidence of SAEs was potentially over-reported. [12] Table 5 lists SAEs regardless of causality in each of the groups. As evident from the table, the overall incidence of SAEs regardless of causality was similar for cabozantinib and sunitinib.

Table 5: Specification of serious adverse events in the cabozantinib and sunitinib group, respectively. Source: [12].

Preferred Term	Cabozantinib N = 78 n (%)	Sunitinib N = 72 n (%)
Number of subjects with at least one SAE	38 (49)	37 (51)
Solicited SAEs		
Number of subjects with at least one solicited SAE	15 (19)	15 (21)
Hypertension	7 (9.0)	3 (4.2)
Diarrhoea	4 (5.1)	5 (6.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (5.1)	1 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.6)	2 (2.8)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.3)	1 (1.4)
Blood bilirubin increased	0	1 (1.4)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (1.4)
Fatigue	0	4 (5.6)
Neutrophil count decreased	0	3 (4.2)
Pancreatitis	0	1 (1.4)
Platelet count decreased	0	3 (4.2)
Unsolicited SAEs (Reported in $\geq 2\%$ of Subjects in Either Treatment Arm)		
Number of subjects with at least one unsolicited SAE	34 (44)	33 (46)
Embolism ^a	7 (9.0)	0
Renal failure acute ^b	4 (5.1)	2 (2.8)
Dehydration	3 (3.8)	2 (2.8)
Hypotension	3 (3.8)	2 (2.8)
Syncope	3 (3.8)	0
Weight decreased	3 (3.8)	0
Anaemia	2 (2.6)	1 (1.4)
Back pain	2 (2.6)	0

Preferred Term	Cabozantinib N = 78 n (%)	Sunitinib N = 72 n (%)
Blood creatinine increased	2 (2.6)	0
Decreased appetite	2 (2.6)	0
Depression	2 (2.6)	0
Hypophosphataemia	2 (2.6)	3 (4.2)
Lung infection	2 (2.6)	0
Nausea	2 (2.6)	4 (5.6)
Sepsis	2 (2.6)	1 (1.4)
Skin ulcer	2 (2.6)	0
Stomatitis	2 (2.6)	1 (1.4)
Hyponatraemia	1 (1.3)	2 (2.8)
Nervous system disorder	1 (1.3)	2 (2.8)
Vomiting	1 (1.3)	4 (5.6)
Atrial fibrillation	0	2 (2.8)
Headache	0	3 (4.2)
Investigation	0	2 (2.8)
Lipase increased	0	2 (2.8)
Pyrexia	0	2 (2.8)
Respiratory failure	0	3 (4.2)

Regarding the proportion of patients experiencing at least one treatment-related AE of grade 3 or 4 as defined by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), a small difference of 2.2 % was observed in favor of cabozantinib (see Table 9) [12]. Consequently, the overall safety profile of cabozantinib is considered at least as good as the one of sunitinib.

5.1.2.1.5 Objective response rate

ORR was defined as the proportion of subjects at the time of data cut-off with a best overall response of complete response (CR) or partial response (PR) per RECIST version 1.1, which was confirmed at a subsequent visit ≥ 28 days later. As evident from Table 9, ORR was more than doubled with cabozantinib treatment, resulting in a significant increase in the probability of obtaining such a desirable response ($p=0.0406$). [12] The absolute difference in ORR was approximately 11 % (absolute risk difference: 11.3 %), meaning that the minimum clinically relevant difference of 10 % absolute improvement was reached. Since ORR is a direct measure of drug antitumor activity, the considerable increase in ORR is important as it demonstrates a superior efficacy of cabozantinib in reducing tumor size.

5.1.2.1.6 Duration of response

DoR was defined as the time from the tumour assessment that first documented PR or CR that was subsequently confirmed at least 28 days later until the date of documented radiographic progression, per RECIST version 1.1. Only subjects with confirmed CR or PR were included in this analysis. DoR was analysed using the same statistical methods as described for the analyses of OS and PFS (Kaplan-Meier, Cox regression). Median DoR as assessed by the IRC was not reached in the cabozantinib group and was 8.1 months in the sunitinib group. The stratified HR was 0.21 (95 % CI: 0.05-0.90) in favor of cabozantinib, meaning that cabozantinib resulted in a significant increase in the response duration. [12] This increase is

important as it indicates that cabozantinib treatment substantially reduced the tumor size and delayed tumor progression for a prolonged time, potentially resulting in improvements of cancer-related symptoms and survival.

5.1.2.2 COMPARZ

Table 10 Table 6 summarizes results from the COMPARZ trial. The COMPARZ trial compared the efficacy and safety of pazopanib and sunitinib and included assessment of all outcomes specified in the protocol. However, QoL results are not presented here, since comparison with cabozantinib is currently not possible due to the lacking QoL data. Furthermore, DoR results from the COMPARZ study were not available.

Comparative results from the COMPARZ trial are not described in detail here, since this trial is included in the assessment with the purpose of performing an indirect comparison of cabozantinib and pazopanib only, and data were not available for performing indirect comparative analyses on all outcomes requested in the protocol. However, OS results for individual MSKCC prognosis groups as well as OS and PFS Kaplan-Meier curves are presented in Table 6, Figure 3, and Figure 4 in paragraph 5.1.2.3. The definitions of the endpoints were identical to the ones in the CABOSUN trial (except that disease progression was assessed using RECIST version 1.0 instead of 1.1).

5.1.2.3 Overall and progression-free survival

Table 6 presents OS results for the total population and individual MSKCC prognosis subgroups. OS rates could not be estimated for subgroups because Kaplan-Meier curves were not available on subgroup level. As evident from the table, no significant differences in OS were observed between groups in the total population or any of the subgroups. PFS results were not available per MSKCC prognosis subgroup.

Table 6: OS results for the total population, intermediate prognosis MSKCC subgroup, and poor prognosis MSKCC subgroup. Source: [14].

Outcome	Total population			Intermediate prognosis subgroup			Poor prognosis subgroup		
	Study arm	N	Result (95% CI)	Study arm	N	Result	Study arm	N	Result
Median OS (months)	Pazopanib	557	28.3 (26.0-35.5)	Pazopanib	322	29.9 (23.1-35.6)	Pazopanib	67	9.9 (7.3-12.3)
	Sunitinib	553	29.1 (25.4-33.1)	Sunitinib	328	26.1 (20.7-31.6)	Sunitinib	52	7.7 (5.4-11.9)
	Relative effect (95% CI): HR*: 0.92 (0.79-1.06)			Relative effect (95% CI): HR*: 0.90 (0.74-1.09)			Relative effect (95% CI): HR*: 0.85 (0.56-1.28)		

*Stratified. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OS: overall survival.

OS and PFS Kaplan-Meier curves for the total population are provided in Figure 3 and Figure 4, respectively.

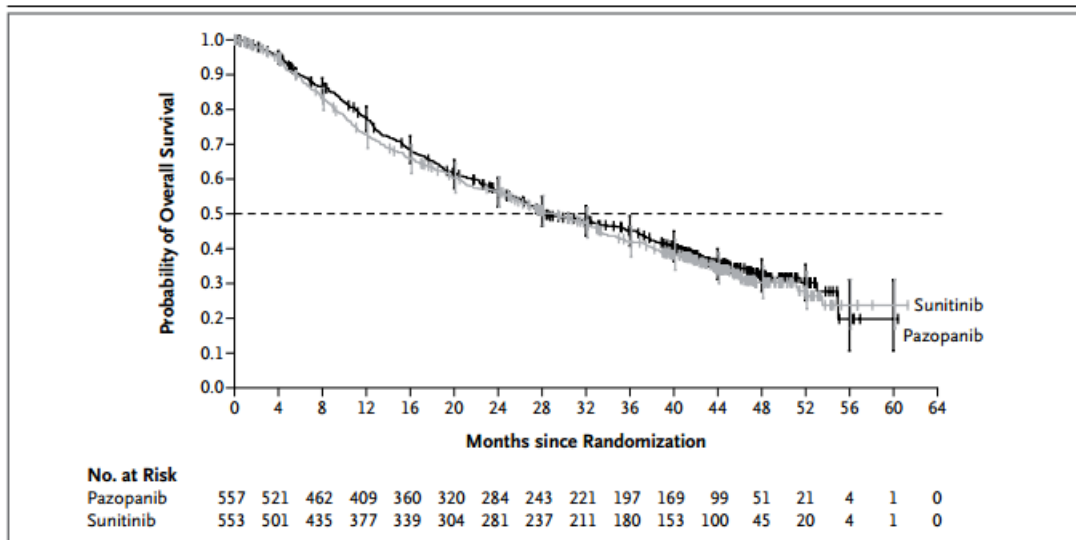


Figure 3: Kaplan-Meier plot of overall survival (ITT population per independent review). The dotted line represents the median (0.5), and vertical lines represent 95 % confidence interval. Source: [14].

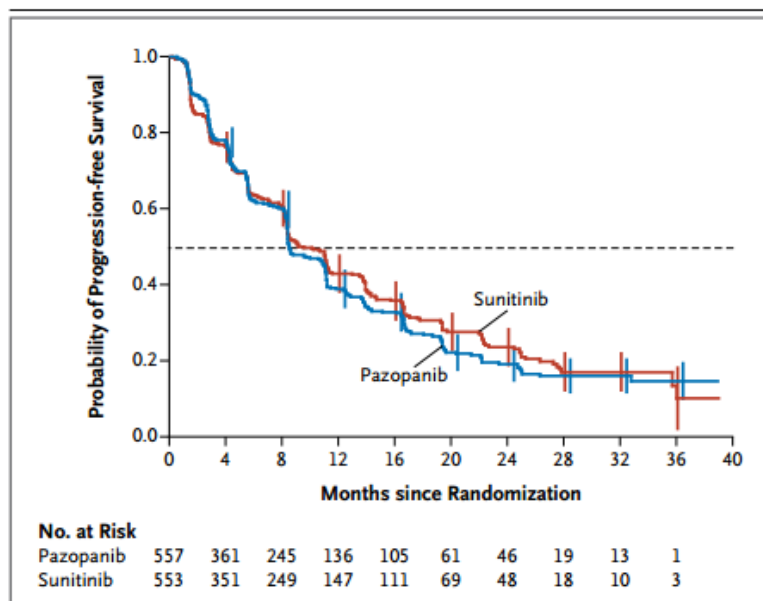


Figure 4: Kaplan-Meier plot of progression-free survival (ITT population per independent review). The dotted line represents the median (0.5), and vertical lines represent 95 % confidence interval. Source: [13].

5.1.2.3.1 Serious adverse events

Detailed data on all-cause SAEs in the COMPARZ study were not available. Instead, data on treatment-emergent adverse events and laboratory abnormalities are presented in Table 7.

Table 7: Treatment-emergent adverse events and laboratory abnormalities in >10 % patients of patients in either arm. Source: [13].

Adverse events, n (%)	Pazopanib (N = 554)			Sunitinib (N = 548)		
	All grades	Grade 3	Grade 4	All grades	Grade 3	Grade 4
Any event ^a	552 (100)	327 (59)	85 (15)	544 (99)	311 (57)	91 (17)
Diarrhea	348 (63)	49 (9)	0 (0)	315 (57)	39 (7)	3 (1)
Fatigue ^{b,c}	302 (55)	58 (10)	1 (<1)	344 (63)	92 (17)	2 (<1)
Hypertension	257 (46)	81 (15)	1 (<1)	223 (41)	80 (15)	1 (<1)
Nausea	247 (45)	12 (2)	0 (0)	250 (46)	12 (2)	0 (0)
Decreased appetite	207 (37)	8 (1)	0 (0)	202 (37)	19 (3)	0 (0)
Hair color changes ^d	168 (30)	0 (0)	0 (0)	53 (10)	1 (<1)	0 (0)
Hand-foot syndrome ^{b,c}	163 (29)	32 (6)	0 (0)	275 (50)	62 (11)	2 (<1)
Vomiting	155 (28)	11 (2)	0 (0)	146 (27)	16 (3)	0 (0)
Abdominal pain	145 (26)	11 (2)	1 (<1)	137 (25)	9 (2)	0 (0)
Dysgeusia ^b	143 (26)	1 (<1)	0 (0)	198 (36)	0 (0)	0 (0)
Headache	126 (23)	15 (3)	0 (0)	119 (22)	6 (1)	0 (0)
Proteinuria	98 (18)	23 (4)	0 (0)	75 (14)	21 (4)	1 (<1)
Rash ^b	97 (18)	4 (1)	0 (0)	125 (23)	4 (1)	0 (0)
Constipation ^b	94 (17)	4 (1)	0 (0)	130 (24)	5 (1)	0 (0)
Back pain	88 (16)	8 (1)	2 (<1)	89 (16)	8 (1)	2 (<1)
Cough	85 (15)	0 (0)	0 (0)	99 (18)	1 (<1)	0 (0)
Weight loss ^d	84 (15)	5 (1)	0 (0)	33 (6)	1 (<1)	0 (0)
Dyspepsia ^b	78 (14)	0 (0)	0 (0)	133 (24)	3 (1)	0 (0)
Arthralgia	77 (14)	9 (2)	0 (0)	64 (12)	5 (1)	0 (0)
Stomatitis ^b	77 (14)	4 (1)	0 (0)	150 (27)	8 (1)	0 (0)
Dyspnea	76 (14)	13 (2)	1 (<1)	94 (17)	11 (2)	2 (<1)
Alopecia ^d	75 (14)	0 (0)	0 (0)	45 (8)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	70 (13)	5 (1)	0 (0)	79 (14)	3 (1)	0 (0)
Hypothyroidism ^b	67 (12)	0 (0)	0 (0)	133 (24)	2 (<1)	0 (0)
Pain in limb/extremity ^b	67 (12)	2 (<1)	0 (0)	91 (17)	6 (1)	0 (0)
Mucosal inflammation ^{b,c}	61 (11)	3 (1)	0 (0)	141 (26)	16 (3)	0 (0)
Peripheral edema ^b	59 (11)	1 (<1)	0 (0)	91 (17)	2 (<1)	0 (0)
Insomnia	58 (10)	0 (0)	0 (0)	60 (11)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	48 (9)	12 (2)	1 (<1)	57 (10)	13 (2)	1 (<1)
Epistaxis ^b	48 (9)	1 (<1)	0 (0)	97 (18)	6 (1)	0 (0)
Pyrexia ^b	48 (9)	2 (<1)	0 (0)	88 (16)	6 (1)	0 (0)
Increased blood LDH ^b	39 (7)	2 (<1)	0 (0)	58 (11)	3 (1)	0 (0)
Oropharyngeal pain	39 (7)	1 (<1)	0 (0)	54 (10)	0 (0)	0 (0)

Increased blood thyrotropin ^b	31 (6)	0 (0)	0 (0)	66 (12)	0 (0)	0 (0)
Gastroesophageal reflux disease ^a	19 (3)	1 (<1)	0 (0)	56 (10)	2 (<1)	0 (0)
Yellow skin ^b	4 (1)	0 (0)	0 (0)	83 (15)	0 (0)	0 (0)
Hematologic laboratory abnormalities^e						
Leukopenia ^{b,c}	237 (43)	8 (1)	0 (0)	423 (78)	34 (6)	0 (0)
Thrombocytopenia ^{b,c}	227 (41)	17 (3)	3 (<1)	421 (78)	95 (18)	22 (4)
Lymphocytopenia ^{b,c}	208 (38)	29 (5)	0 (0)	300 (55)	76 (14)	1 (<1)
Neutropenia ^{b,c}	203 (37)	20 (4)	5 (<1)	370 (68)	103 (19)	6 (1)
Anemia ^{b,c}	171 (31)	7 (1)	5 (<1)	326 (60)	34 (6)	6 (1)
Clinical chemistry abnormalities^f						
Increased AST ^g	333 (61)	62 (11)	7 (1)	323 (60)	15 (3)	0 (0)
Increased ALT ^{d,g}	326 (60)	84 (15)	12 (2)	234 (43)	19 (4)	2 (<1)
Hyperglycemia	294 (54)	28 (5)	0 (0)	307 (57)	21 (4)	1 (<1)
Increased total bilirubin ^d	199 (36)	16 (3)	2 (<1)	144 (27)	11 (2)	2 (<1)
Hypophosphatemia ^{b,c}	193 (36)	24 (4)	0 (0)	279 (52)	44 (8)	5 (<1)
Hyponatremia	192 (35)	39 (7)	2 (<1)	173 (32)	36 (7)	1 (<1)
Hypoalbuminemia ^b	179 (33)	4 (<1)	0 (0)	225 (42)	9 (2)	0 (0)
Increased creatinine ^b	177 (32)	4 (<1)	0 (0)	250 (46)	5 (<1)	3 (<1)
Increased alkaline phosphatase ^g	154 (28)	17 (3)	0 (0)	131 (24)	5 (<1)	0 (0)
Hyperkalemia	145 (26)	17 (3)	0 (0)	132 (24)	8 (1)	2 (<1)
Hypocalcemia	136 (25)	2 (<1)	2 (<1)	115 (21)	2 (<1)	1 (<1)
Hypomagnesemia ^c	125 (23)	1 (<1)	0 (0)	128 (24)	6 (1)	1 (<1)
Hypoglycemia ^d	83 (15)	2 (<1)	0 (0)	57 (11)	3 (<1)	0 (0)
Hypokalemia	78 (14)	11 (2)	0 (0)	82 (15)	7 (1)	0 (0)
Hypermagnesemia ^{b,c}	62 (12)	13 (2)	0 (0)	97 (18)	25 (5)	0 (0)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase.

5.1.2.4 VEG105192

Table 8 summarizes results (absolute values) from the VEG105192 trial comparing pazopanib and placebo. Absolute and relative differences in effect and safety are not presented for this study, since placebo is not a comparator in the PICO specified in the protocol. However, absolute outcome values are deemed relevant to present because results from the study are included in the effect and safety outcome estimations for pazopanib in the meta-analysis on basis of which cabozantinib is compared indirectly to pazopanib in this assessment. The inclusion of results from the VEG105192 study in the meta-analysis was necessary because placebo provided a link between pazopanib and sorafenib (another comparator included in the meta-analysis). [9] Results are presented for the subgroup of treatment naïve patients, since the patient population in the PICO specified in the protocol includes only these patients. However, OS rates could not be estimated on subgroup level because an OS Kaplan-Meier curve was available for the overall population only. OS rates for the overall population is therefore presented instead. This is considered a reliable substitution for results in the subgroup of treatment naïve patients, since median OS estimates in the pazopanib arm were identical for the overall population and for the subgroup of treatment naïve patients. [33] Data on DoR and AEs are also presented for the overall population.

Table 8: Absolute results from the VEG105192 trial. Sources: [15,33].

Outcome	Study arm	N	Result (95 % CI)	Source
Median OS (months)	Pazopanib	155	22.9* (17.6-25.4)	[33]
	Placebo	78	23.5* (12.0-34.3)	
12-month OS rate (%)	Pazopanib	290	72.4	[33]
	Placebo	145	63.4	

24-month OS rate (%)	Pazopanib	290	47.6	[33]
	Placebo	145	46.2	
Median PFS (months)	Pazopanib	155	11.1 (NR)	[15]
	Placebo	78	2.8 (NR)	
12-month PFS rate (%)	Pazopanib	155	48.4	[15]
	Placebo	78	12.8	
20-month PFS rate** (%)	Pazopanib	155	27.1	[15]
	Placebo	78	0.000	
ORR (%)	Pazopanib	155	31.6 (24.3-38.9)	[15]
	Placebo	78	3.8 (0.0-8.1)	
Median DoR (weeks)	Pazopanib	290	58.7 (52.1-68.1)	[15]
	Placebo	145	-	
Grade 3/4 AE*** (%)	Pazopanib	290	40.0 (34.5-45.7)	[15]
	Placebo	145	20.0 (14.3-27.3)	

*Highly biased estimates due to cross-over effects. **PFS data was not available beyond 20 months; therefore, the 20-month PFS rate is presented instead of the 24-month PFS rate. *** Safety results with a longer follow-up time were available for pazopanib only; therefore, safety results from Stenberg 2010 are provided. This is considered a valid approach, since the authors in Stenberg 2013 conclude that "there have been no important changes to the type, frequency or severity of AEs, and no differences in grade 3/4 AEs since the previous clinical cutoff". AE: adverse event; CI: confidence interval; DoR: duration of response; NR: not reported. OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

5.1.3 Results per PICO

5.1.3.1 Cabozantinib versus sunitinib

Efficacy and safety results for the comparison of cabozantinib to sunitinib are not synthesized in a meta-analysis, since only one head-to-head study, i.e. CABOSUN, has been performed to date. Therefore, results reported from the CABOSUN trial are results for the comparison of cabozantinib to sunitinib.

5.1.3.2 Cabozantinib versus pazopanib

As earlier mentioned, no head-to-head comparison of cabozantinib versus pazopanib has been performed to date. Therefore, an indirect treatment comparison was performed. Results for the critical effect measures OS and PFS were indirectly compared based on results from a published meta-analysis by Schmidt *et al.* [9]. In the indirect treatment comparison, OS and PFS estimates for pazopanib were assumed to be identical to the estimates for sunitinib in the CABOSUN trial. This was done because the COMPARZ trial included patients in both the favorable, intermediate, and poor prognosis groups, and survival curve data was not available for the subgroup of intermediate and poor risk patients treated with pazopanib. Using the data reported for the overall population in the COMPARZ trial in an indirect treatment comparison of cabozantinib to pazopanib would lead to overestimation of the parameters associated with pazopanib treatment because IMDC risk group is a highly prognostic variable for survival in mRCC [34].

The validity of the assumption of identical OS and PFS estimates with sunitinib and pazopanib treatment is confirmed by the fact that no statistically significant differences in OS or PFS were observed between pazopanib and sunitinib in the COMPARZ trial [13,14]. It is further supported by results from a large real-world study with 7,438 mRCC patients treated with either first-line sunitinib or pazopanib, which concluded that sunitinib and pazopanib have similar efficacy in the first-line setting for mRCC [35].

Results from an indirect treatment of cabozantinib and pazopanib on basis of the remaining outcomes (QoL, serious AEs, ORR, and DoR) are not reported, since comparative results for these outcomes are currently not available from either a direct or indirect comparison of first-line cabozantinib to pazopanib.

5.1.3.2.1 Overall survival

Based on OS HR results from the meta-analysis by Schmidt *et al.* [9], cabozantinib treatment is associated with an improvement in median OS by approximately 5.3 months and a reduction in the risk of dying of 20 % (HR: 0.80, 95 % CI: 0.50-1.28) when compared to pazopanib. Thus, cabozantinib provides an improvement in median OS above the minimum clinically relevant difference of 3 months. In addition, the 12-month and 24-month OS rates are improved by approximately 5 % and 8 %, respectively.

Figure 5 shows OS forest plots from the meta-analysis [9].

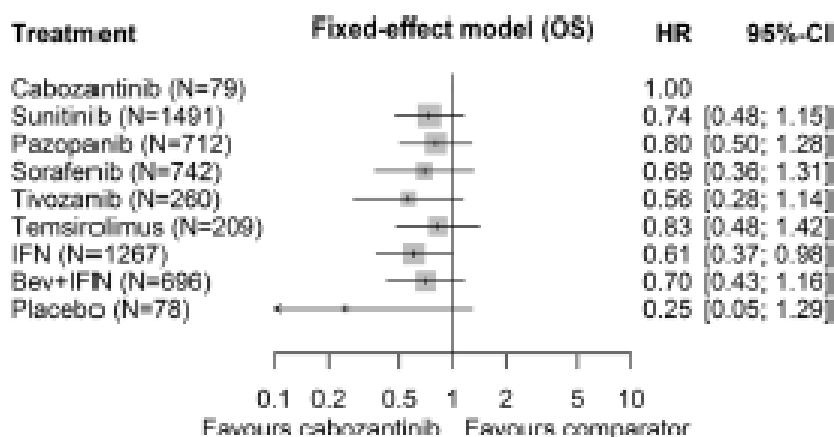


Figure 5: Overall survival network meta-analysis forest plots. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OS: overall survival. Source: [9].

5.1.3.2.2 Progression-free survival

Using PFS HR results from the same meta-analysis by Schmidt *et al.* [9], cabozantinib improves the median PFS by approximately 5.7 months, i.e. almost twice as much as the minimum clinically relevant difference of 3 months, and reduces the risk of experiencing disease progression or death by more than 50 % (HR: 0.48, 95 % CI: 0.30-0.75) when compared to pazopanib. Furthermore, the 12-month and 24-month PFS rates are improved by approximately 26 % and 18 %. Both of these improvements are well above the minimum clinically relevant improvement of 10 %. Thus, cabozantinib provides clear benefits in terms of PFS, which (as described previously) might be a more reliable estimate of the true benefit of cabozantinib than OS estimates.

Figure 6 shows PFS forest plots from the meta-analysis [9].

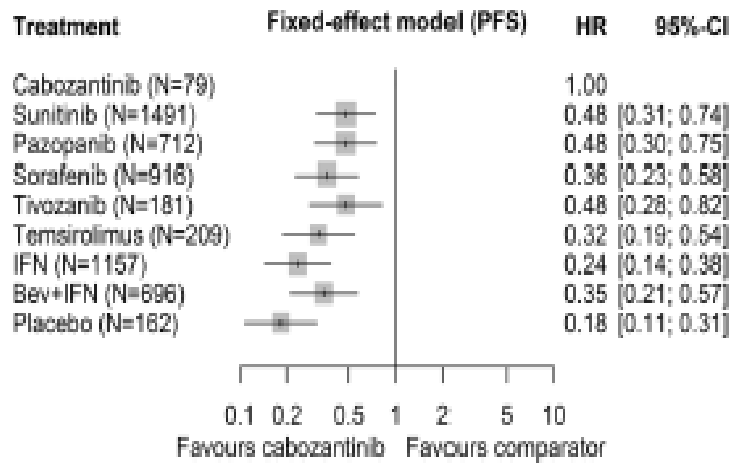


Figure 6: Progression-free survival network meta-analysis forest plots. CI: confidence interval; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival. Source: [9].

5.1.4 Results per study: overview

5.1.4.1 CABOSUN (total population)

Table 9: Summary of results from the CABOSUN trial.

Trial name: CABOSUN					NCT number: NCT01835158					Description of methods used for estimation	
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Source	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			
					Difference	95% CI	P-value (two-sided)	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI		P-value (two-sided)
Median OS (months)*	Cabozantinib	79	26.6 (14.5-NE)	[8]	5.4	-	-	HR: 0.80 ¹⁰	0.53-1.21	0.2885 ¹¹	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio was estimated using a Cox regression model. P-value was calculated by a stratified log-rank test.
	Sunitinib	78	21.2 (16.3-27.4)								
12-month OS rate (%)	Cabozantinib	79	75.6	[12]	6.7	-	-	RR: 1.10	0.90-1.33	0.3483	
	Sunitinib	78	68.9								
24-month OS rate** (%)	Cabozantinib	79	54.8	Data on file,[12]	10.0	-	-	RR: 1.24	0.91-1.70	0.1774	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was
	Sunitinib	78	44.8								

¹⁰ Stratified hazard ratio

¹¹ Stratified log-rank 2-sided P-value

										calculated by N-1 chi-square test.	
Median PFS (months)	Cabozantinib	79	8.6 (6.1-14.0)	[8]	3.3	-	-	HR: 0.48	0.31-0.74	0.0008 ¹¹	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio was estimated using a Cox regression model. P-value was calculated by a stratified log-rank test.
	Sunitinib	78	5.3 (3.0-8.2)								
12-month PFS rate (%)	Cabozantinib	79	43.1	[12]	22.0	-	-	RR: 1.97	1.21-3.23	0.0047	PFS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	78	21.1								
24-month PFS rate*** (%)	Cabozantinib	79	21.5	[12]	17.2	-	-	RR: 4.20	1.48-11.91	0.0026	PFS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	78	4.3								
Adverse event grade 3-4 (%)	Cabozantinib	78	60.3 (49.2-70.4)	[12]	-2.2	-	-	RR: 0.96	0.75-1.24	0.7829	Binomial confidence intervals were calculated using the Agresti-Coull (adjusted Wald) method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	72	62.5 (50.9-72.8)								

ORR (%)	Cabozantinib	79	20.3 (12.8-30.5)	[12]	11.3	-	-	RR: 2.26	0.98-5.18	0.0406	Binomial confidence intervals were calculated using the Agresti-Coull (adjusted Wald) method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. Stratified p-value was calculated by the Cochran-Mantel Haenzel method.
	Sunitinib	78	9.0 (4.1-17.7)								
Median DoR (months)	Cabozantinib	79	NR (8.5-NE)	[12]	-	-	-	HR: 0.21 ¹²	0.05-0.90	Not reported	DoR data was analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio was estimated using a Cox regression model.
	Sunitinib	78	8.1 (6.0-NE)								

Unless otherwise specified, results are presented with a data cut-off of September 15, 2016. * Data cut-off July 1st, 2017. ** 24-month OS rate with a data cut-off July 1st, 2017 was not available as estimated proportion in study report, EPAR or published sources; therefore, 24-month OS rate was obtained from OS data on file. The 24-month OS rate estimated from data on file is evident from the OS Kaplan-Meier survival curve with a data cut-off July 1st, 2017 in the preliminary cabozantinib EPAR [12]. *** 24-month PFS rate was not available as estimated proportion in study report, EPAR or published sources; therefore, 24-month PFS rate was estimated from the published PFS Kaplan-Meier curve by reading [8].
CI: confidence interval; DoR: duration of response; NE: not estimable; NR: not reached; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

¹² Stratified hazard ratio

5.1.4.2 COMPARZ (total population)

Table 10: Summary of results from the COMPARZ trial.

Trial name: COMPARZ											
NCT number: NCT00720941											
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Source	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
					Difference	95% CI	P-value (two-sided)	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P-value (two-sided)	
Median OS (months)	Pazopanib	557	28.3 (26.0-35.5)	[14]	-0.8	-	-	HR: 0.92 ¹³	0.79-1.06	0.24 ¹⁴	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio was estimated using a Cox proportional hazards model. P-value was calculated by a stratified log-rank test.
	Sunitinib	553	29.1 (25.4-33.1)								
12-month OS rate (%)	Pazopanib	557	77.6	[14]	4.9	-	-	RR: 1.07	1.00-1.14	0.0538	
	Sunitinib	553	72.7								
24-month OS rate (%)	Pazopanib	557	57.7	[14]	1.1	-	-	RR: 1.02	0.92-1.13	0.6863	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value
	Sunitinib	553	56.6								

¹³ Stratified hazard ratio

¹⁴ Stratified log-rank test

									was calculated by N-1 chi-square test.		
Median PFS (months)	Pazopanib	557	8.4 (8.3-10.9)	[13]	-1.1	-	-	HR: 1.05	0.90-1.22	NR	OS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. The hazard ratio was estimated using a Cox regression model. P-value was calculated by a stratified log-rank test. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	553	9.5 (8.3-11.1)								
12-month PFS rate (%)	Pazopanib	557	38.9	[13]	-3.8	-	-	RR: 0.91	0.79-1.05	0.2101	PFS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	553	42.7								
24-month PFS rate (%)	Pazopanib	557	19.2	[13]	-4.3	-	-	RR: 0.82	0.65-1.03	0.0816	PFS data was analyzed using the Kaplan-Meier method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
	Sunitinib	553	23.6								
Adverse event grade 3-4* (%)	Pazopanib	554	74.4 (70.6-77.8)	[13]	1.0	-	-	RR: 1.01	0.94-1.09	0.7057	Binomial confidence intervals were calculated using the Agresti-Coull (adjusted Wald) method. RR, its standard error and

	Sunitinib	548	73.4 (69.5-76.9)																	95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. P-value was calculated by N-1 chi-square test.
ORR (%)	Pazopanib	557	30.7 (27.0-34.7)	[14]	5.9	-	-	RR: 1.24	1.02-1.50	0.030										Binomial confidence intervals were calculated using the Agresti-Coull (adjusted Wald) method. RR, its standard error and 95 % confidence interval was calculated according to Altman 1991 [36]. Stratified p-value was calculated by Fisher's exact test.
	Sunitinib	553	24.8 (21.4-28.5)																	

CI: confidence interval; DoR: duration of response; NE: not estimable; NR: not reached; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival. *Data on treatment-emergent adverse events are reported, since data on treatment-related adverse events were not available.

5.1.5 Results per PICO (clinical question): overview

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Median OS (months)	CABOSUN COMPARZ VEG105192	5.3	-4.6-21.2	NR	HR: 0.80	0.50-1.28	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed median OS of 21.2 months in the comparator group.</i>
12-month OS rate (%)	CABOSUN COMPARZ VEG105192	5.3	-3-17.8	NR	HR: 0.80	0.50-1.28	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed 12-month survival rate of 68.9 %.</i>
24-month OS rate (%)	CABOSUN COMPARZ VEG105192	7.8	-4.0-20.1	NR	HR: 0.80	0.50-1.28	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed 24-month survival rate of 44.8 %.</i>
Median PFS (months)	CABOSUN COMPARZ VEG105192	5.7	1.77-12.37	NR	HR: 0.48	0.30-0.75	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed median OS of 5.3 months in the comparator group.</i>
12-month PFS rate	CABOSUN COMPARZ VEG105192	26.3	10.4-40.7	NR	HR: 0.48	0.30-0.75	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed 12-month progression-free survival rate of 21.1 %.</i>

24-month PFS rate	CABOSUN COMPARZ VEG105192	17.8	9.6-41.8	NR	HR: 0.48	0.30-0.75	NR	<i>The HRs for the included studies were synthesized using fixed-effect meta-analysis based on logarithms of HRs. The absolute difference in effect was estimated by applying the resulting HR to an assumed 24-month progression-free survival rate of 4.3 %.</i>
-------------------	---------------------------------	------	----------	----	----------	-----------	----	--

CI: confidence interval; NR: not reported; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

6 References

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, et al. Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. [Internet]. 2017. Available from: <https://www.ancre.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [Internet]. 2017. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. The Danish Medicines Council. Protocol for the assessment of added clinical value of cabozantinib in treatment of renal cell carcinoma. 2018.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft [Internet]. 2017. Available from: <http://www.rads.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
5. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a Novel MET and VEGFR2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(12):2298–308.
6. Bersanelli M, Buti S. Cabozantinib in metastatic renal cell carcinoma: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2017;9(10):627–36.
7. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591–7.
8. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:115–25.
9. Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire A-L, et al. Cabozantinib Versus Standard-of-Care Comparators in the Treatment of Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma in Treatment-naive Patients: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Target Oncol.* 2018 Apr;13(2):205–16.
10. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Votrient, INN: pazopanib) [Internet]. 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001141/WC500094275.pdf
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Sutent, INN: sunitinib) [Internet]. 2007. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000687/WC500057733.pdf
12. European Medicines Agency. Preliminary European Public Assessment Report (Cabometyx, INN: cabozantinib). 2018.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug;369(8):722–31.
14. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1769–70.

15. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061–8.
16. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer (NCT01835158) [Internet]. 2013 [cited 2018 May 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835158?term=NCT01835158&rank=1>
17. CABOSUN trial data on file: Baseline characteristics of subjects in IMDC intermediate prognosis group.
18. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ) [Internet]. 2008 [cited 2018 May 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941?term=NCT00720941&rank=1>
19. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb;28(6):1061–8.
20. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, Jewett MAS, Kapoor A, Kollmannsberger C, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol*. 2011;18 Suppl 2:S11-9.
21. Heng DY, Xie W, Bjarnason GA, Vaishampayan U, Tan M-H, Knox J, et al. Progression-free survival as a predictor of overall survival in metastatic renal cell carcinoma treated with contemporary targeted therapy. *Cancer*. 2011;117(12):2637–42.
22. Delea TE, Khuu A, Heng DY, Haas T, Soulières D. Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2012;107(7):1059–68.
23. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014;120(1):52–60.
24. Bria E, Massari F, Maines F, Pilotto S, Bonomi M, Porta C, et al. Progression-free survival as primary endpoint in randomized clinical trials of targeted agents for advanced renal cell carcinoma. Correlation with overall survival, benchmarking and power analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(1):50–9.
25. Négrier S, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Korytowsky B, Sandin R, Charbonneau C, et al. Assessment of progression-free survival as a surrogate end-point for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50(10):1766–71.
26. Gelber R, Goldhirsch A. A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4(12):1772–9.
27. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, Cole BF. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: Clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res*. 2006;15(3):411–23.
28. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan;356(2):115–24.

29. Yang S, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*. 2010;102(10):1456–60.
30. Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, Deen KC, McCann L, Powles T, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016 Apr;122(7):1108–15.
31. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer*. 2012 May;106(10):1587–90.
32. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(7):577–84.
33. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1287–96.
34. 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(2):141–8.
35. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016;65(June):102–8.
36. G. Altman D. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991.
37. U.S. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of GW786034 (Pazopanib) In Metastatic Renal Cell Carcinoma* [Internet]. 2006 [cited 2018 May 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334282?term=NCT00334282&rank=1>

7 Appendices

7.1 Appendix 1: Search strategy

7.1.1 Complete search strategies for databases

7.1.2 Search strategy for PubMed

PubMed was searched April 20th, 2018.

- #1 "Carcinoma, renal cell" [mh]
- #2 hypernephroma*[tiab] OR nephroid carcinoma*[tiab] OR hypernephroid carcinoma*[tiab] OR kidney neoplasms*[tiab] OR grawitz tumor*[tiab] OR grawitz tumour*[tiab] OR mrcc*[tiab] OR arcc*[tiab]
- #3 carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR malignancies*[tiab] AND renal*[tiab] OR kidney*[tiab]
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 "cabozantinib"[nm]
- #6 cabozantinib*[tiab] OR cabometyx*[tiab] OR XL-184*[tiab] OR XL184*[tiab] OR bms 907351*[tiab] OR bms907351*[tiab] OR cometriq*[tiab]
- #7 #5 OR #6
- #8 "pazopanib"[nm]
- #9 pazopanib*[tiab] OR votrient*[tiab] OR armala*[tiab] OR AR-42*[tiab] OR HDAC-42*[tiab] OR OSU-HDAC42*[tiab] OR GW786034*[tiab] OR GW 786034*[tiab] OR GW 780604*[tiab] OR GW780604*[tiab] OR sb710468*[tiab] OR sb 710468*[tiab]
- #10 #8 OR #9
- #11 "sunitinib"[nm]
- #12 sunitinib*[tiab] OR sutent*[tiab] OR su 011248*[tiab] OR su011248*[tiab] OR su 11248*[tiab] OR su11248*[tiab] OR pha-290940ad*[tiab] OR pha290940ad*[tiab]
- #13 #11 OR #12
- #14 #4 AND (#7 OR #10 OR #13)
- #15 Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #16 animals [mh] NOT humans [mh]
- #17 #15 NOT #16
- #18 #14 AND #17

Hits: 559

7.1.3 Search strategy for Cochrane

Cochrane was searched April 20th, 2018.

- #1 [mh "carcinoma, renal cell"]
- #2 hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma* or kidney neoplasms* or grawitz tumor* or grawitz tumour* or mrcc* or arcc*:ti,ab,kw
- #3 carcinoma* or adenocarcinoma* or cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or malignancies* and (renal* or kidney*):ti,ab,kw
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 cabozantinib* or cabometyx* or XL-184* or XL184* or bms 907351* or bms907351* or cometriq*:ti,ab,kw
- #6 pazopanib* or vortient* or armala* or AR-42* or HDAC-42* or OSU-HDAC42* or GW786034* or GW 786034* or GW 780604* or GW780604* or sb710468* or sb 710468*:ti,ab,kw
- #7 sunitinib* or sutent* or su 011248* or su011248* or su11248 or su 11248* or pha-290940ad* or pha290940ad*:ti,ab,kw
- #8 #5 or #6 or #7 1024
- #9 #4 and #8
- #10 [mh "randomized controlled trial"] or [mh "randomized controlled trial as topic"] or [mh "clinical trial"] or [mh "clinical trial as topic"]
- #11 [mh animals] not [mh human]
- #12 #10 not #11
- #13 #9 and #12

Hits: 14

7.1.4 Inclusion and exclusion criteria

Table 11: Inclusion and exclusion criteria applied in the selection of literature.

Inclusion criteria	<p>Population: Treatment-naïve adults with advanced renal cell carcinoma with intermediate or poor risk per IMDC criteria</p> <p>Intervention(s): Cabozantinib</p> <p>Comparator(s): Pazopanib, Sunitinib</p> <p>Outcomes: OS, PFS, Quality of life, SAE, ORR, DoR</p> <p>Settings (if applicable): N/A</p> <p>Study design: RCT</p> <p>Language restrictions: English, Danish, Norwegian, Swedish</p> <p>Other search limits or restrictions applied: N/A</p>
Exclusion criteria	<p>Population:</p> <p>Intervention(s):</p> <p>Comparator(s): Placebo</p> <p>Outcomes:</p> <p>Settings (if applicable):</p> <p>Study design:</p> <p>Publication type: Reviews, meta-analyses</p> <p>Language restrictions:</p> <p>Other search limits or restrictions applied:</p>

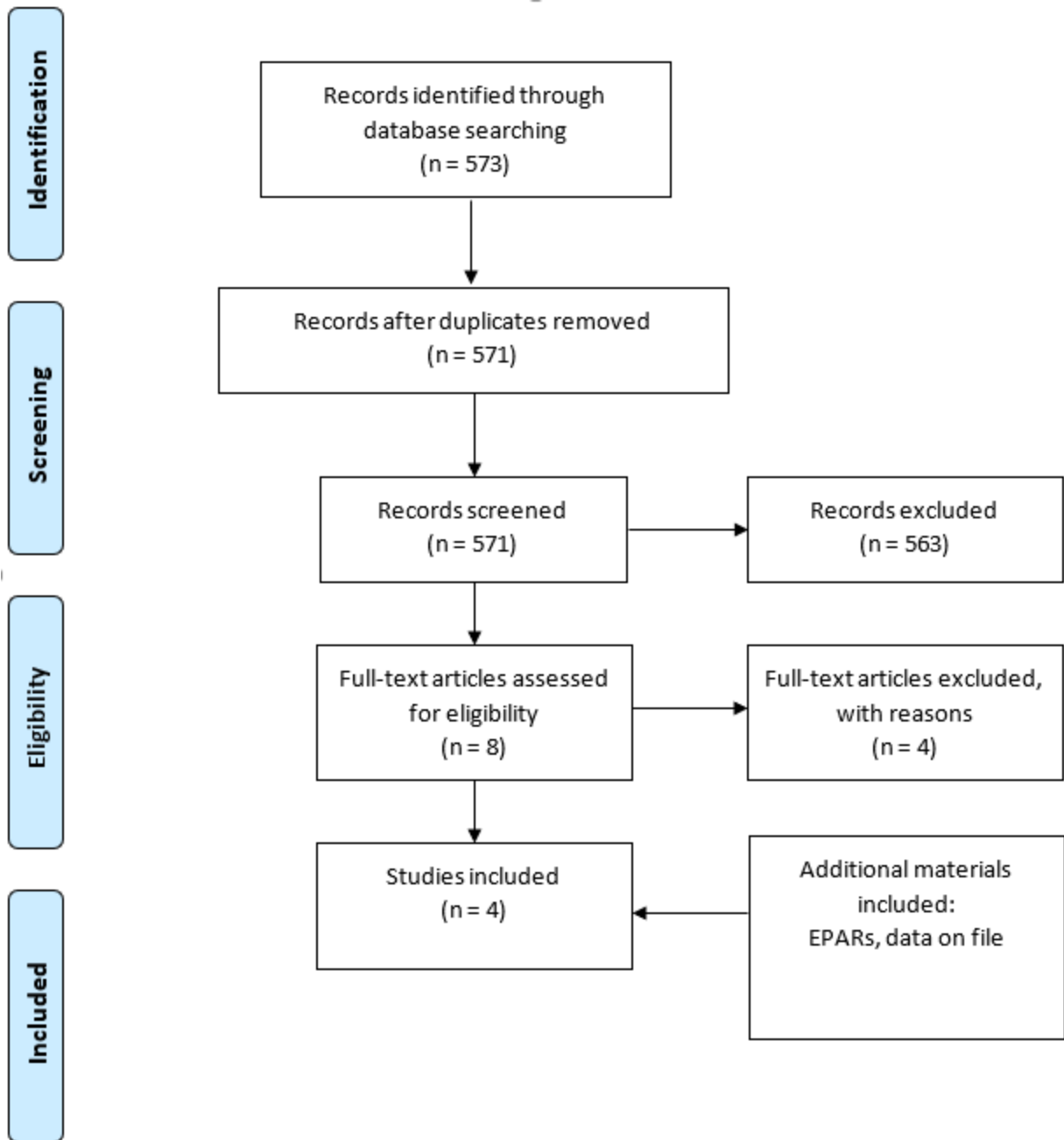
7.1.5 References excluded after full-text screening

Table 12: List of references excluded after full-text screening, including the reasons for exclusion.

Author	Year	Title	Journal	Reason for not including
Beaumont, Jennifer L; Salsman, John M; Diaz, Jose; Deen, Keith C; McCann, Lauren; Powles, Thomas; Hackshaw, Michelle D; Motzer, Robert J; Cella, David	2016	Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma.	Cancer	Wrong outcomes
Granovetter, M	2016	Benefits of pazopanib over sunitinib for renal cell carcinoma.	The Lancet Oncology	Wrong outcomes
Haaland, Benjamin; Chopra, Akhil; Acharyya, Sanchalika; Fay, Andre P; Lopes, Gilberto de Lima	2014	Comparative effectiveness of approved first-line anti-angiogenic and molecularly targeted therapeutic agents in the treatment of good and intermediate risk metastatic clear cell renal cell carcinoma.	BMC Cancer	Wrong study design

Iacovelli, Roberto; Verzoni, Elena; De Braud, Filippo; Procopio, Giuseppe	2014	First line treatment of metastatic renal cell carcinoma: two standards with different toxicity profile.	Cancer biology & therapy	Wrong publication type
--	------	--	-----------------------------	---------------------------

7.1.6 PRISMA flow diagram



7.2 Appendix 2: Main characteristics of VEG105192 study

Trial name	VEG105192
NCT number	NCT00334282
Objective [15]	<i>This randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluated efficacy and safety of pazopanib monotherapy in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).</i>
Publications – title, author, journal, year	<p><i>Bonate PL, Suttle AB. Modeling tumor growth kinetics after treatment with pazopanib or placebo in patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Jul;72(1):231-40. doi: 10.1007/s00280-013-2191-0. Epub 2013 May 29.</i></p> <p><i>Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, Lin Y, Baker-Neblett KL, Martin AM, Figlin RA, Hutson TE, Sternberg CN, Amado RG, Pandite LN, Heymach JV. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. Lancet Oncol. 2012 Aug;13(8):827-37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70241-3. Epub 2012 Jul 2.</i></p> <p><i>Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25.</i></p> <p><i>Maitland ML, Wu K, Sharma MR, Jin Y, Kang SP, Stadler WM, Karrison TG, Ratain MJ, Bies RR. Estimation of renal cell carcinoma treatment effects from disease progression modeling. Clin Pharmacol Ther. 2013 Apr;93(4):345-51. doi: 10.1038/clpt.2012.263. Epub 2012 Dec 27.</i></p> <p><i>Xu CF, Reck BH, Goodman VL, Xue Z, Huang L, Barnes MR, Koshy B, Spraggs CF, Mooser VE, Cardon LR, Pandite LN. Association of the hemochromatosis gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma. J Hepatol. 2011 Jun;54(6):1237-43. doi: 10.1016/j.jhep.2010.09.028. Epub 2011 Feb 12.</i></p> <p><i>Xu CF, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, Chen EP, Ellens HE, Mooser VE, Cardon LR, Spraggs CF, Pandite L. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. Br J Cancer. 2010 Apr 27;102(9):1371-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605653. Epub 2010 Apr 13.</i></p> <p><i>Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results</i></p>

	<p><i>and safety update. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010. Epub 2013 Jan 12.</i></p> <p><i>Goldstein D, Rosenberg JE, Figlin RA, Townsend RR, McCann L, Carpenter C, Pandite L. Is change in blood pressure a biomarker of pazopanib and sunitinib efficacy in advanced/metastatic renal cell carcinoma? Eur J Cancer. 2016 Jan;53:96-104. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.006. Epub 2015 Dec 15.</i></p> <p><i>Sorich MJ, Kichenadasse G, Rowland A, Woodman RJ, Mangoni AA. Angiotensin system inhibitors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: A pooled secondary analysis of clinical trials. Int J Cancer. 2016 May 1;138(9):2293-9. doi: 10.1002/ijc.29972. Epub 2016 Jan 6.</i></p> <p><i>Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, Lin Y, Swann S, Amado R, Pandite L. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2014 Nov 11;111(10):1909-16. doi: 10.1038/bjc.2014.503. Epub 2014 Oct 28. Erratum in: Br J Cancer. 2014 Dec 9;111(12):2383.</i></p>
Study type and design [15]	<p><i>Placebo-controlled, randomized, double-blind, global, multicenter, phase III study. Randomization was stratified on the basis of ECOG PS (0 v 1), prior nephrectomy (yes v no), and prior systemic treatment for advanced RCC (treatment naive v cytokine pretreated). Patients were centrally randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either 800 mg pazopanib once daily or matching placebo. Patients received continuous treatment until disease progression, death, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent for any reason.</i></p>
Follow-up time	N/A
Population (inclusion and exclusion criteria) [37]	<p style="text-align: center;">Inclusion Criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Diagnosis of clear cell RCC that is predominantly clear cell histology. Note: cytology cannot be the only pathologic criteria to confirm clear cell RCC. Patients with tumor types that are interpreted as non-clear cell, e.g. papillary, are excluded.</i> • <i>Locally advanced RCC (defined as disease not amenable to curative surgery or radiation therapy) or metastatic RCC (equivalent to Stage IV RCC according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging.</i> • <i>Note: If the metastatic disease is restricted to a solitary lesion, its neoplastic nature must be confirmed by histology or cytology. Cytology cannot be the only pathologic criteria to confirm clear cell RCC, but can be used in a patient with histologically confirmed clear cell RCC to confirm that metastatic disease is neoplastic in nature.</i>

- *Must have measurable disease, i.e. presenting with at least one measurable lesion per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). A measurable lesion is defined as a lesion that can be accurately measured in at least one dimension with the longest diameter ≥ 20 mm using conventional techniques, or ≥ 10 mm with spiral CT scan.*
- *Note: Patient should be excluded if all baseline measurable lesions are within previously irradiated areas.*
- *Note: A patient must complete all the baseline disease assessments in order to be eligible. Baseline head, chest, abdominal and pelvic CT or MRI scans must be performed within 2 weeks prior to the first dose of study medication; baseline bone scan must be performed within 3 weeks of the first dose of study medication.*
- *Patients who have received only one prior systemic treatment for locally advanced or metastatic RCC with documented disease progression or documented treatment discontinuation due to unacceptable toxicity. This first-line systemic treatment must be cytokine based.*
- *Note: The first-line cytokine-based treatment can be interleukin-2 (IL-2) or interferon- α (INF α) monotherapy, IL-2 in combination with INF- α , IL-2 and/or INF- α in combination with chemotherapy, hormonal or other therapies excluding agents targeting angiogenesis pathways. Agents in a combination regimen can be given sequentially if the treatment sequence is pre-determined and the patient does not fail one agent prior to starting another.*
- *Note: Prior adjuvant or neo-adjuvant therapies are permitted excluding any agents that target vascular endothelial growth factor (VEGF) or VEGF receptors. The adjuvant/neo-adjuvant therapies should not be considered as first-line systemic treatment for advanced RCC.*

Or,

- *Patients who have received no prior systemic therapy for advanced/metastatic RCC can be enrolled if under any of the following circumstances:*
- *Patients who live in countries or regions where there is no established standard first-line therapy for advanced/metastatic RCC or where there are barriers to the access of established therapies such as sunitinib, sorafenib, INF α or IL-2.*
- *Patients who live in countries or regions where IL-2 or INF- α has been approved for the treatment of advanced/metastatic RCC, however, these agents are generally not recognized by the local clinical community as a standard treatment for advanced/metastatic RCC, or where the physician and the patient have determined that the available cytokine therapies are not an acceptable therapeutic option.*
- *Patients who have recurred following prior adjuvant or neo-adjuvant cytokine therapy for RCC are eligible to participate without receiving a*

	<p><i>first-line systemic treatment for locally advanced or metastatic RCC. These patients should be stratified as the first-line population.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Male or female ≥ 18 years of age.</i> • <i>A woman is eligible to participate in the study if she is of:</i> • <i>Non-childbearing potential (i.e., physiologically incapable of becoming pregnant), including any female who:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Has had a hysterectomy,</i> • <i>Has had a bilateral oophorectomy (ovariectomy),</i> • <i>Has had a bilateral tubal ligation,</i> • <i>Is post-menopausal (total cessation of menses for ≥1 year).</i> • <i>Childbearing potential, has a negative serum pregnancy test within 2 weeks of the first dose of study medication, and agrees to use adequate contraception. GSK acceptable contraceptive methods, when used consistently and in accordance with both the product label and the instructions of the physician, are as follows:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>An intrauterine device with a documented failure rate of less than 1% per year.</i> • <i>Vasectomized partner who is sterile prior to the female patient's entry and is the sole sexual partner for that female.</i> • <i>Complete abstinence from sexual intercourse for 14 days before exposure to investigation product, through the clinical trial, and for at least 21 days after the last dose of investigational product.</i> • <i>Double-barrier contraception (condom with spermicidal jelly, foam suppository, or film; diaphragm with spermicide; or male condom and diaphragm with spermicide).</i> • <i>Oral contraceptives are not reliable due to the potential for drug-drug interactions.</i> • <i>A man with a female partner of childbearing potential is eligible to enter and participate in the study if he is abstinent or uses a barrier method of contraception during the study.</i> • <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0 or 1</i> • <i>Adequate baseline organ function defined as:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Hematologic function: Absolute Neutrophil Count (ANC) ≥1 x 10⁹/L Hemoglobin ≥ 9 g/dL Platelet ≥75 x 10⁹/L</i> • <i>Hepatic function: Total bilirubin ≥ 1.5 x Upper Limit of Normal (ULN) Aspartate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) ≥ 2 x ULN</i> • <i>Renal function: Calculated creatinine clearance ≥30 mL/min [See Section 14.6 Appendix 6] and ≥Urine protein is 0, trace, or +1 determined by dipstick urinalysis, or < 1.0 gram determined by 24-hour urine protein analysis.</i> • <i>Note: A patient should first be screened with dipstick urinalysis. If urine protein is ≥2+, then a 24-hour urine protein must be assessed and patient will be excluded if 24-hour urine protein is ≥ 1.0 gram.</i>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Corrected serum calcium level within normal range per local clinical laboratory standard.</i> <p><i>Note: Patients with hypercalcemia should be treated until the corrected serum calcium level reaches the normal range.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>At least 4 weeks must have elapsed since the last surgery and 2 weeks must have elapsed since radiotherapy or the last systemic cytokine therapy.</i> • <i>Complete recovery from prior surgery, and/or reduction of all AEs to Grade 1 from prior systemic therapy or radiotherapy.</i> • <i>Note: In patients with prior radiotherapy, the steroid doses should be stable or decreasing for at least 2 weeks.</i>
	<p>Exclusion Criteria</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pregnant or lactating female.</i> • <i>History of another malignancy.</i> • <i>Note: Patients who have had another malignancy and have been disease-free for 5 years, or patients with a history of completely resected non-melanomatous skin carcinoma or successfully treated in situ carcinoma are eligible.</i> • <i>History or presence of central nervous system (CNS) metastasis or leptomeningeal tumors as documented by CT or MRI scan, analysis of cerebrospinal fluid or neurological exam.</i> <p><i>Note: A baseline brain CT or MRI scan must be obtained in all patients within 2 weeks of the first dose of study medication.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Malabsorption syndrome or disease that significantly affects gastrointestinal function, or major resection of the stomach or small bowel that could affect the absorption of pazopanib.</i> • <i>Unable to swallow and retain orally administered medication.</i> • <i>Active peptic ulcer disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, or other gastrointestinal conditions with increased risk of perforation; history of abdominal fistula, gastrointestinal perforation, or intra-abdominal abscess within 4 weeks prior to beginning study treatment.</i> • <i>History of human immunodeficiency virus infection.</i> • <i>Presence of uncontrolled infection.</i> • <i>Corrected QT interval (QTc) prolongation defined as QTc interval > 470 msec.</i> • <i>History of Class III or IV congestive heart failure according to New York Heart Association (NYHA) classification.</i> • <i>History of any one of the following cardiac conditions within the past 6 months:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cardiac angioplasty or stenting, or</i> • <i>Myocardial infarction, or</i> • <i>Unstable angina.</i> • <i>History of cerebrovascular accident within the past 6 months.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Poorly controlled hypertension [defined as systolic blood pressure (SBP) of ≥ 140mmHg, or diastolic blood pressure (DBP) of ≥ 90mmHg]. • Note: Initiation or adjustment of antihypertensive medication(s) is permitted prior to study entry. The blood pressure must be re-assessed on two occasions that are separated by a minimum of 24 hours. The mean SBP / DBP values from both blood pressure assessments must be $< 140/90$mmHg in order for a patient to be eligible for the study. • History of untreated deep venous thrombosis (DVT) within the past 6 months (e.g. a calf vein thrombosis that is not treated). <p>Note: Patients with recent DVT who are treated with therapeutic anti-coagulating agents (excluding therapeutic warfarin) for at least 2 weeks are eligible.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presence of any non-healing wound, fracture, or ulcer, or presence of symptomatic peripheral vascular disease. • Evidence of bleeding diathesis or coagulopathy. • Any serious and/or unstable pre-existing medical, psychiatric, or other conditions that could interfere with patient's safety, obtaining informed consent or compliance to the study. • Has taken any prohibited medications within 14 days of the first dose of study medication. • Current or prior use of an investigational anti-cancer drug within 4 weeks of start of study. • Prior use of an investigational or licensed drug that targets VEGF or VEGF receptors (eg. bevacizumab, sunitinib, sorafenib, etc). 																																																																										
Intervention [15]	<p>Patients were centrally randomly assigned in a 2:1 ratio to receive either 800 mg pazopanib once daily or matching placebo. Study medications were administered orally 1 hour before or 2 hours after meals. Dose modification guidelines for adverse events (AEs) were prespecified. Patients received continuous treatment until disease progression, death, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent for any reason.</p> <p>290 patients received pazopanib and 145 patients received placebo.</p>																																																																										
Baseline characteristics [15]	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5">Table 1. Patient Demographics and Disease Characteristics</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th colspan="2">Pazopanib (n = 290)</th> <th colspan="2">Placebo (n = 145)</th> </tr> <tr> <th>No.</th> <th>%</th> <th>No.</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age, years</td> <td>59</td> <td></td> <td>60</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>28-85</td> <td></td> <td>25-81</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>198</td> <td>68</td> <td>109</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td>Race</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> White</td> <td>252</td> <td>87</td> <td>122</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td> Asian</td> <td>36</td> <td>12</td> <td>23</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td> Black</td> <td>1</td> <td>< 1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td> Other</td> <td>1</td> <td>< 1</td> <td>0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Histology*</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Clear cell</td> <td>264</td> <td>91</td> <td>129</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td> Predominantly clear cell</td> <td>25</td> <td>9</td> <td>16</td> <td>11</td> </tr> </tbody> </table>	Table 1. Patient Demographics and Disease Characteristics					Parameter	Pazopanib (n = 290)		Placebo (n = 145)		No.	%	No.	%	Median age, years	59		60		Range	28-85		25-81		Sex					Male	198	68	109	75	Race					White	252	87	122	84	Asian	36	12	23	16	Black	1	< 1	0		Other	1	< 1	0		Histology*					Clear cell	264	91	129	89	Predominantly clear cell	25	9	16	11
Table 1. Patient Demographics and Disease Characteristics																																																																											
Parameter	Pazopanib (n = 290)		Placebo (n = 145)																																																																								
	No.	%	No.	%																																																																							
Median age, years	59		60																																																																								
Range	28-85		25-81																																																																								
Sex																																																																											
Male	198	68	109	75																																																																							
Race																																																																											
White	252	87	122	84																																																																							
Asian	36	12	23	16																																																																							
Black	1	< 1	0																																																																								
Other	1	< 1	0																																																																								
Histology*																																																																											
Clear cell	264	91	129	89																																																																							
Predominantly clear cell	25	9	16	11																																																																							

		Median time since initial diagnosis, months	15.7	13.8	
		Range	0-184.0	1.0-152	
		Most common sites of metastasis†			
		Lung	214	74	106
		Lymph nodes	157	54	86
		Bone	81	28	38
		Liver	75	26	32
		Kidney	66	23	36
		No. of organs involved†			
		1	53	18	20
		2	78	27	50
		> 3	159	55	75
		ECOG performance status			
		0	123	42	60
		1	167	58	85
		MSKCC risk category‡			
		Favorable	113	39	57
		Intermediate	159	55	77
		Poor	9	3	5
		Unknown§	9	3	6
		Prior nephrectomy	258	89	127
		Prior systemic treatment			
		Treatment naïve	155	53	78
		Cytokine pretreated	135	47	67
		Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.			
		*Histology at initial diagnosis was missing for one patient in the pazopanib arm.			
		†As defined by the investigator.			
		‡One hundred eight of the MSKCC risk group assignments required the use of total calcium measurements because of missing baseline albumin levels to calculate corrected calcium.			
		§Patients with an unknown MSKCC risk category were missing results for one or more of the five risk criteria.			

Primary and secondary endpoints [15]	<p>Primary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Progression-free survival. Assessments of progression and non-progression were made by an independent imaging review committee for the primary analysis.</i> <p>Secondary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Overall Survival</i> • <i>Overall Response</i> • <i>Participants With Complete Response, Partial Response, or 6 Months of Stable Disease</i> • <i>Duration of Response</i> • <i>Time to Response as Assessed by an Independent Review Committee</i> • <i>Adjusted Mean Change From Baseline in the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (QOL) Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ C-30) Score at Weeks 6, 12, 18, 24, and 48</i> • <i>Adjusted Mean Change From Baseline in the Index Score of the EQ-5D (EuroQoL [Quality of Life]-5D) Questionnaire at Weeks 6, 12, 18, 24, and 48</i> • <i>Adjusted Mean Change From Baseline in the Visual Analog Scale (VAS) Score of the EQ-5D (EuroQoL [Quality of Life]-5D) Questionnaire at Weeks 6, 12, 18, 24, and 48.</i>
--------------------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Plasma Pazopanib Concentrations Before Dosing and at 2, 4, and 8 Hours After Dosing on Day 1 and Week 3</i> • <i>Baseline Expression Levels of the Indicated Target Proteins in Pazopanib- and Placebo-treated Participants</i>
Method of analysis [15]	<p><i>Efficacy end points were analyzed in all patients randomized to a treatment arm according to the intention-to-treat principle. Safety analyses were performed on the basis of the actual treatment received in patients who were randomized and received one dose of investigational product.</i></p> <p><i>Kaplan-Meier methods were used to analyze PFS and OS. Comparisons between arms were made using a log-rank test (one sided) stratified by ECOG PS and prior therapy. Hazard ratios were calculated using a stratified Pike estimator utilizing the same factors. The primary analysis of PFS was based on IRC assessments.</i></p>
Subgroup analyses [15]	<p><i>Predefined subgroup analyses of progression-free survival per independent review.</i></p>

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecellekarcinom

Handelsnavn	Cabometyx
Generisk navn	Cabozantinib
Firma	IPSEN
ATC-kode	L01XE26
Virkningsmekanisme	Cabozantinib hæmmer tyrosinkinaseenzymer (TKI), der findes i forskellige receptorer på kræftceller, herunder særligt enzymerne i hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein (MET) og vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF)-receptorer.
Administration/dosis	Oral behandling med tablet a 60 mg x 1 dagligt. Behandlingsskemaet fortsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet.
Forventet EMA Indikation	1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom til behandlingsnaive voksne patienter i intermediær eller dårlig prognose i henhold til IMDC's kriterier.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	12. april 2018 12. april 2018 17658 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Cabozantinib.....	5
3	Kliniske spørgsmål.....	6
3.1	Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?.....	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål.....	9
	Mindre vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning.....	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer.....	13
7	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14

Forkortelser

ARR:	Absolut risiko reduktion
AXL:	Anexelekto (GAS6-receptor)
CI:	Konfidensinterval
DOR:	Responsvarighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ C-30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ- 5D:	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard Ratio
HRQoL:	<i>Health related quality of life</i>
IMDC:	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> (redskab til prognosegruppeallokering)
MET	Hepatocyt vækstfaktor-receptorprotein
mRCC:	Lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nykræft
mTOR:	Proliferative signalhæmmere
NCNN-FKSI-19:	<i>National comprehensive cancer network/Functional assessment of Cancer therapy (FACT)-Kidney Symptom Index</i>
OR:	Odds Ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
TKI:	Tyrosin kinase inhibitorer
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktor receptor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af indikationsudvidelsen på cabozantinib med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af de populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende cabozantinib modtaget den 9. februar 2018. Cabozantinib er allerede i september 2016 godkendt til voksne patienter, der tidligere har modtaget VEGF-behandling. Denne vurdering omfatter derfor alene indikationsudvidelsen, som omfatter behandlingsnaive patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af cabozantinib som 1. linjebehandling af mRCC sammenlignet med dansk standardbehandling (pazopanib og sunitinib). Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en sammenlignende analyse mellem cabozantinib og de valgte komparatorer, pazopanib og sunitinib af både absolutte og relative værdier for den angivne population i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling skal udføres, som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

2 Baggrund

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

RCC opstår fra nyreepitelet, 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 histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC [3].

Prævalens og incidens

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70 års alderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling.

Prognosen af RCC er væsentligt forbedret de sidste 15 år, og 5-års overlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [4]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede RCC-tilfælde, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosin kinase hæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [5].

2.1 Nuværende behandling

Patienter i god almen tilstand (< 5 % af det samlede antal patienter) tilbydes i udgangspunktet kurativ behandling med kirurgi [5]. Er kirurgisk behandling ikke en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling.

Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [6]. IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler, på baggrund af seks risikofaktorer, patienterne i tre prognosegrupper; god, intermediær og dårlig.

Risikofaktorerne for prognosestratificering er som følger:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra diagnose til opstart af onkologisk behandling
- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofil antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > 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**.

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS-behandlingsvejledning fra 2016, som følger [5]:

I 1. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er pazopanib førstevalg, mens sunitinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør temsirolimus overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe. Pazopanib anbefales som førstevalg fremfor sunitinib, da pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil samt en mere favorabel HRQoL-profil.

Fagudvalget vurderer, trods indplacering af pazopanib som førstevalg i RADS behandlingsvejledning, at det er relevant at angive både pazopanib og sunitinib som komparatorer, da dette giver mulighed for at vurdere den kliniske merværdi af cabozantinib på baggrund af et stærkere datagrundlag.

I 2. linjebehandling af patienter med mRCC (god/intermediær og dårlig prognosegruppe) er nivolumab førstevalg for alle prognosegrupper, mens cabozantinib bør overvejes som andetvalg til alle tre prognosegrupper. Derudover bør axitinib overvejes som andetvalg til patienter i dårlig prognosegruppe.

Denne vurdering omfatter i henhold til EMA indikationen alene patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe.

2.2 Cabozantinib

Cabozantinib hæmmer multiple receptortyrosinkinaser, som er involveret i tumorvækst og dannelsen af nye blodkar. Særligt fremhæves hæmning af VEGF- og hepatocytvævsfaktorreceptorprotein (MET)-receptorer samt anelekto (GAS6-receptor) (AXL). Derudover hæmmer cabozantinib flere andre tyrosinkinaser [7].

Cabozantinib forventes godkendt til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), som tidligere er behandlet med målrettet vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) (2. linjebehandling). Cabozantinib er i forvejen godkendt til 2. linjebehandling af RCC (jf. afsnit 2.1). Indikationsudvidelsen omfatter voksne patienter med mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke har modtaget tidligere behandling (1. linjebehandling).

Cabozantinib er formuleret som oral tabletbehandling i styrkerne 60, 40 og 20 mg. Anbefalet dosis er 60 mg én gang om dagen. Behandlingskemaet forsættes til sygdomsprogression eller uacceptabel toxicitet. Ved behov for dosisreduktion, fx på grund af bivirkninger, anbefales det, at dosis af cabozantinib reduceres til 40 mg dagligt og dernæst til 20 mg dagligt, eller at behandlingen helt afbrydes. Doseringsafbrydelse anbefales til kontrol af toksicitet af grad 3 eller højere eller uacceptabel grad 2 toksicitet. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable [7].

3 Kliniske spørgsmål

Nedenfor beskrives det kliniske spørgsmål, som danner grundlag for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi af cabozantinib som 1. linjebehandling til mRCC. Fagudvalget for nyrekræft definerer klinisk betydende forskelle for et lægemiddel som 10 % forbedring i effekt og livskvalitet og 10 % reduktion i alvorlige bivirkninger i forhold til komparator.

3.1 *Hvad er den kliniske merværdi af cabozantinib til voksne patienter med mRCC, der ikke har modtaget tidligere behandling?*

Population

Data ønskes, i henhold til EMA-indikationsudvidelsen, opgjort samlet for:

- Voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC kriterier med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling

Herudover ønsker fagudvalget at orientere sig i resultaterne opgjort separat for begge prognosegrupper (intermediær og dårlig), dette vil ikke vægte i den samlede vurdering af klinisk merværdi.

Intervention

Cabozantinib (som beskrevet i afsnit 2.2)

Komparator

Pazopanib (som beskrevet i afsnit 2.1)

Sunitinib

Effektmål (se tabel 1)

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

Fagudvalget vurderer følgende tre effektmål som kritisk vigtige: samlet overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) samt livskvalitet; og følgende tre effektmål som vigtige: alvorlige bivirkninger, objektiv responsrate (ORR) og responsvarighed.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi) jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Der er stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper udtrykt ved en variation på 6-34 måneder [8], derfor ønsker fagudvalget i henhold indikationsudvidelsen at orientere sig i data opgjort for patienter i hhv. intermediaer og dårlig prognosegruppe. Vurderingen af klinisk merværdi baseres på den samlede population.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS i måneder	3 måneder
			OS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i måneder	3 måneder
			PFS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Livskvalitet (fx EORTC-QLQ-30)	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i fx EORTC-QLQ-30	10 point eller 10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår ORR (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator

Respons- varighed (Duration of response, DOR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median DOR i måneder.	2 måneder
---	--------	--	--------------------------	-----------

Tabel 1: Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Tidshorisont

Den samlede kliniske merværdi af cabozantinib baseres, med udgangspunkt i den indsendte foreløbige ansøgning, på en beregning af effekt ved 12 måneder og 24 måneder. Såfremt der ikke eksisterer data med denne tidshorisont, ønskes en så lang opfølgningstid som muligt for hvert effektmål for både intervention og komparator.

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. 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 måneder og 24 måneder. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut 10 % forbedring i OS-rate og 3 måneders forbedring i median overlevelse sammenlignet med komparator er klinisk relevant for den samlede population.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression. PFS er en ofte anvendt surrogatmarkør for overlevelse i onkologiske studier. I modsætning til OS påvirkes PFS ikke af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, da patienterne følges over kortere tid. Fagudvalget vurderer derfor, at PFS er et kritisk effektmål. Med eksisterende behandling vurderer fagudvalget, at kun få patienter vil have en median PFS på > 12 måneder. Fagudvalget vurderer, at en absolut 10 % forbedring i PFS rate sammenlignet med komparator vil være klinisk relevant. Herudover vurderer fagudvalget at, den mindste klinisk relevante forskel for median PFS er 3 måneder.

Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [9], EQ- 5D (EuroQol- 5 Dimension), NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet [10]. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [11], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point.

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige

effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100-pointskala er en ændring på 10 point eller en absolut forbedring på 10 % sammenlignet med komparator.

Livskvalitet vurderes på en generisk livskvalitetsskala (fx EORTC-QLQ C-30), og såfremt der findes data på et specifikt instrument for nyrekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette. Disse data vil indgå i den samlede vurdering, og der er ikke defineret en mindste klinisk relevant forskel.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad III-IV er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [12]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut reduktion i alvorlige bivirkninger på 10 % sammenlignet med komparator. Der ønskes også en udspecificering af alle SAE og frekvens heraf i hhv. komparator og interventionsgruppe. Data for SAEs vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for sidstnævnte.

Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [13]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med komparator på 10 % ARR er klinisk relevant. ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Responsvarighed

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression [13]. Fagudvalget vurderer, at DOR er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 måneder.

Mindre vigtige effektmål

Behandlingsstop pga. bivirkninger

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

Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)

Fagudvalget finder, at forekomsten af ikkealvorlige bivirkninger er mindre vigtigt ift. vurdering af den kliniske merværdi.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (fx Medical Subject Headings, MeSH) og fritekst søgning skal anvendes.

Lægemiddel	Blokkene til venstre og højre kombineres med AND	Indikation
<ul style="list-style-type: none">cabozantinib, Cabometyx <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og evt. MeSH/supplementary concepts kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved co-formuleringer.</i></p>		<ul style="list-style-type: none">renal cell carcinoma <p><i>Termer for indikationerne, alternative stavemåder og eventuelle MeSH termer kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med OR.		
Komparator <ul style="list-style-type: none">pazopanib, Votrientsunitinib, Sutent <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og evt. MeSH/supplementary concepts kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved co-formuleringer.</i></p>		

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afreporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMA's EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baseline-karakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives hvilke studier, der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (Hvis relativ risiko (RR) = 0.5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0.5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (meta-analyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 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/laegehaandbogen/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. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2016.
5. 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>
6. 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.
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé. Cabozantinib (cabometyx). 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer.* 2014; 50:553–62.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst [internet].* 1993;85:365–76.
10. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. 2003.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44.
12. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45:228–47.

7 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Nyrekræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Frede Donskov, formand Overlæge, dr.med.	LVS, DSKO og Region Midtjylland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Andreas Carus Overlæge	Region Nordjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge	Region Sjælland
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Hovedstaden
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ljubjana Vukelic Andersen Overlæge	DSKF
2 Patienter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig), Pernille Skaarup Arrevad (sundhedsvidenskabelige konsulent), Lauge Neimann Rasmussen (sundhedsvidenskabelige konsulent), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) og Kirsten Holdt Henningsen (teamleder).