

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende avelumab i kombination med axitinib til metastatisk nyrecellekarcinom

Vers. 2.0



Bilagsoversigt

1. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. avelumab i kombination med axitinib
2. Høringssvar fra ansøger vedr. avelumab i kombination med axitinib
3. Medicinrådets vurdering vedr. avelumab i kombination med axitinib til behandling af metastatisk nyrecellekarcinom, version 2.0
4. Ansøgers kliniske ansøgning vedr. revurdering af avelumab i kombination med axitinib
5. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom, version 1.0

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

7.4.2022

CAF og DBS

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	20.04.2022 (revurdering)
Leverandør	Merck + Pfizer
Lægemiddel	Bavencio (avelumab) + Inlyta (axitinib)
Ansøgt indikation	1. linje behandling af renalcellecarcinom

Forhandlingsresultat

Amgros har følgende pris på Bavencio (avelumab) og Inlyta (axitinib):

Tabel 1: Forhandlingsresultat

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	Nuværende SAIP (DKK)	SAIP pr.1.9.2022	Rabatprocent ift. AIP (Nu/01.09.22)
Bavencio (avelumab)	20 mg/ml	10 ml.	6.817	████	████	██
Inlyta (axitinib)	1 mg	56 stk.	5.334	████	████	██████
Inlyta (axitinib)	3 mg	56 stk.	16.001	██████	██████	██████████

Inlyta (axitinib)	5 mg	56 stk.	26.669	██████	██████	██████
Inlyta (axitinib)	7 mg	56 stk.	37.337	██████	██████	██████

Konkurrencesituationen

Opdivo (nivolumab) i kombination med Yervoy (ipilimumab) blev godkendt til samme indikation i marts 2019 og er førstevalg i behandlingsvejledningen.

Yervoy (ipilimumab) er en del af et igangværende udbud. Aftalen starter 01.07.2022. Se tabel 2 for sammenligning af lægemiddelpriserne på de forskellige kombinationsbehandlinger.

Tabel 2: Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel	Anbefalet opstartsdosis og sammenligningsdosis*	Serier i 40 uger	Mg i alt over 40 ugers behandling**	Totale omkostninger for behandling i 40 uger (SAIP DKK)
Bavencio (avelumab) & Inlyta (axitinib)	Bavencio: 10 mg/kg IV hver 2. uge	20 serier	16.000	██████████
	Inlyta: 5 mg x 2 dagligt p.o.	Dagligt	2.800	
Opdivo (nivolumab) & Yervoy (ipilimumab)	Opdivo: De første 4 doser 3 mg/kg derefter 6 mg/kg hver 4. uge	11 serier	4.320	██████████
	Yervoy: (1 mg/kg) IV 4 gange hver 3. uge.	4 serier	320	
Keytruda (pembrolizumab) & Inlyta (axitinib)	Keytruda: 2 mg/kg IV hver 6. uge	7 serier	2.240	██████████
	Inlyta: 5 mg x 2 dagligt p.o.	Dagligt	2.800	

*Gennemsnitsvægt: 80 kg

**Info taget fra Medicinrådets baggrund for behandlingsvejledning på nyrekræft, tabel 54

Der er kommet nye priser på basislægemidlerne i forbindelse med nyrekræft behandlingsvejledningen. Disse priser vil være gældende fra d. 01.09.2022.

Se nedenstående tabel 3 for priserne for 40 ugers behandling.

Fra: [Julie Wright-Mill](#)
Til: [Cecilie Dyg Sperling](#)
Cc: [Hauberg, Daniel Sloth](#)
Emne: Høringssvar fra Merck/ Pfizer avelumab til behandling af RCC
Dato: 21. marts 2022 10:40:53
Vedhæftede filer: [image001.png](#)
[image002.jpg](#)
[image003.png](#)
[image004.png](#)
Prioritet: Høj

Kære Cecilie,

Merck/ Pfizer har modtaget udkastet af Medicinrådets vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom. Genansøgningen var baseret på en revurdering af klinisk spørgsmål 1 baseret på data med længere opfølgningstid. Vi har noteret, at den kliniske merværdi af avelumab/ axitinib ikke kan kategoriseres sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab.

Vi takker for grundigt arbejde og godt samarbejde i forbindelse med genansøgningen, og finder kategoriseringen af klinisk merværdi i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Vi vil dog gerne fremhæve 3 punkter fra Medicinrådets vurdering.

1. I Rådets vurdering fremgår det, at det nye datasæt ikke har ændret på den oprindelige konklusion, og at avelumab/axitinib derfor ikke kan ligestilles med ipilimumab/nivolumab mht. effekt og bivirkningsprofil. Vi vil gøre opmærksom på, at Rådets oprindelige konklusion var, at "data tyder på, at der er sammenlignelig effekt og bivirkningsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab". Dette er i øvrigt også formuleringen i den gældende behandlingsvejledning for nyrekræft. Vi mener, at det nye datasæt understøtter den forventede effekt og en ligestilling bør derfor efter vores mening være en rimelig konklusion.
2. Fagudvalget fremhæver en median OS forskel som grundlag for ikke at ligestille de to kombinationer. Vi vil gøre opmærksom på at 1) denne forskel ikke er signifikant og 2) er baseret på relativt flade kurver, hvor selv små forskelle i andel af overlevende patienter vil kunne udmønte sig i store forskelle i median overlevelse.
3. I vurderingen bemærker vi, at fagudvalget mener, at det bør undersøges om avelumab/axitinib kan være et relevant behandlingsalternativ til patienter, som ikke tåler eller ikke vil have gavn af standardbehandling med ipilimumab og nivolumab. Vi tolker derfor at det for klinikere og patienter er vigtigt med et alternativ, der kan imødekomme de behov, der er for behandling.

Baseret på input fra en dansk onkolog ved vi, at det drejer sig om en gruppe patienter med stor sygdomsbyrde, hvor hurtig effekt er vigtigt, samt en gruppe patienter med nogen autoimmunitet, hvor man ~~vi~~ ikke ~~er~~ vurderer det forsvarligt at give dobbelt-IO. Den samlede population er estimeret til 40-70 patienter årligt. Vi opfordrer til, at Medicinrådet benytter denne lejlighed til at anbefale en behandlingsmulighed, der har vist signifikant bedre effekt end TKI monoterapi

(nuværende 2. valg) og sammenlignelig effekt med standardbehandlingen, til gruppen af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Dermed sikres det at hele denne patientgruppe kan tilbydes de mest effektive og tolerable behandlinger. En konsekvens af en anbefaling af avelumab-axitinib vil være, at behandlingsvejledningen opdateres med avelumab-axitinib som 1. linje, 2.valg.

Ring endelig ved spørgsmål!

Bedste hilsner,
Julie

Med venlig hilsen/Best regards,

Julie Wright-Mill
Head of Market Access & Pricing, Denmark

Merck A/S | Merck Life Science A/S
Vandtårnsvej 62A, 5. A | 2860 Søborg | Denmark
Phone: +45 35 25 35 50 | Mobile: +45 28 93 85 05 | Fax: +45 35 25 35 55
E-mail: Julie.wright-mill@merckgroup.com | www.merckgroup.com

Nysgerrig? Følg Merck Danmark på: | Curious? Follow Merck Denmark on:

This message and any attachment are confidential and may be privileged or otherwise protected from disclosure. If you are not the intended recipient, you must not copy this message or attachment or disclose the contents to any other person. If you have received this transmission in error, please notify the sender immediately and delete the message and any attachment from your system. Merck KGaA, Darmstadt, Germany and any of its subsidiaries do not accept liability for any omissions or errors in this message which may arise as a result of E-Mail-transmission or for damages resulting from any unauthorized changes of the content of this message and any attachment thereto. Merck KGaA, Darmstadt, Germany and any of its subsidiaries do not guarantee that this message is free of viruses and does not accept liability for any damages caused by any virus transmitted therewith.

Click merckgroup.com/disclaimer to access the German, French, Spanish, Portuguese, Turkish, Polish and Slovak versions of this disclaimer.

Please find our Privacy Statement information by clicking here: merckgroup.com/privacy-statement-countries

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

Vurderingen af et nyt lægemiddel er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter. Version 2.0 indeholder en revurdering af klinisk spørgsmål 1 baseret på data med længere opfølgningstid.

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. marts 2022
Ikrafttrædelsesdato	23. marts 2022
Dokumentnummer	136661
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2022. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2022

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål med version 2.0.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	11
9	Lægemidlets værdi.....	12
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	12
9.1.1	Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	13
9.1.2	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1).....	16
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	19
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	20
9.2.1	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2).....	20
9.2.2	Evidensens kvalitet.....	23
10	Andre overvejelser.....	23
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	23
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	25
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	25
14	Referencer.....	26
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	28
16	Versionslog.....	29
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	30
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	30
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	32

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Bavencio og Inlyta
Generisk navn	Avelumab og axitinib
Firma	Merck og Pfizer
ATC-kode	L01XC31 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Avelumab er en immunchekpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotel vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3)
Administration/dosis	Avelumab 10 mg/kg som i.v. infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt p.o.
EMA-indikation	Avelumab i kombination med axitinib er indiceret som førstevalgsbehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom (mRCC)

2 Medicinrådets konklusion

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

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

Den oprindelige vurdering (version 1.0) baserede sig på data med begrænset opfølgningstid (median: 19 måneder). I version 2.0 er der inddraget data fra det samme studie med længere opfølgningstid (median: 35 måneder). Disse data har ikke ændret på den oprindelige konklusion, og Medicinrådet vurderer således, at avelumab/axitinib ikke kan ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til effekt og sikkerhedsprofil.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

- **merværdi af ukendt størrelse.**

Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

For patienter i god prognosegruppe er datagrundlag og konklusioner ikke revurderet i version 2.0.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

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

4 Formål med version 2.0

På rådsmødet den 22. januar 2020 besluttede Medicinrådet ikke at anbefale avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC) i god, intermediaær eller dårlig prognosegruppe ([link til anbefaling](#)).

Baggrunden for ikke at anbefale avelumab/axitinib til patienter i god prognosegruppe var, at der ikke var et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af avelumab/axitinib og omkostningerne ved behandling sammenlignet med sunitinib. Medicinrådet har tidligere vurderet, at sunitinib er klinisk ligestillet med tivozanib, som p.t. er dansk standardbehandling.

Baggrunden for ikke at anbefale avelumab/axitinib til patienter i intermediaær/dårlig prognosegruppe var, at det tilgængelige datagrundlag havde så kort opfølgningstid, at Medicinrådet ikke kunne vurdere effekt og sikkerhed af avelumab/axitinib overfor nivolumab/ipilimumab. Det fremhæves i anbefalingen, at de tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab, men indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg.

Ansøger har henvendt sig til Medicinrådet på baggrund af nye data med længere opfølgningstid fra det studie, der lå til grund for den oprindelige vurdering (JAVELIN Renal 101) for patienter i intermediaær og dårlig prognosegruppe. Formålet med denne opdatering af vurderingsrapporten er at foretage en revurdering af klinisk spørgsmål 1 og vurdere den værdi avelumab/axitinib har sammenlignet med nivolumab/ipilimumab til patienter med mRCC i intermediaær og dårlig prognosegruppe. For klinisk spørgsmål 2 vedr. patienter i god prognosegruppe er datagrundlag og konklusioner uændrede i forhold til version 1.0.

5 Baggrund

Nyrekraft

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

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

Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark [5]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

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

Patienter med mRCC inddeles i tre prognosegrupper: god, intermediaær eller dårlig. Fagudvalget anslår, at der årligt er 300 nye patienter, som får diagnosen mRCC, heraf er ca. 240 af patienterne i intermediaær eller

dårlig prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i intermediaer. De resterende patienter er i god prognosegruppe. Medianoverlevelsen ved targeteret behandling er næsten 4 år for patienter i god, 2 år for intermediaer og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe [5].

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de seneste 15 år. Seneste årsrapport fra Dansk Renal Cancer Database fra 2020 viste, at 1-års overlevelsen nu var 89 % og 5-årsoverlevelsen 63 % [4]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [7].

Nuværende behandling

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

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC sker i henhold til patientens prognose ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), sammenholdt med en vurdering af patientens almentilstand og eventuelle komorbiditeter [2].

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

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

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

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

Patienter med nydiagnosticeret mRCC behandles i Danmark med checkpoint-inhibitor immunterapi og/eller tyrosinkinasehæmmer afhængig af prognosegruppe. Ifølge [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) anbefales nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe, mens tivozanib anbefales til patienter i god prognosegruppe i første linje. Medicinrådet har vurderet, at sunitinib, pazopanib og tivozanib er klinisk ligestillede [6].

Anvendelse af det nye lægemiddel

Avelumab er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af avelumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [7].

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

Avelumab administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg hver 2. uge), mens axitinib administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab i kombination med axitinib fortsættes til progression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [7].

Kombinationsterapi med avelumab i kombination med axitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende clearcelle nyrekræft (mRCC) i god, intermediaer og dårlig prognosegruppe.

6 Metode

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

Ansøgningen som danner baggrund for version 1.0 blev modtaget den 1. november 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 25. september 2019.

Medicinrådet modtog den 7. oktober 2021 en ansøgning indeholdende nye kliniske data med længere opfølgningstid for patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe. Medicinrådet har valideret disse data og vurderet, at de nye data kan ændre ved Medicinrådets nuværende konklusion vedr. den kliniske værdi. Som beskrevet under 'formål med revurdering' indeholder vurderingsrapporten alene en revurdering af klinisk spørgsmål 1 vedr. patienter med mRCC i intermediaer og dårlig prognosegruppe.

Version 2.0 indeholder en indirekte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab (klinisk spørgsmål 1). Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning ved hjælp af Buchers metode, hvorefter de absolutte forskelle er beregnet ud fra hazard ratioerne, som beskrevet i [Medicinrådets håndbog for proces og metode](#).

Derudover indeholder version 2.0 en direkte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib overfor sunitinib (klinisk spørgsmål 2), men som er uændret i forhold til version 1.0.

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

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvæjer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

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

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

De ovennævnte primærstudier samt *European Public Assessment Report* (EPAR) og produktresumé for avelumab/axitinib [8] og nivolumab/ipilimumab [9] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

Tabel 1: Publikationer inkluderet i vurdering af avelumab og axitinib til mRCC – version 1.0

Reference	Studienavn	NCT-nummer
Motzer RJ, Penkov K et al. 2019 Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [7]	JAVELIN Renal 101	NCT02684006
Motzer RJ, Tannir NM et al. 2018 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [10]	CheckMate 214	NCT02231749
Cella D, Grünwald V et al. 2019 Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial [11]	CheckMate 214	NCT02231749

Motzer RJ, Rini BI et al. 2019 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [12].	CheckMate 214, opfølgende data på effekt og sikkerhed.	NCT02231749
---	--	-------------

Til revurderingen i version 2.0 har ansøger udført en opdateret litteratursøgning i september 2021 efter den søgestreng, der blev beskrevet i den oprindelige [protokol for avelumab i kombination med axitinib](#). Litteratursøgningen var begrænset til perioden fra 2019-2021, da perioden før 2019 er dækket af litteratursøgningen i version 1.0. Efter fjernelse af duplikater fra sidste søgning og gennemlæsning af fuldtekstartikler resulterede den nye søgning i tre nye publikationer, der rapporterer data fra JAVELIN Renal 101 eller Checkmate 214 (tabel 2). Yderligere har ansøger indsendt upublicerede og fortrolige data fra JAVELIN Renal 101 for overlevelsesraten ved 12 og 24 måneder, PFS-raten ved 12 måneder samt andelen af behandlingsrelaterede grad 3-4-bivirkninger.

Med disse data er den mediane opfølgningstid i JAVELIN Renal 101 nu 35 måneder, hvor den var ca. 19 måneder i vurderingsrapporten, version 1.0. Den mediane opfølgningstid for CheckMate 214 er nu 67,7 måneder, hvor den var 32,4 måneder i version 1.0.

Medicinrådet vurderer, at der fortsat er forskel på opfølgningstiden i de to studier, men opfølgningstiden i JAVELIN Renal 101 er nu så lang, at effekten af avelumab/axitinib bedre kan vurderes.

Tabel 2: Publikationer inkluderet i revurderingen af avelumab og axitinib til mRCC – version 2.0

Reference	Studienavn	Opfølgningstid	Anvendelse
Haanen J., Larkin J., et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. [13]	JAVELIN Renal 101 NCT02684006	35 måneder	Opdaterede data for median OS, median PFS og ORR
Motzer RJ et al. Conditional survival and 5- year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma (Poster) [14]	CheckMate 214 NCT02231749	67,7 måneder	Seneste opdaterede data, som anvendes til HR for OS og PFS, median OS og PFS, TRAE og ORR
Albiges L, et al, Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. [15]	NCT02231749	55 måneder	Opdaterede data, hvor OS-raten ved 24 måneder rapporteres samt bivirkninger
Motzer RJ, Rini BI, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. [12]	CheckMate 214 NCT02231749	32,4 måneder	Genbesøgt, da OS-raten ved 12 måneder for OS og PFS rapporteres

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor kombinationsbehandling med avelumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe, har ansøger indsendt en indirekte sammenlignende analyse baseret på data fra JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214. Ansøger har i de indirekte sammenlignende analyser brugt Buchers metode til at sammenligne HR, og den absolutte forskel er derefter udregnet ud fra den fremkomne HR, som beskrevet i Medicinrådets metoder.

Nyt i version 2.0

Revurderingen bygger på en opdateret indirekte sammenlignende analyse på baggrund af de opdaterede data fra begge studier.

Yderligere er der nu mulighed for at vurdere overlevelsesraten ved 12 og 24 måneder som forespurgt i protokollen, ligesom median OS og PFS nu er nået i JAVELIN Renal 101.

For effektmålet bivirkninger er den opdaterede analyse baseret på CheckMate 214 med en median opfølgningstid på 55 måneder og på JAVELIN Renal 101 med en median opfølgningstid på 35 måneder. I forhold til den kvalitative gennemgang af data er der ikke opdaterede informationer vedrørende immunrelaterede bivirkninger, og dette står som anført i version 1.0.

Medicinrådet har fået tilsendt data vedrørende livskvalitet, men data er ikke opgjort i de prognosegrupper, som er relevante for dansk klinisk praksis. Medicinrådet kan derfor ikke anvende disse data, og effektmålet kan fortsat ikke vurderes.

Medicinrådet vurderer, at revurderingen kan basere sig på de indsendte analyser.

Klinisk spørgsmål 2:

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

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

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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



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

Den oprindelige vurdering (version 1.0) baserede sig på data med begrænset opfølgningstid (median: 19 måneder). I version 2.0 er der inddraget data fra det samme studie med længere opfølgningstid (median: 35 måneder). Disse data har ikke ændret på den oprindelige konklusion, og Medicinrådet vurderer således, at avelumab/axitinib ikke kan ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til effekt og sikkerhedsprofil.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Nedenfor gennemgås datamaterialet, resultaterne og vurderingen af den værdien af avelumab/axitinib overfor nivolumab/ipilimumab.

Tablet 3: Kategorier og resultater – klinisk spørgsmål 1 – opdaterede data

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	-6,54 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,16 [0,89;1,52]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		12 mdr.: -2,84%-point [-8,77; 2,03] 24 mdr.: -4,26%-point [-12,74;3,12]	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		1,23 mdr.	Kan ikke kategoriseres			
	PFS-rate (MKRF: 10%-point)		Ved 12 mdr.: 3,66% [-8,44;15,04]	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	Avelumab + axitinib: NA Nivolumab + ipilimumab: 4 point [1,91;6,09]*	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig		Negativ værdi	RR: 	Negativ værdi	Negativ værdi
Objektiv responsrate	Andel patienter, der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	10,9 %-point [-1,75;27,5]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,26 [0,95;1,66]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi

Samlet kategori for lægemidlets værdi	Kan ikke kategoriseres
Kvalitet af den samlede evidens	Meget lav

NA: ikke angivet *Målt med EQ-5D, 103-ugers opfølgning ved version 1.0. Ikke opgjort med den længere opfølgningstid i version 2.0.

9.1.1 Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2)

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

Karakteristika

JAVELIN Renal 101:

JAVELIN Renal 101 var et ”open-label”, kontrolleret og randomiseret fase 3-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed ved behandling med avelumab i kombination med axitinib og sunitinib hos tidligere ubehandlede patienter med avanceret eller metastatisk nyrecellekræft (clearcelle). De inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 til enten avelumab plus axitinib eller sunitinib og stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 vs. 1) og geografisk region (USA vs. Canada og vestlige Europa vs. resten af verden). Der blev inkluderet 442 personer i avelumab/axitinibarmen og 444 personer i sunitinibarmen. Avelumab blev administreret med doser af 10 mg/kg hver 2. uge, og axitinib blev administreret oralt med en startdosis på 5 mg to gange dagligt. Sunitinib blev administreret oralt med en dosis på 50 mg to gange dagligt i fire uger i cyklusser på seks uger. Dosisjustering var tilladt. Dosisreduktion af avelumab var dog ikke tilladt, men enkelte infusioner kunne udelades ved toksisk effekt. Overkrydsning til anden behandling var ikke tilladt.

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

Der har indtil nu været tre data cut-off. Det første var i juni 2018, hvor den mediane opfølgningstid for PFS i den samlede population var 10,8 måneder i avelumab plus axitinibarmen og 8,6 måneder i sunitinibarmen [7]. Det andet data cut-off var i januar 2019 ved en median opfølgningstid for OS på ca. 19 måneder i begge arme. Ved det tredje data cut-off (april 2020), som ligger til grund for revurderingen for både OS og PFS, var den mediane opfølgningstid 34 måneder. Studiet er stadig i gang.

CheckMate 214:

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

I alt er 1096 patienter randomiseret i studiet. Af dem er 847 patienter i den intermedieære eller dårlige prognosegruppe randomiseret til behandling med enten nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1

mg/kg efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge (n = 425) eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause.

De primære effektmål i studiet er samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST version 1.1. De sekundære endepunkter er bivirkninger, ORR, PFS og OS hos intention-to-treat (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter omfatter effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt selvrapporteret livskvalitet (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19, FACT-G og EQ-5D-3L)). Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 25 måneder og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 32 måneder. Til grund for revurderingen ligger data cut-off med minimum 5 års opfølgningstid. Den mediane opfølgningstid var 67,7 måneder [13].

Population

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

Table 4: Baselinekarakteristika i JAVELIN Renal 101 [7]

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

Tabel 5: Baselinekarakteristika i CheckMate 214 [10]

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

Studiernes sammenlignelighed på tværs og ift. dansk patientpopulation

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

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og komparatorarmen inden for begge studier (JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214) med hensyn til alder, performancestatus og tidligere nefrektomi (fjernelse af en nyre). Avelumab /axitinib er indiceret til patienter i alle tre IMCD-prognosegrupper, mens nivolumab/ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Andelen af patienter i dårlig prognosegruppe ud af det samlede antal patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er sammenlignelig mellem de to studier (20,9 % vs. 21,4 %). Fagudvalget vurderer overordnet set, at patienterne i de to studier er repræsentative for den tilsvarende danske patientpopulation.

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

- Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. CheckMate 214 er designet til at undersøge effekt i patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Derfor rapporteres data samlet for disse patienter. JAVELIN Renal 101 er kun designet til at undersøge enkelte præspecificerede effekter i den samlede intermediære/dårlige prognosegruppe. Fagudvalget vurderer ikke, at dette påvirker resultaterne.

- Median opfølgningstid er 35 måneder i JAVELIN Renal 101, mens den er 67,7 måneder i CheckMate 214. Der er således fortsat forskel på opfølgningstiden i de to studier, men opfølgningstiden i JAVELIN Renal 101 er nu så lang, at median OS og PFS er nået, samt estimater for raten ved 12 og 24 måneder er angivet.

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den indirekte sammenlignende analyse af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab er foretaget med Buchers metode. De vurderede data for avelumab i kombination med axitinib stammer fra JAVELIN Renal 101-studiet [7] og data for nivolumab i kombination med ipilimumab stammer fra CheckMate 214 [10,12] for alle effektmål. De inkluderede analyser er baseret på data fra de relevante subgrupper (intermediær og dårlig prognosegruppe).

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-raten ved 12 og 24 måneder:

Data viser, at median OS var 40 måneder [30,5; NE] for avelumab/axitinib og 29,5 [24,8; 38] måneder for sunitinib, hvilket giver en absolut forskel på 10,5 måneder. Median OS var 47,0 [35,4;57,4] måneder for nivolumab/ipilimumab og 26,6 [22,6;33,5] måneder for sunitinib, hvilket giver en forskel på 20,4 måneder. Resultaterne af den indirekte sammenligning mellem avelumab/axitinib overfor nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på -6,54 måneder. Den absolutte effektforskel overstiger MKRF (sat til 3 måneder) til fordel for nivolumab/ipilimumab. Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan dog ikke kategoriseres, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimaterne.

OS-raten ved 12 måneder var [redacted] for avelumab/axitinib og [redacted] for sunitinib. OS-raten ved 12 måneder var 80 % for nivolumab/ipilimumab og 72 % for sunitinib.

OS raten ved 24 måneder var [redacted] for avelumab/axitinib og [redacted] for sunitinib. OS-raten ved 24 måneder var 66,4% for nivolumab/ipilimumab og 52,4 % for sunitinib.

Resultaterne af den indirekte sammenligning mellem avelumab/axitinib overfor nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på -2,84 %-point [-8,77; 2,03] for 12 månedersraten og -4,26 %-point [-12,74;3,12] for 24 månedersraten. Den absolutte effektforskel overstiger ikke MKRF for overlevelseshraten ved 12 og 24 måneder, som var sat til 10 %-point. Den foreløbige værdi for den absolutte forskel i OS-raten kan **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er 1,16 [0,89;1,52] **for OS**. På grund af konfidensintervallets bredde kan værdien af den relative effektforskel for overlevelse **ikke kategoriseres**.

Median PFS og PFS-rate:

Data viser, at median PFS var 11,1 [9,8;14,6] måneder for avelumab/axitinib og 8,2 [6,9;8,4] måneder for sunitinib, hvilket giver en absolut forskel på 2,9 måneder. Median PFS var 11,6 [8,4;16,5] måneder for nivolumab/ipilimumab og 8,3 [7,0;10,4] måneder for sunitinib, hvilket giver en forskel på 3,3 måneder.

Resultaterne for den indirekte sammenligning mellem avelumab/axitinib overfor nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på 1,23 måneder, hvilket ikke overstiger MKRF på 3 måneder. Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan dog ikke kategoriseres, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimerne.

PFS-raten ved 12 måneder var [redacted] for avelumab/axitinib og [redacted] for sunitinib, mens den var 41 % for nivolumab/ipilimumab og 36 % for sunitinib.

Resultatet af den indirekte sammenligning viser en absolut effektforskel på 3,66 %-point [-8,44-15,04 %-point], hvilket ikke overstiger MKRF, som var 10 %-point. Den foreløbige værdi for den absolutte forskel i PFS-raten kan **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Den relative effektforskel for PFS er beregnet ud fra en indirekte sammenligning af de tilgængelige hazard ratios for PFS (HR: 0,90 [0,65;1,25]). På grund af konfidensintervallets bredde kan værdien af den relative effektforskel for PFS **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

Samlet vurdering

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

Fagudvalget vurderer, at avelumab/axitinib er en god behandling til patienter med mRCC, men vurderer ikke, at den kan klinisk ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til samlet overlevelse. Dette skyldes i særdeleshed, at for effektmålet median OS medfører nivolumab/ipilimumab en øget overlevelse på mere end 6 måneder sammenlignet med avelumab/axitinib.

Livskvalitet (kritisk)

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

Data viser, at i JAVELIN Renal 101 oplevede [redacted] af patienterne i avelumab/axitinib-armen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. I CheckMate 214 blev der rapporteret 47,9 % grad 3-4-bivirkninger i nivolumab/ipilimumab-armen.

I den indirekte sammenlignende analyse (Buchers metode) beregnes den absolutte forskel til [redacted], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Efter Medicinrådets metoder kategoriseres den absolutte effektforskel til at have en negativ værdi.

På baggrund af **den relative effektforskel** [redacted] for **grad 3-4 bivirkninger** har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt en **negativ værdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00. *Kvalitativ gennemgang af bivirkninger*

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

I JAVELIN Renal 101 var der 6 (1,4 %) dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i avelumab og axitinibgruppen. I JAVELIN Renal 101 medførte behandlingsrelaterede bivirkninger til behandlingsstop for 4,1 % af patienterne i avelumab/axitinib-armen.

De hyppigste bivirkninger uanset grad forbundet med behandling med avelumab i kombination med axitinib er diarré ([redacted]), hypertension ([redacted]), træthed ([redacted]), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom ([redacted]), dysfoni ([redacted]), kvalme ([redacted]), hypothyroidisme ([redacted]), forstoppelse ([redacted]), nedsat appetit ([redacted]), forkølelse ([redacted]), ALAT-forhøjelse ([redacted]) og mucosal inflammation ([redacted]).

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

I CheckMate 214 var der 7 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i nivolumab og ipilimumabarmen (akut nekrotiserende lungebetændelse, pludselig død, leversvigt, pneumonitis, immunmediert bronkitis, gastrointestinal blødning, hæmofagocytisk syndrom) [15].

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er træthed (38 %), udslæt (31 %), kløe (23 %), diarré (28 %), kvalme (20 %), hypothyroidisme (16 %), nedsat appetit (14 %), opkast (11 %). Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate (grad 1 eller 2).

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

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har en **negativ værdi** vedr. grad 3-4-bivirkninger i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe.

Bivirkningsprofilen for de to typer af behandlingskombinationer er meget forskellige, dels i typen af bivirkninger, og dels hvorvidt bivirkningerne er reversible. Fagudvalget vurderer, at den højere frekvens af bivirkninger ved behandling af avelumab/axitinib primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.

Objektiv responsrate (vigtig)

I JAVELIN Renal 101 er ORR 55,1 % [95% CI 49,7;60,7] i intermediaer/dårlig prognosegruppe for avelumab/axitinib. I CheckMate 214 er ORR 41,9 % [95% CI 37;47] for nivolumab/ipilimumab i intermediaer/dårlig prognosegruppe. I JAVELIN Renal 101 havde 3,5 % af alle patienter behandlet med avelumab/axitinib komplet respons sammenlignet med 11 % i CheckMate 214.

Den absolutte forskel er beregnet med Buchers metode til 10,9 %-point [-1,75;27,5], hvilket lige overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Den absolutte effektforskel kategoriseres efter Medicinrådets metoder som **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel (RR: 1,26 [0,95;1,66]) for ORR indplacerer avelumab i kombination med axitinib i kategorien **ingen dokumenteret merværdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 0,90 og 1,00, og den øvre grænse er større end 1,00.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. ORR i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-dårlig/intermediaer prognosegruppe. Fagudvalget vurderer, at data indikerer, at den objektive responsrate er højere for avelumab/axitinib sammenlignet med nivolumab/ipilimumab. Samtidigt bemærkes det, at det komplette respons er tre gange større for patienter, der er behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med avelumab i kombination med axitinib. Dette understøtter, at behandlingerne ikke kan klinisk ligestilles.

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

I vurderingerne er der for alle effektmål nedgraderet et niveau for *'inconsistency'*, da der i hver vurdering kun er data fra ét studie, JAVELIN Renal 101 var ikke designet til at vise forskelle mellem de enkelte prognosegrupper.

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

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

Tabel 5: Kategorier og resultater - klinisk spørgsmål 2

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

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

9.2.1 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2)

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

Samlet overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

Samlet vurdering

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

9.2.2 Evidensens kvalitet

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

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

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

10 Andre overvejelser

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

I forbindelse med revurderingen har ansøger i deres henvendelse fremhævet, at behandling med avelumab/axitinib kan give en særlig gevinst for patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, som ikke tåler standardbehandlingen med nivolumab/ipilimumab. Denne vurdering omfatter ikke en vurdering af avelumab/axitinib til den patientgruppe, som heller ikke indgår i Medicinrådets behandlingsvejledning. Fagudvalget er enig i, at det til denne særlige gruppe af patienter er væsentligt at undersøge, om avelumab/axitinib kan være et relevant behandlingsalternativ.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

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

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

Den oprindelige vurdering (version 1.0) baserede sig på data med begrænset opfølgningstid (median: 19 måneder). I version 2.0 er der inddraget data fra det samme studie med længere opfølgningstid (median: 35 måneder). Disse data har ikke ændret på den oprindelige konklusion, og Medicinrådet vurderer således, at avelumab/axitinib ikke kan ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til effekt og sikkerhedsprofil.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- For det kritiske effektmål 'samlet overlevelse' vurderer fagudvalget, at avelumab/axitinib er en god behandling til patienter med mRCC, men den kan ikke klinisk ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til samlet overlevelse. Dette skyldes i særdeleshed, at for effektmålet median OS medfører nivolumab/ipilimumab en øget overlevelse på mere end 6 måneder sammenlignet med avelumab/axitinib.
- For det vigtige effektmål 'bivirkninger af grad 3-4' vurderer fagudvalget, at forskellen i bivirkninger primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.

For det vigtige effektmål 'ORR' påpeger fagudvalget, at andelen af patienter med clearcelle-histologi, der opnår komplet respons, er tre gang større for patienter, der er behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med avelumab i kombination med axitinib. Dette understøtter, at behandlingerne ikke kan klinisk ligestilles.

Konklusion af klinisk spørgsmål 2:

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

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

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- Fagudvalget vurderer, at effekten af avelumab i kombination med axitinib er bedre end effekten af sunitinib til patienter i IMDC-god prognosegruppe. For det kritiske effektmål PFS er der en positiv merværdi ved behandling med avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,63 [0,40;0,99]). Da der ikke foreligger modne data for OS, er datagrundlaget samlet set for usikkert til med sikkerhed at kunne bestemme størrelsesordenen af effekten. For patienter med mRCC er der en påvist korrelation mellem PFS og overlevelse, hvilket understøtter vurderingen [18,19].
- Ved behandling med avelumab i kombination med axitinib er ORR 67 %, mens den ved behandling med sunitinib er 39,6 %. Størrelsesordenen af forskellen (27,4 %-point [13.80; 41.08]) understøtter, at effekten af behandling med avelumab i kombination med axitinib er bedre end med sunitinib.
- Der er ikke klinisk betydende forskel i andelen af bivirkninger i sammenligningen af avelumab i kombination med axitinib og sunitinib (55,5 % vs. 55,1 %). Fagudvalget finder, at bivirkningerne, trods forskelle i typer af bivirkninger, er håndterbare i klinisk praksis.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

Den oprindelige vurdering (version 1.0) baserede sig på data med begrænset opfølgningstid (median: 19 måneder). I version 2.0 er der inddraget data fra det samme studie med længere opfølgningstid (median: 35 måneder). Disse data har ikke ændret på den oprindelige konklusion, og Medicinrådet vurderer således, at avelumab/axitinib ikke kan ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til effekt og sikkerhedsprofil.

Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

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

For patienter i god prognosegruppe er datagrundlag og konklusioner ikke revurderet i version 2.0.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har udarbejdet en lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft, som har været gældende siden den 1. januar 2021.

14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SHH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre Kræftstatistik Incidens (antal nye tilfælde) [internet]. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017 [citeret 2. august 2018]. s. Version 8.0 (20.12.2017). Tilgængelig fra: www.ancr.nu
2. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
3. Pichler R, Comp E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, et al. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)* . 2019;25(3):422.
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2020 - Dansk Renal Cancer Database. 2021;
5. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(34):5794–9.
6. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft . København; 2020.
7. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(12):1103–15.
8. EMA - European Medicines Agency. Bavencio Bilag 1 produktresumé.; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_da.pdf
9. EMA - European Medicines Agency. Opdivo Bilag 1 produktresumé. 2018;1–39. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine* [internet]. 2018 [citeret 17. december 2018];378(14):1277–90. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712126>
11. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):297–310.
12. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [internet]. 2019;1–16. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519304139>
13. Haanen, J. LJ et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *J Clin Oncol* 39 suppl 15; abstr 4574). 2021;

14. Motzer RJ et al. Conditional survival and 5- year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P, European Society of Medical Oncology, Virtual Congress,. 2021;
15. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO open [internet]. 2020 [citeret 1. februar 2022];5(6):e001079. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703447/#SP1>

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af:
Anne Kirstine Hundahl Møller (Vikar) Overlæge.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af:
Ane Iversen Afdelingslæge	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Pia Weller Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jönsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

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

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.
1.0	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

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

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

Study: JAVELIN Renal 101

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

Certainty assessment							Nø of patients		Effect		Certainty	Importance
Nø of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 35 months)

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

Progressionfree survival (follow up: median 35 months)

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

Quality of life - not reported

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate (follow up: median 19 months)

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Author(s): Motzer et al. 2019.

Study: CheckMate 214

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

Certainty assessment							Nø of patients		Effect		Certainty	Importance
Nø of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab + ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: 32.4 months)

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

Progression free survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life

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

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

Explanations

a. Only one study available for evaluation

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

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

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

Study: JAVELIN Renal 101

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

Certainty assessment							Nø of patients		Effect		Certainty	Importance
Nø of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival (follow up: median 19 months)

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

Prgressionfree survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life - not reported

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Ansøgning vedr. revurdering af den kliniske merværdi af avelumab i kombination med axitinib til behandling af mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe

Introduktion

Kombinationen af avelumab+axitinib blev i oktober 2020 indplaceret i behandlingsvejledningen for avanceret nyrekræft, men placeret som ”anvend ikke rutinemæssigt” for gruppen af patienter der er i intermediær/dårlig prognosegruppe.

De væsentligste årsager til afvisning angives som kort opfølgningstid, mangel på tilgængelige data på de relevante subgrupper samt påvisning af den forventede Overall survival (OS)-gevinst. Pfizer-Merck alliancen mener med seneste opdatering (Interim analyse 3, IA3) af datasættet fra studiet JAVELIN Renal 101 (JR101), præsenteret ved American Society Clinical Oncology (ASCO) 2021 at kunne imødekomme disse bekymringer. Der er nu

1. næsten 2 års yderligere opfølgningstid sammenlignet med den oprindelige ansøgning (IA1: Aug 2018, IA3: April 2020). Opfølgning for OS er nu således 34,1 måneder for Ave-Axi og 33,5 måneder for sunitinib.
2. Data fra den relevante subgruppe (intermediær/dårlig prognosegruppe) er nu tilgængelige og det er derfor muligt at lave en indirekte analyse med gældende standardbehandling via Buchers metode.
3. Studiet viser i IA3 Hazard Ratios for OS på 0,79 (0,636; 0,983) i denne intermediær/dårlig prognosegruppe samt 0,79 (0,643; 0,969) i Intention to treat (ITT) sammenlignet med sunitinib.

Vi mener, med analyserne baseret på de senest opdaterede datasæt, at der fortsat ikke er klinisk betydende forskelle på ipilimumab-nivolumab og avelumab-axitinib. Avelumab-axitinib bør derfor anbefales og indplaceres som ligeværdig med ipilimumab-axitinib til patienter med avanceret nyrekræft i intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Litteratursøgning



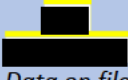
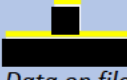
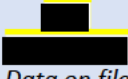


Litteratursøgningen blev udført i september 2021 efter den søgestreng, der er beskrevet i protokollen for vurdering af klinisk merværdi for avelumab-axitinib, men begrænset til perioden fra 2019-2021, da perioden før 2019 var dækket af tidligere ansøgning. Efter fjernelse af duplikater fra sidste søgning og gennemlæsning af fuldtekstartikler er der seks referencer, der er relevante for denne vurdering (se afsnittet bagest i dette bilag).

Studierne JR101 og Checkmate 214 (CM214) er beskrevet i den oprindelige ansøgning mht. design, patientpopulation og baseline karakteristika. De ny-identificerede referencer er opdaterede datasæt til JR101 og CM214 samt subgruppeanalyser, der ikke var tilgængelige på tidspunktet for tidligere ansøgning..

Dataekstration

Data, på de i protokollen definerede relevante effektmål, er ekstraheret fra de nævnte publikationer og er gengivet i Tabel 1. Værdier angivet med gult er *data on file* og bedes behandlet konfidentielt jvf. Medicinrådets praksis for dette.

Tabel 1 opsummerer de nyeste datasæt fra JR101 for subgruppen af patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe samt data fra CM214.

Tabel 1		CM214, 5y FU, Motzer 2021 (6)		JR101, IA3, ASCO 2021 (1)	
Effektmål	MKRF	Ipilimumab-nivolumab N=425	Sunitinib N=422	Avelumab-axitinib N=343	Sunitinib N=347
OS, HR		0,68 (0,58;0,81)		0,79 (0,636;0,983)	
OS, median	3 mdr	47,0 (35,4; 57,4)	26,6 (22,6;33,5)	40 (30,5; NE)	29,5 (24,8; 38)
OS, 12m	10%-point	80 (Motzer 2019, (4))	72 (Motzer 2019, (4))	 Data on file	 Data on file
OS, 24m	10%-point	66,4 (Albiges, 2020(5))	52,4 (Albiges, 2020(5))	 Data on file	 Data on file
PFS, HR		0,73 (0,61;0,87)		0,66 (0,5;0,787)	
PFS, median	3 mdr	11,6 (8,4;16,5)	8,3 (7,0;10,4)	11,1 (9,8;14,6)	8,2 (6,9;8,4)
PFS, 12m	10%-point	41 (Motzer 2019, (4))	36 (Motzer 2019, (4))	 Data on file	 Data on file
QoL	5 point	se appendix			
TRAE G3-4, ITT, % n/N	10%-point	47,9	64,1		
ORR, %	10%-point	41,9 (37;47)	26,8 (23;31)	55,1 (49,7;60,7)	28,0 (23,3;33,0)

JAVELIN RENAL 101 – Interimanalyse3

Som det fremgår af ovenstående tabel med rapporterede data fra JR101 og nedenstående tabel med absolutte og relative forskelle mellem avelumab-axitinib og sunitinib, er der signifikante forbedringer af OS, PFS og responsrate.

Tabel 2 Avelumab+axitinib vs sunitinib	Absolut forskel	Relativ forskel
OS	Median: 10,5 måneders 12m OS: ██████████ 24m OS: ██████████	0,79 (0,636;0,983)
PFS	Median: 2,94 måneders 12m PFS: ██████████	0,66 (0,5;0,787)
Grad 3-4 AE (ITT)	3,46%-point (-2,84; 10,45)	1,06 (0,95; 1,17)
Livskvalitet	Se appendix	
Responsrate	27,1%-point	1,97 (1,62; 2,39)

Overlevelse, progressionsfri overlevelse samt responsrate

Ved behandling med avelumab+axitinib er der en signifikant forøget overlevelse på 10,5 måneder sammenlignet med sunitinib. Milepælsanalyserne viser absolutte forskelle for overlevelse på hhv. ██████ og ██████ %-point ved hhv. 12 og 24 måneder til fordel for avelumab-axitinib.

Der er ved behandling med avelumab-axitinib ligeledes signifikant forøget PFS samt næsten en fordobling af responsraten sammenlignet med sunitinib.

Uønskede hændelser

Bivirkningsdata fra JR101 Interim Analysen (2), der har lige så lang opfølgningstid som de rapporterede effektdata, tyder på, at der ikke er nævneværdig forskel i de to behandlinger med hensyn til hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4. Der er numerisk lidt flere behandlingsrelaterede bivirkninger i avelumab-axitinib ██████████ sammenlignet med sunitinib ██████████, men denne forskel er ikke statistisk signifikant. Vi finder det desuden vigtigt, at behandlingsrelaterede bivirkninger medførte stop af behandling hos signifikant færre patienter i behandling med avelumab+axitinib sammenlignet med sunitinib ██████████.

I Tabel 4 herunder er de hyppigst forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger i JR101 listet. Som det fremgår af tabellen, er der ikke observeret nye bivirkningstyper siden sidste datapunkt, mens hyppigheden af de enkelte bivirkninger er steget en smule med den øgede opfølgningstid. Bivirkningsprofilen er drevet af axitinib, et velkendt lægemiddel i dansk klinisk praksis, mens immunrelaterede bivirkninger er forholdsvis sjældne.

Tabel 3 All treated patients (N = 873)

Treatment-related adverse events in JR101

	Avelumab plus axitinib (N = 434)				Sunitinib (N = 439)			
	All grades IA1 (1)	All grades IA3 (2)	Grade ≥3 IA1 (1)	Grade ≥3 IA3 (2)	All grades IA1 (1)	All grades IA3 (2)	Grade ≥3 IA1 (1)	Grade ≥3 IA3 (2)
	Number of patients (percent)							
Patients with events	414 (95.4)		246 (56.7)		423 (96.4)		243 (55.4)	
Diarrhoea	235 (54.1)		22 (5.1)		196 (44.6)		11 (2.5)	
Hypertension	208 (47.9)		106 (24.2)		142 (32.3)		67 (15.3)	
Fatigue	156 (35.9)		13 (3.0)		159 (36.2)		16 (3.6)	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	144 (33.2)		25 (5.8)		148 (33.7)		19 (4.3)	
Dysphonia	116 (26.7)		2 (0.5)		12 (2.7)		0	
Nausea	107 (24.7)		3 (0.7)		148 (33.7)		5 (1.1)	
Hypothyroidism	105 (24.2)		1 (0.2)		59 (13.4)		1 (0.2)	
Stomatitis	96 (22.1)		8 (1.8)		100 (22.8)		4 (0.9)	
Decreased appetite	86 (19.8)		7 (1.6)		115 (26.2)		4 (0.9)	
Chills	62 (14.3)		1 (0.2)		16 (3.6)		0	
Mucosal inflammation	58 (13.4)		5 (1.2)		60 (13.7)		4 (0.9)	
Alanine aminotransferase increased	57 (13.1)		21 (4.8)		43 (9.8)		9 (2.1)	
Dysgeusia	56 (12.9)		0		141 (32.1)		0	
Rash	54 (12.4)		2 (0.5)		42 (9.6)		2 (0.5)	
Dyspnoea	53 (12.2)		6 (1.4)		24 (5.5)		1 (0.2)	
Pruritus	53 (12.2)		0		19 (4.3)		0	
Arthralgia	52 (12.0)		1 (0.2)		24 (5.5)		0	
Infusion-related reaction	52 (12.0)		7 (1.6)		0		0	
Aspartate aminotransferase increased	49 (11.3)		12 (2.8)		48 (10.9)		6 (1.4)	
Weight decreased	49 (11.3)		7 (1.6)		17 (3.9)		1 (0.2)	
Vomiting	42 (9.7)		1 (0.2)		68 (15.5)		7 (1.6)	
Asthenia	41 (9.4)		5 (1.2)		54 (12.3)		8 (1.8)	
Dyspepsia	24 (5.5)		0		74 (16.9)		0	
Thrombocytopenia	12 (2.8)		1 (0.2)		78 (17.8)		24 (5.5)	
Anaemia	9 (2.1)		1 (0.2)		73 (16.6)		22 (5.0)	
Neutropenia	6 (1.4)		1 (0.2)		79 (18.0)		34 (7.7)	

Livskvalitet

I JR101 er livskvalitet mål ved “European Quality of life – 5 Dimensions” (EQ-5D-5L) samt “Functional Assessment of Cancer Therapy – kidney symptom index” (FKSI-19). I analyserne på livskvalitet blev patienterne opdelt i to grupper; god/intermediær prognosegruppe samt dårlig prognosegruppe (3). Data på livskvalitet fra JR101 interim analyse 1 og 2 er rapporteret i Merck/Pfizer alliancen ansøgning til henholdsvis NICE i England (10) samt G-BA i Tyskland (11)(12).

EQ-5D-5L data tyder på, at livskvaliteten er sammenlignelig mellem avelumab-axitinib kombinationsbehandlingen og sunitinib behandling for patienter i god/intermediær prognosegruppe samt dårlig prognosegruppe. Data fra FKSI-19 tyder på, at livskvaliteten ligeledes er sammenlignelig mellem avelumab-axitinib og sunitinib i god/intermediær prognose gruppen, mens der ses en stigning i livskvalitet ved behandling med avelumab-axitinib kombinationen i den dårlige prognosegruppe (10). Tabel 4 og 5 viser data på livskvalitet for henholdsvis patienter i god/intermediær og dårlig prognosegruppe. For patienter i god/intermediær prognosegruppe (Tabel 4) blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i livskvalitet i de to behandlingsarme uanset om der blev målt med EQ-5D-5L eller FKSI-DRS. For patienter i dårlig prognosegruppe (Tabel 5) ses en stigning i EQ-5D VAS på 10 point ved behandling med avelumab-

axitinib sammenlignet med patienter behandlet med sunitinib. FKSI-DRS viser en stigning på 2,07 point (11)(12). Se i tillæg til dette diagrammer over livskvalitet i bagest i dette bilag .

Tabel 4 Livskvalitet i god/intermediær prognosegruppe		Avelumab- axinitinib	Sunitinib
Symptomatology			
FKSI-DRS change MV [95% CI]	-1,33 [-1,65; -1,01]	-1,22 [-1,55; -0,88]	
FKSI-DRS MD [95% CI] p value intervention vs control	-0,11 [-0,57; 0,35] 0,643		
Health status			
EQ-5D VAS change MV [95% CI]	-1,17 [-2,39; 0,04]	-1,53 [-2,80; -0,27]	
EQ-5D VAS MD [95% CI] p value intervention vs control	0,36 [-1,40; 2,11] 0,689		

Tabel 5 Livskvalitet i dårlig prognosegruppe		Avelumab- axinitinib	Sunitinib
Symptomatology			
FKSI-DRS change MV [95% CI]	1,36 [0,09; 2,64]	-0,71 [-2,29; 0,87]	
FKSI-DRS MD [95% CI] p value intervention vs control	2,07 [0,04; 4,10] 0,045 SMD: 0,37 [0,01; 0,72]		
Health status			
EQ-5D VAS change MV [95% CI]	4,66 [0,48; 8,85]	-5,27 [-10,3; -0,19]	
EQ-5D VAS MD [95% CI] p value intervention vs control	9,93 (3,36; 16,5) 0,036 SMD: 0,55 [0,19; 0,91] 0,003		

Kombinationen af avelumab-axitinib er således signifikant bedre end komparatoren sunitinib på alle væsentlige effektparametre uden at øge frekvensen af bivirkninger væsentligt.

Sammenlignende analyser med ipilimumab-nivolumab

Med udgangspunkt i klinisk spørgsmål 1, fra den oprindelige ansøgning, præsenteres i det følgende en indirekte sammenligning af avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab baseret på JR101 og CM214..

Indirekte sammenligning af avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab

En indirekte sammenligning af avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er udført ved Buchers metode og resultaterne er anført i Tabel 5 sammen med den korresponderende merværdivurdering jvf. Medicinrådets metoder..

Tabel 5 Avelumab+axitinib vs ipilimumab+nivolumab	Absolut forskel	Relativ forskelse	merværdivurdering
OS	Median: -6,54 måneders (-16,08;5,94) 12m OS: -2,84%-point (-8,77; 2,03)%-point 24m OS: -4,26%-point (-12,74;3,12)%-point	1,16 (0,89;1,52)	Kan ikke vurderes
PFS	Median: 1,23 måneders (-2,38;6,26) 12m PFS: 3,66%-point	0,90 (0,65;1,25)	Kan ikke vurderes
Grad 3-4 AE (ITT population)			
Livskvalitet	N/A	N/A	Kan ikke vurderes
Response rate	10,9%-point (-1,75; 27,5)	1,26 (0,95;1,66)	Ingen dokumenteret merværdi

Samlet overlevelse

Den mediane OS tyder umiddelbart på en relevant klinisk forskel, men denne forskel skal formentlig ses i lyset af, at kurverne flader ud omkring 50% og selv små forskelle vil se meget store ud, når man udelukkende ser på medianen. 12- og 24 måneders OS tyder da også på, at forskellen er minimal. Konfidensintervallet ved den relative forskel krydser 1 og indikerer, at man ikke kan udelukke, at avelumab-axitinib er bedre. Samlet set kan der ikke konkluderes at være forskel på de to behandlinger mht. OS.

Progressionsfri overlevelse

Konfidensintervallet for progressionsfri overlevelse (PFS) indikerer både for absolut og relativ forskel en sammenlignelig effekt mellem avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab, imidlertid med en lille numerisk fordel til avelumab-axitinib.

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-4

Bivirkningsfrekvensen på avelumab-axitinib lader til at være noget højere (63,6%) end for ipilimumab-nivolumab (47,9%). Den indirekte statistiske analyse viser – i lighed med den oprindelige ansøgning – en signifikant statistisk forskel til fordel for ipilimumab-nivolumab. Denne forskel lader dog ikke til at have nogen væsentlig effekt på patienternes livskvalitet, der, omend effektmålet er svært at vurdere på det tilgængelige datasæt, overordnet ser ud til at være sammenlignelig imellem de to kombinationsbehandlinger

(ser herunder). Desuden er andelen af patienter, der stopper behandlingen på grund af behandlingsrelaterede bivirkninger væsentlig større ved ipilimumab-nivolumab (127/550 for ipilimumab-nivolumab vs 70/546 for sunitinib(6) (data fra JR101 er angivet ovenfor). Dette resulterer i $RR_{ave-axi vs ipi-nivo}$ ved Buchers metode). Bivirkningsprofilerne for de to kombinationsbehandlinger er forskellige, men efterhånden velkendte og vurderes begge som håndterbare i klinikken. Ingen af de to bivirkningsprofiler har ændret sig væsentligt siden første ansøgning, hvor fagudvalget nåede den konklusion, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de to kombinationer. Denne konklusion må efter vores opfattelse stadig være gældende.

Livskvalitet

Data på livskvalitet er i JR101 opgjort i subgrupperne god/intermediær prognosegruppe og dårlig prognosegruppe. I seneste dataopdatering af CM214 studiet med ipilimumab-nivolumab versus sunitinib rapporteres der kun livskvalitet for intermediær/dårlig prognose som en samlet prognosegruppe (3)(6). Data er således ikke opgjort på samme måde i de tilgængelige analyser. Derfor er det ikke muligt at lave en indirekte sammenligning af livskvalitetsdata fra JR101 og CM214. I JR101 vises en sammenlignelig livskvalitet (mod sunitinib) i god-intermediær prognosegruppe, mens der er tale om en øget livskvalitet for patienter i dårlig prognosegruppe der er i behandling med avelumab-axitinib sammenlignet med sunitinib. I CM214 vises en øget livskvalitet i intermediær/dårlig prognosegruppe målt ved EQ-5D-3L.

Det er vores vurdering, at effektmålet ikke kan sammenlignes, men at det ikke er sandsynligt, at der er klinisk betydende forskelle mellem avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Responstrate

Den indirekte sammenligning indikerer, at der er en højere responstrate ved avelumab-axitinib sammenlignet med ipilimumab-nivolumab. Forskellen er dog ikke signifikant.

Samlet vurdering

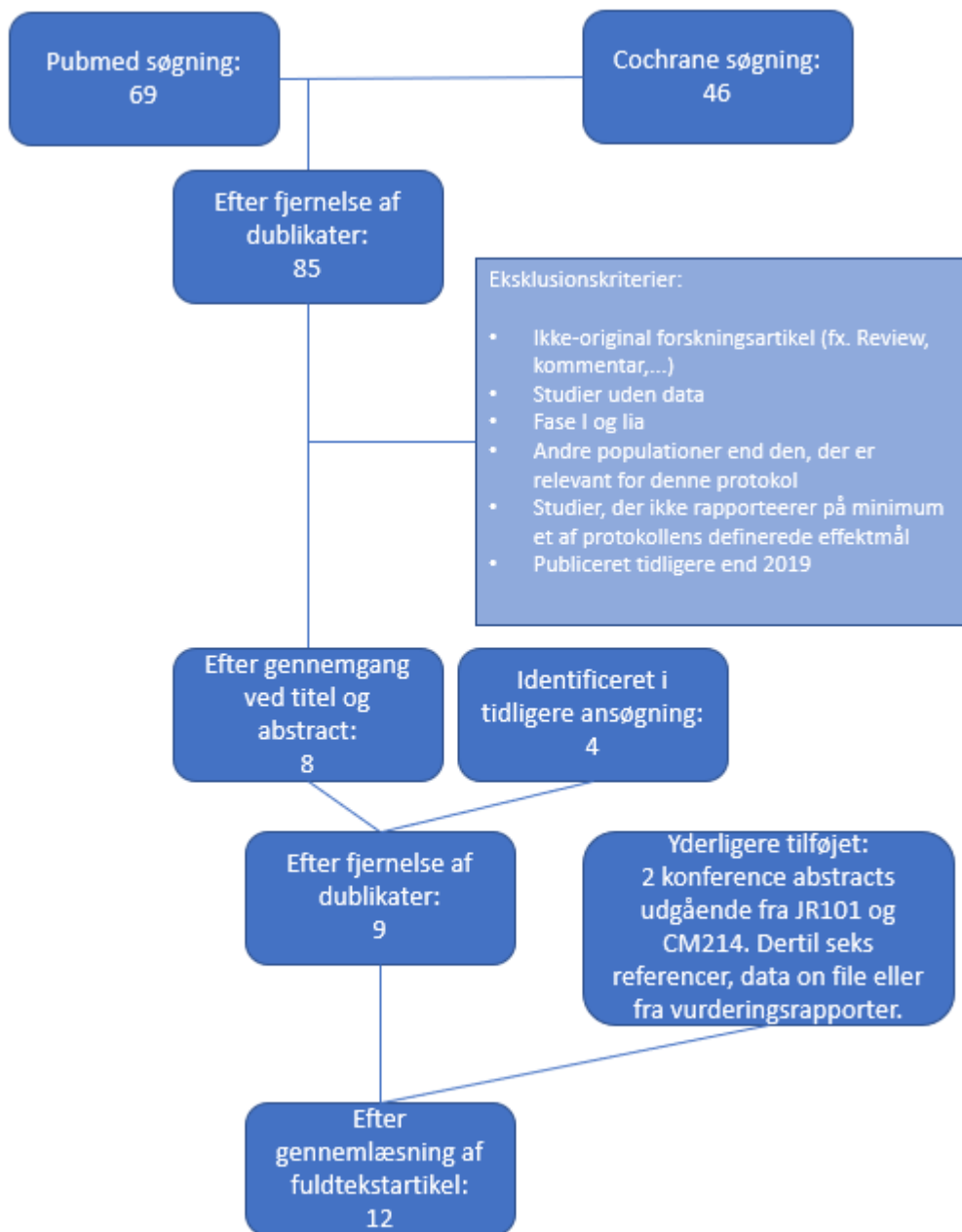
Samlet set er det vores vurdering, at der med næsten to års yderligere opfølgning på både JR101 og CM214 stadig ikke er statistisk eller klinisk betydende forskelle mellem avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab. Punktestimaterne for den indirekte analyse ligger for de fleste effektmål omkring 1, men konfidensintervallerne tillader ikke, at der er kan tildeles merværdivurdering jvf Medicinrådets metoder. I den oprindelige ansøgning var det fagudvalgets konklusion, at der kan antages ligeværdig effekt og klinisk betydende bivirkningsprofil mellem avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab. Vi mener, at denne konklusion fortsat kan gælde, og at de bekymringer, der ved den oprindelige ansøgning gjorde udslaget mod ikke at anbefale kombinationen af avelumab-axitinib nu er adresseret.

Kombinationsbehandling med avelumab og axitinib har i JR101 vist signifikant bedre effekt end TKI'en sunitinib. Avelumab-axitinib kan derfor betragtes som et behandlingsalternativ til de op mod 20% patienter med avanceret nyrekræft i intermediær/dårlig prognosegruppe, der ikke tåler behandling med ipilimumab-nivolumab som er førstelinje behandling for denne sygdom. Patienter, der ikke tåler kombinationen af to immunbehandlinger, som ipilimumab-nivolumab kombinationen, tilbydes i dag en TKI behandling som f.eks. sunitinib, jf. Medicinrådets behandlingsvejledning. Da JR101 er et head-to-head studie mellem de to mulige behandlingsregimer, kan data fra studiets relevante subgruppe direkte anvendes til vurdering af, hvor avelumab-axitinib skal indplaceres i forhold til en TKI.

Konklusion

Pfizer-Merck alliancen mener således, at det opdaterede datasæt fra IA3 berettiger en anbefaling af avelumab-axitinib og indsættelse i behandlingsvejledningen vedrørende patienter med avanceret nyrekræft i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Analyser baseret på de nyeste datasæt fra JR101 og CM214 viser ingen forskel mellem avelumab-axitinib og ipilimumab-nivolumab samt en signifikant forbedring af en lang række effektparametre ved avelumab-axitinib over for sunitinib. Dette bekræfter den forventede effekt, der var præsenteret i den oprindelige ansøgning og bør betyde at avelumab-axitinib anbefales og tilbydes som standardbehandling til patienter med avanceret nyrekræft i intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Litteratursøgning - prismadiagram



	Reference	Beskrivelse	Inkluderet/ekskluderet	Ref no
JAVELIN RENAL 101	Motzer RJ, Robbins PB et al, Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. <i>Nat Med</i> . 2020 Nov;26(11):1733-1741. doi: 10.1038/s41591-020-1044-8. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32895571.	Primært analyser af biomarkører	Ekskluderet, da der eksisterer et nyere datasæt	
	Choueiri TK, Motzer RJ, et al Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. <i>Ann Oncol</i> . 2020 Aug;31(8):1030-1039. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32339648.	Opdateret datasæt	Ekskluderet, da der eksisterer et nyere datasæt.	
	J. Haanen, J. Larkin, et al- Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) vs sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101, <i>J Clin Oncol</i> 39, 2021 (suppl 15; abstr 4574), DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4574	Seneste dataopdatering (IA3)	Inkluderet	1
	Motzer RJ, Penkov K, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.	Oprindelig publikation	Inkluderet, da der rapporteres på effektmål, der ikke rapporteres andre steder.	2
	PFIZER CONFIDENTIAL Source Data: IA3 Data on file (Cutoff Date: 28APR2020).		Inkluderet, da der rapporteres opdaterede data på væsentlige effektmål	8
	Pfizer Data on File. Interim Clinical Study Report: Study B9991003 (JAVELIN Renal 101).		Inkluderet, da der rapporteres opdaterede data på væsentlige effektmål	9
	committee-papers-pdf-8836463629.pdf [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta645/evidence/committee-papers-pdf-8836463629		Inkluderet, da der rapporteres opdaterede data på væsentlige effektmål	10

	<p><i>2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf</i> [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3419/2019-11-20_Modul4A_Avelumab.pdf</p>		<p><i>Inkluderet, da der rapporteres opdaterede data på væsentlige effektmål</i></p>	11
	<p><i>2020-05-14_AM-RL-XII_Avelumab_D-504_EN.pdf</i> [Internet]. [cited 2022 Mar 4]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4288/2020-05-14_AM-RL-XII_Avelumab_D-504_EN.pdf</p>		<p><i>Inkluderet, da der rapporteres opdaterede data på væsentlige effektmål</i></p>	12

Checkmate 214	<p>Cella D, et al Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Feb;20(2):297-310. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2. Epub 2019 Jan 15.</p>	Rapporterer på livskvalitet	Inkluderet	3
	<p>Motzer RJ, Rini BI, et al Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Oct;20(10):1370-1385. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9. Epub 2019 Aug 16.</p>	Opdateret datasæt	Inkluderet, da publikationen rapporterer på 12 måneders OS og PFS.	4
	<p>Albiges L, et al, Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. <i>ESMO Open.</i> 2020 Nov;5(6):e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079. PMID: 33246931; PMCID: PMC7703447.</p>	Opdateret datasæt	Inkluderet	5
	<p>Motzer RJ et al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P, European Society of Medical Oncology, Virtual Congress, September 2021</p>	Seneste datasæt	Inkluderet	6
	<p>Escudier B et al, Efficacy of Nivolumab plus ipilimumab According to Number of IMDC Risk Factors in CheckMate 214. <i>Eur Urol.</i> 2020 Apr;77(4):449-453. doi: 10.1016/j.eururo.2019.10.025. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31732098; PMCID: PMC7521478.</p>	Rapporterer ikke på relevante subgrupper.	Ekskluderet, da der ikke rapporteres på den samlede gruppe	
	<p>Motzer RJ, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitiniv in advanced renal-cell carcinoma. <i>NEJM</i> 2018; 378(14): 1277-1290</p>	Original publication	Ekskluderet, da der findes et nyere datasæt	
	<p>Motzer RJ, et al, Survival outcomes and independent response assessment</p>	Opdateret datasæt	Ekskluderet, da der findes et nyere datasæt	

with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. J Immunother Cancer. 2020 Jul;8(2):e000891. doi: 10.1136/jitc-2020-000891.

Livskvalitetsdiagrammer fra JR101

God/intermediær prognosegruppe:

EQ-5D VAS score

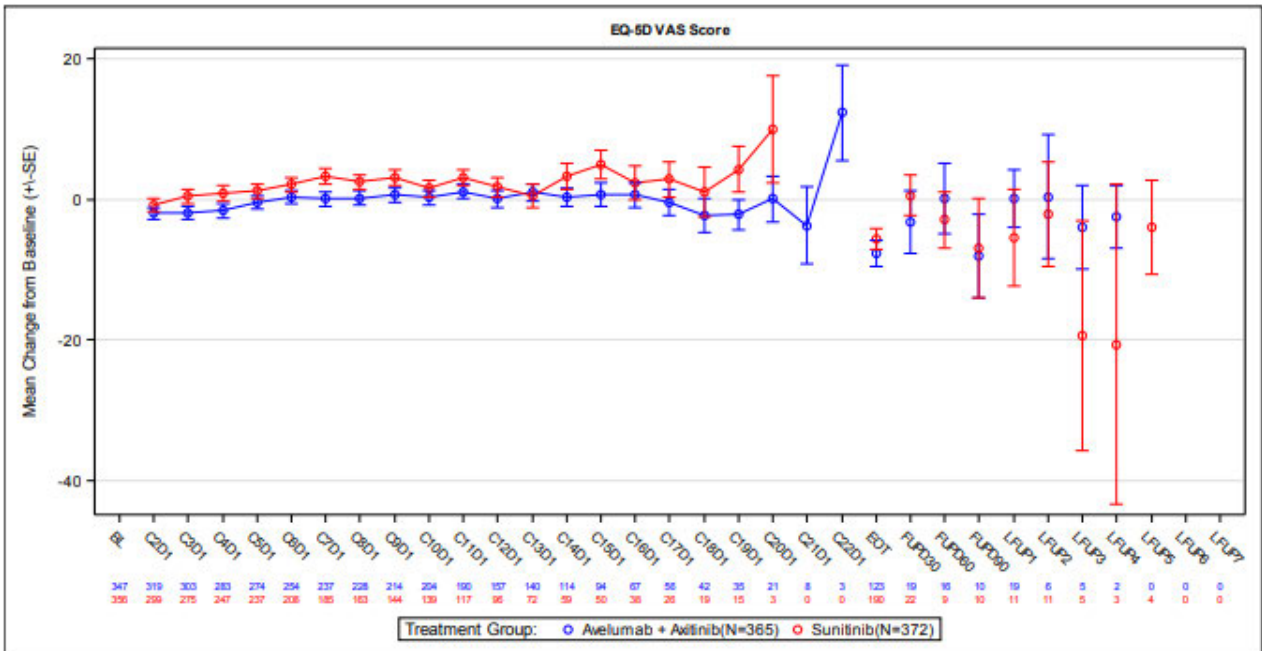


Abbildung 8: Verlaufsdiagramm für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn)

FKSI-DRS

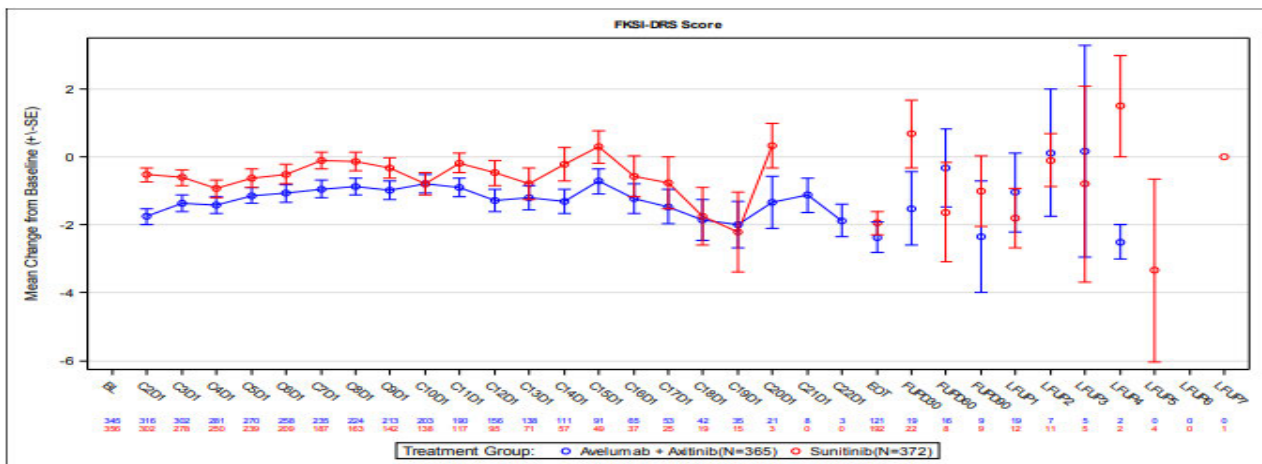


Abbildung 10: Verlaufsdiagramm für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

FKSI-19

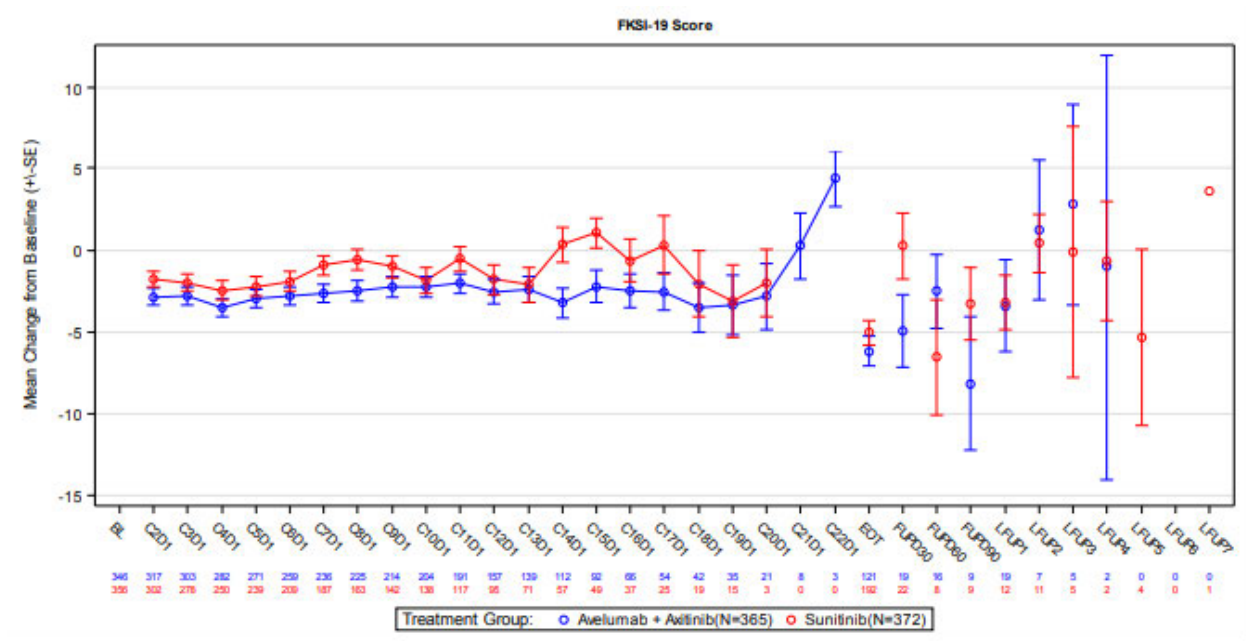


Abbildung 12: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit günstigem/intermediärem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Dårlig prognosegruppe

EQ-5D VAS score

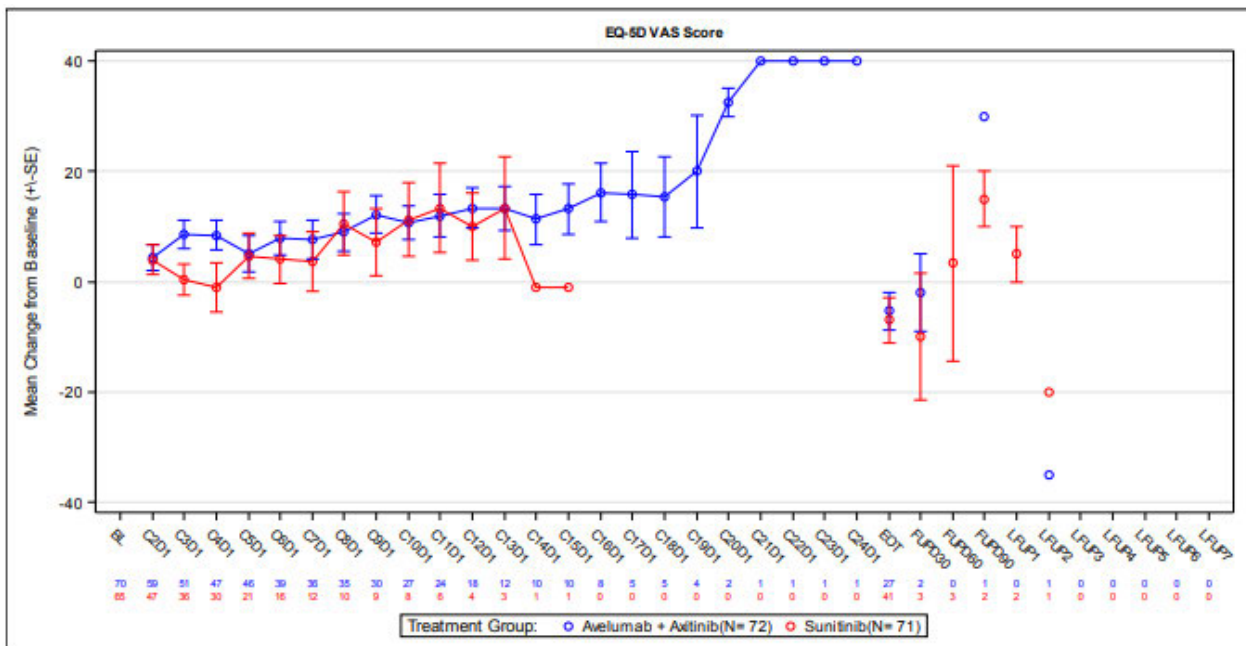


Abbildung 9: Verlaufsdarstellung für EQ-5D VAS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung der EQ-5D VAS gegenüber Studienbeginn)

FKSI-DRS

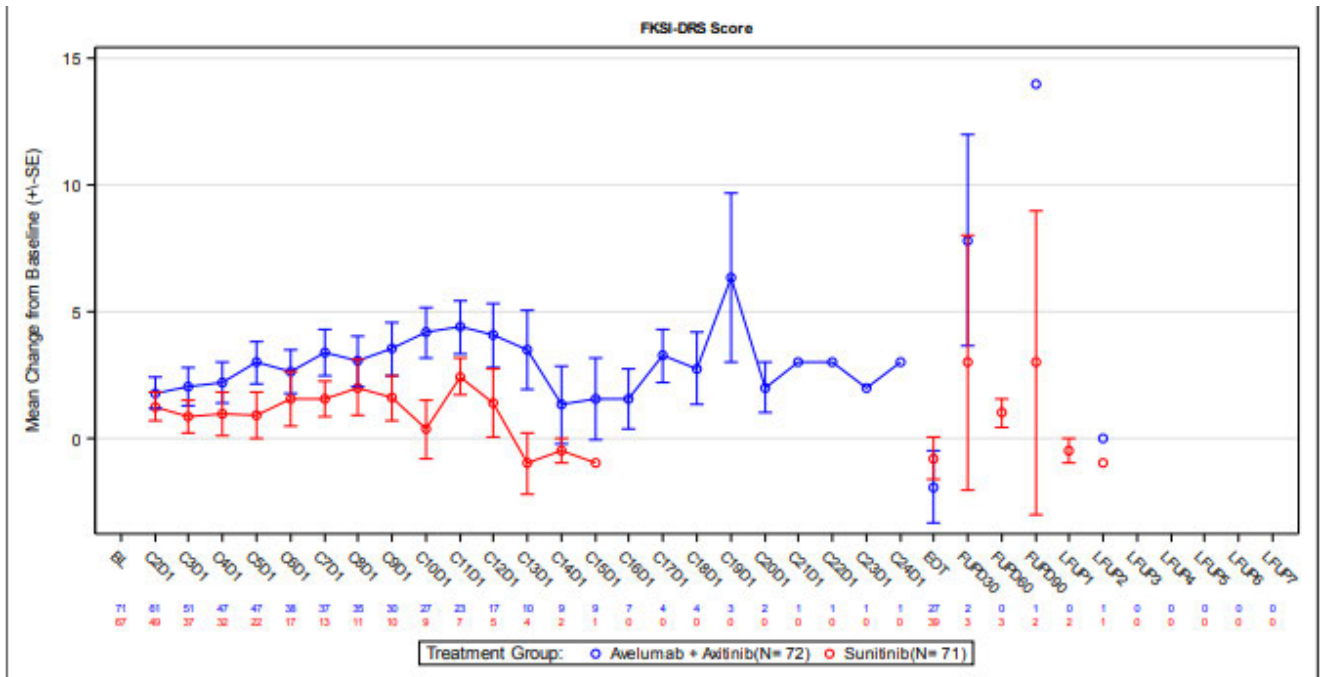


Abbildung 11: Verlaufsdarstellung für FKSI-DRS in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

FKSI-19

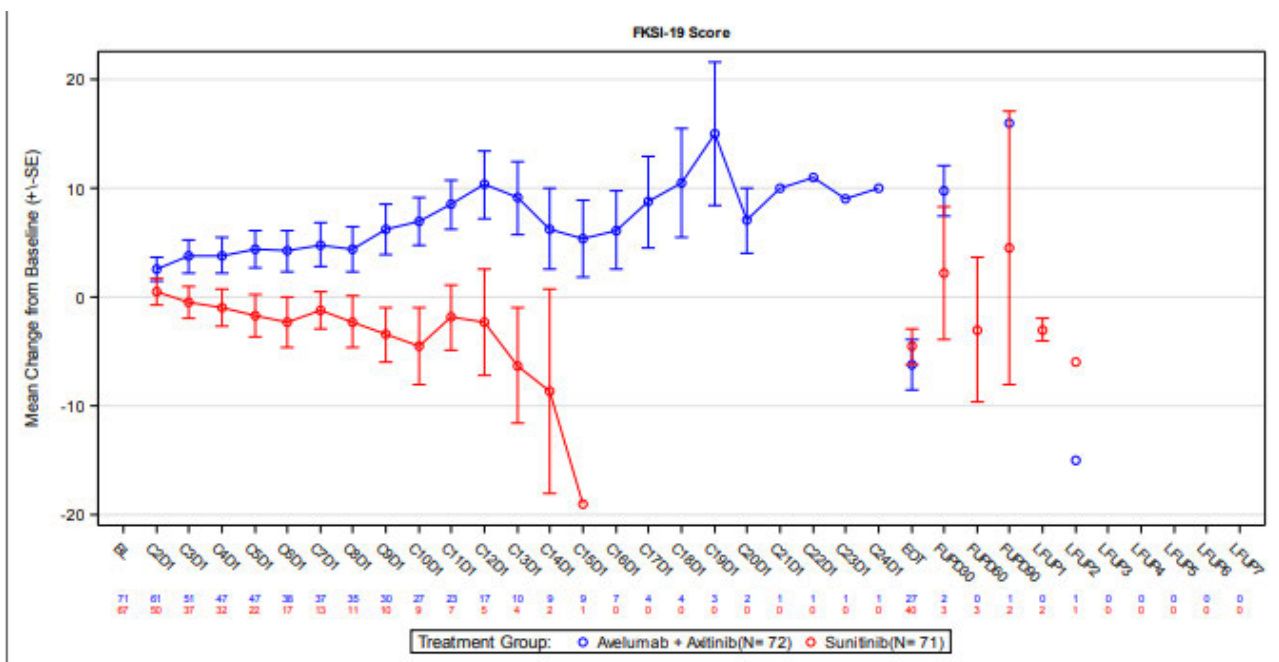


Abbildung 13: Verlaufsdarstellung für FKSI-19 in der Teilpopulation der Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Full Analysis Set) der Studie JAVELIN Renal 101 (Änderung des Gesamtscores gegenüber Studienbeginn)

Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinje- behandling af metastaserende nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig 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.

Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	25. september 2019
Ikrafttrædelsesdato	25. september 2019
Dokumentnummer	56888
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål	5
4	Baggrund	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Avelumab i kombination med axitinib	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2	8
5.3	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser	13
9	Referencer	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11	Versionslog	17
12	Bilag 1 – Søgestrategier	17

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Forkortelser

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

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med lokal avanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 avelumab i kombination med axitinib modtaget den 9. august 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem avelumab i kombination med axitinib og de to komparatorer (nivolumab/ipilimumab og sunitinib) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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

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

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

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

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

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de seneste 15 år; 5-årsoverlevelsen var 61 % i 2016 mod ca. 43 % tidligere [5]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [7]. Det forventes, at prognosen forbedres yderligere ved introduktion af to nye medicinske behandlingsprincipper (checkpoint immunterapi og VEGF kombinationsbehandling).

4.1 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

Det er velkendt, at kemoterapi er en ineffektiv behandling til patienter med mRCC [9, 10]. Interferon alfa og interleukin-2 anvendes heller ikke længere som standardbehandling til mRCC i Danmark, dels på grund af bivirkningerne i relation til behandlingen, dels på grund af manglende valide faktorer til udvælgelse af patienter, der vil have gavn af behandlingen.

4.2 Avelumab i kombination med axitinib

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

Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i

tumorstoffet og hæmmer dermed tumorstof. Axitinib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumorstof [12].

Avelumab administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg hver 2. uge), mens axitinib administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab i kombination med axitinib bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [11].

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

5 Kliniske spørgsmål

Avelumab i kombination med axitinib har indikation til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper. De anbefalede standardbehandlinger i Danmark er baseret på prognosegruppe. Fagudvalget har på den baggrund vurderet, at det i forhold til dansk klinisk praksis ved behandling af mRCC ikke er tilstrækkeligt alene at vurdere effekten af avelumab i kombination med axitinib for den samlede mRCC-population (alle prognosegrupper). Der opsættes derfor to kliniske spørgsmål, som er fordelt på følgende populationer:

- Patienter med mRCC, som er i intermediaer eller dårlig prognosegruppe.
- Patienter med mRCC, som er i god prognosegruppe.

For patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe vurderer fagudvalget, at avelumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab, da denne behandling er anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til denne patientgruppe.

Nivolumab i kombination med ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe, derfor vurderer fagudvalget, at sunitinib, pazopanib eller tivozanib er egnet som komparator for patienter i god prognosegruppe. De tre egnede komparatorer er vurderet ligeværdige af Medicinrådet, men da der foreligger et direkte sammenlignende studie mellem avelumab i kombination med axitinib versus sunitinib, vælges sunitinib som komparator for at sikre det stærkeste datagrundlag i vurderingen.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Avelumab i kombination med axitinib.

Komparator

Nivolumab i kombination med ipilimumab.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention

Avelumab i kombination med axitinib.

Komparator

Sunitinib.

Effektmål

Se tabel 1

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. Medicinrådets ansøgningsskema. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effekttestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

I Medicinrådets tidligere vurderinger af tre nye lægemidler (tivozanib, cabozantinib og nivolumab i kombination med ipilimumab) og den igangværende vurdering af kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib til mRCC har fagudvalget vedrørende nyrekræft defineret den klinisk betydende forskel for valg mellem to lægemidler til en forbedring på 10 % for effektmål vedrørende effekt og livskvalitet samt en reduktion på 10 % for effektmål vedrørende alvorlige bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat med udgangspunkt i, at der er stor variation i den forventede overlevelse for de tre prognosegrupper, men at patienter i intermediær prognosegruppe udgør størstedelen af patientgruppen. På den baggrund bibeholder fagudvalget den tidligere fastsatte forskel på tværs af de tre prognosegrupper.

Table 1. Overview of selected effect goals. For each effect goal, their importance is indicated. For critical and important effect goals, the minimum clinically relevant difference (statistically significant and adjusted) and placement in the three categories ("mortality", "quality of life, serious symptoms and side effects" and "non-serious symptoms and side effects").

Effekt mål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
<i>Samlet Overlevelse (OS)</i>	Kritisk	Dødelighed	Median OS i mdr.	3 mdr.	Ikke relevant
			OS-rate ved 12 mdr.	10 %-point	5 %-point
			OS-rate ved 24 mdr.	10 %-point	5 %-point
		Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i mdr.	3 mdr.	Ikke relevant
			PFS-rate ved 12 mdr.	10 %- point	5 %-point
<i>Livskvalitet (f.eks. EORTC-QLQ-30)</i>	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger		5 point	2,5 point
<i>Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)</i>	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter (%) og kvalitativ gennemgang af data	10 %-point	5 %-point
<i>Objektiv responsrate (ORR)</i>	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår ORR (%)	10 %-point	5 %-point

* For alle effekt mål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effekt mål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget ønsker i vurderingen af effekt målet 'samlet overlevelse' at inddrage både overlevelse og progressionsfri overlevelse, idet resultaterne for overlevelse ved behandling af mRCC kan være påvirkede af effekten i senere behandlingslinjer. Fagudvalget vurderer samlet overlevelse som et kritisk effekt mål for alle prognosegrupper i vurderingen af den nye kombinationsbehandling med avelumab og axitinib.

Overlevelse

For overlevelse anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. OS-raten giver et estimat af, hvor mange som er i live ved f.eks. 12 måneder og 24 måneder. OS-raterne er medtaget, da

fagudvalget forventer, at 2-årsoverlevelsen i højere grad vil afspejle effekten ved at kombinere axitinib med immunterapi. Klinisk erfaring fra behandling med immunterapi viser, at det i højere grad er OS-raterne efter 2-5 år fremfor den mediane OS, der bedst karakteriserer effekten af de nye behandlinger, idet en andel af patienterne opnår en langtidseffekt ved behandling med immunterapi.

Udgangspunktet for vurdering af OS er, at OS-raten ved 2 år for patienter behandlet med targeterede lægemidler i god, intermediær og dårlig prognosegruppe er hhv. 75 %, 53 % og 7 %, og tilsvarende median OS er henholdsvis 42 måneder, 27 måneder og 9 måneder [1]. Fagudvalget er opmærksom på, at der er en stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper, derfor ønsker fagudvalget i henhold til indikationen også at orientere sig i data opgjort for patienter i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe.

På ovennævnte baggrund vurderer fagudvalget, at en absolut forskel mellem intervention og komparator på 10 % for OS-raten ved henholdsvis 12 måneder og 24 måneder samt 3 måneders forskel i median OS er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsstabilitet. Studier har vist, at der er en positiv korrelation mellem PFS og OS for patienter, som behandles for mRCC [13, 14]. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at resultaterne for PFS, i modsætning til OS, ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, og at PFS derfor ikke påvirkes i kliniske studier, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS vurderes derfor relevant at vurdere sammen med resultaterne for overlevelse i vurderingen af nye lægemidler til mRCC.

Med eksisterende behandling vurderer fagudvalget, at kun få patienter med mRCC vil have en PFS på > 12 måneder. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut 10 % forbedring i PFS-rate ved 12 måneder sammenlignet med komparator vil være klinisk relevant. Herudover vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for median PFS er 3 måneder [15].

Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. Vurderingen af livskvalitet vil blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [16], EQ- 5D (EuroQol- 5 Dimension) [17], NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet.

Livskvalitet ønskes vurderet på en generisk livskvalitetsskala (f.eks. EORTC-QLQ C-30), og såfremt der findes data på et specifikt instrument for nyrekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette.

EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en 'global' livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [18], 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, og FKSI-19 er et sygdomsspecifikt måleinstrument.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet på grund af behandling med lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer –

Common Terminology Criteria for Adverse Events [19]. 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. Fagudvalget foretrækker at få belyst effektmålet med data fra bivirkninger, der er vurderet til at være relateret til behandlingen. Data for uønskede hændelser (SAE) vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for behandlingsrelaterede bivirkninger.

Fagudvalget ønsker, som supplement til den kvantitative vurdering, en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne og frekvens forbundet med behandling med hhv. komparator og interventioner med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget lægger særlig vægt på de immunterapirelaterede bivirkninger, herunder reversibilitet af bivirkninger og andelen af patienter, som får behov for steroidbehandling. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Objektiv responsrate

De nuværende kriterier, man anvender til at vurdere den potentielle gevinst ved kræftbehandling, er baseret på kirurgi, strålebehandling og kemoterapi. Immunterapi er en fundamentalt anderledes måde at behandle kræft. Derfor er der behov for en mere nuanceret måde at vurdere endepunkter på, hvis den potentielle gevinst ved denne type behandling skal kunne vurderes. Fagudvalget ønsker at se på objektiv responsrate (ORR) og sammenholde dette med responsvarighed (DOR) for mere præcist at kunne bedømme effekten af en behandling.

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [15, 20]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med en komparator på 10 % absolut reduktion i ORR 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. Fagudvalget ønsker derudover også at orientere sig i data for responsvarighed.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Klinisk spørgsmål 1:

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af intervention og komparator. Da der foreligger RCT-studier af begge behandlinger, hvor sunitinib er komparator (dansk standardbehandling), vil der i de vedhæftede søgestrengene kun søges efter studier, som foranlediger en indirekte sammenlignende analyse gennem sunitinibarmen. Der skal derfor søges efter primærstudier af

avelumab i kombination med axitinib og efter primærstudier af effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab, hvor sunitinib er komparator.

Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2:

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor avelumab i kombination med axitinib er sammenlignet direkte med tivozanib, pazopanib eller sunitinib, som er dansk standardbehandling til patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Sekretariatet fandt følgende publikation, som er relevant, og som kan anvendes til en direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål for klinisk spørgsmål 2.:

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier for at besvare klinisk spørgsmål 2. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

For klinisk spørgsmål 1 skal virksomheden først ekskludere artikler 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 afrapporteres 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.

Inklusions- og eksklusionskriterier:

Der skal kun inkluderes publikationer fra RCT-studier. Fase I- og fase II-studier samt studier med andre populationer end de valgte skal ekskluderes. Derudover ekskluderes også studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

7 Databehandling og analyse

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

Al 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 i forhold til 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 risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét 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 studiernes 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 standardafvigelse 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 pr. 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 syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

De kliniske spørgsmål vedrørende immunterapi baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PD-L1-ekspression. Fagudvalget ønsker at orientere sig i data for, hvorvidt behandlingseffekten af avelumab i kombination med axitinib er uafhængig af tumors ekspression af PD-L1 vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse. Fagudvalget ønsker i denne forbindelse oplyst, hvilket set-up som er anvendt for at teste ekspression af PD-L1, herunder platform, antistof (clon) og scoringsprincipper.

9 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. Pichler R, Compérat E, Klatter T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. 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 Jan 1;120(1):52-60
14. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
20. 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.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. september 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 – Søgestrategier

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Renal Cell[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer og som fritekst i titel og abstract
2	renal cell[tiab] OR kidney[tiab]	
3	(cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	hypernephroma*[tiab] OR RCC[tiab] OR mccRCC[tiab] OR mRCC[tiab]	
6	#1 OR #4 OR #5	
7	Axitinib[mh] OR axitinib[tiab] OR AG-013736[tiab] OR AG013736[tiab] OR Inlyta*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract
8	avelumab[nm] OR avelumab[tiab] OR MSB0010718C[tiab] OR bavencio[tiab]	
9	Nivolumab[mh] OR nivolumab[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR MDX-1106[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR Opdivo*[tiab]	
10	Ipilimumab[mh] OR Ipilimumab[tiab] OR MDX-010[tiab] OR MDX010[tiab] OR MDX-CTLA-4[tiab] OR Yervoy*[tiab]	
11	#6 AND #7 AND #8	Indikation og lægemidler kombineres
12	#6 AND #9 AND #10	
13	#11 OR #12	
14	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrænsning til randomiserede, kontrollerede forsøg, inkl. eksklusion af (indekserede) dyreforsøg
15	#13 AND #14	Linje 15 = endeligt resultat

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	((("renal cell" OR kidney) near/3 (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase
#2	(hypernephroma* OR RCC OR mccRCC OR mRCC OR aRCC OR accRCC):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(avelumab OR MSB0010718C OR bavencio*):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra Medline og Embase
#5	(axitinib OR "AG 013736" OR AG013736 OR Inlyta*):ti,ab,kw	
#6	(nivolumab OR "BMS 936558" OR "MDX 1106" OR "ONO 4538" OR Opdivo*):ti,ab,kw	
#7	(ipilimumab OR "MDX 010" OR MDX010 OR "MDX CTLA 4" OR Yervoy*):ti,ab,kw	
#8	#3 AND #4 AND #5	Indikation og lægemidler kombineres
#9	#3 AND #6 AND #7	
#10	#8 OR #9	
#11	("conference abstract" OR review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. Linje 14 = Endeligt resultat
#12	NCT*:au	
#13	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#14	#10 NOT (#11 OR #12 OR #13) in Trials	

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type