

# Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

### 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 behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

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

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	7. oktober 2020
Offentliggørelsesdato	8. oktober 2020
Dokumentnummer	94362
Versionsnummer	1.2
Protokolgodkendelse	28. august 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 8. oktober 2020

## Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af metastatisk nyrekræft .....	5
2.1	Fra evidens til anbefaling .....	8
3	Formål med den systematiske litteraturgennemgang for metastatisk nyrekræft .....	13
4	Baggrund .....	13
4.1	Nyrecellekarcinom.....	13
4.2	Behandling af nyrecellekarcinom.....	15
4.3	Lægemidlerne .....	16
5	Metoder.....	18
5.1	Kliniske spørgsmål .....	18
5.2	Effektmål .....	18
5.3	Litteratursøgning .....	19
5.3.1	Udvælgelse af litteratur .....	20
5.4	Dataekstraktion.....	20
5.5	Dataanalyse.....	21
5.6	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	23
5.6.1	Øvrige forhold .....	23
6	Resultater .....	23
6.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	23
6.1.1	Studie- og populationskarakteristika .....	23
6.1.2	Resultater for klinisk spørgsmål 1 .....	24
6.1.3	Fra evidens til anbefaling .....	25
6.1.4	Medicinrådets vurdering af konklusionen .....	25
6.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	26
6.2.1	Studie- og populationskarakteristika .....	26
6.2.2	Resultater for klinisk spørgsmål 2 .....	27
6.2.3	Fra evidens til anbefaling .....	28
6.2.4	Medicinrådets vurdering af konklusionen .....	28
6.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	28
6.3.1	Studie- og populationskarakteristika .....	28
6.3.2	Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 3 .....	31
6.3.3	Evidensens kvalitet .....	38
6.3.4	Fra evidens til anbefaling .....	39

6.4	Klinisk spørgsmål 4.....	40
6.4.1	Studie- og populationskarakteristika .....	40
6.4.2	Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 4 .....	40
6.4.3	Evidensens kvalitet .....	47
6.4.4	Fra evidens til anbefaling .....	48
6.5	Klinisk spørgsmål 5.....	49
6.5.1	Studie- og populationskarakteristika .....	49
6.5.2	Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 5 .....	51
6.5.3	Evidensens kvalitet .....	57
6.5.4	Fra evidens til anbefaling .....	58
6.6	Klinisk spørgsmål 6.....	59
6.6.1	Studie- og populationskarakteristika .....	60
6.6.2	Resultater for klinisk spørgsmål 6.....	61
6.6.3	Fra evidens til anbefaling .....	64
6.7	Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler.....	65
6.8	Øvrige forhold vedrørende behandling af mRCC .....	67
7	Medicinrådets anbefaling .....	68
8	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	71
9	Referencer.....	75
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	82
	Versionslog.....	83
11	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål.....	84
12	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse.....	90
13	Bilag 3: Studiekarakteristika .....	92
14	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	102
15	Bilag 5: Oversigt over studier af lægemidler til behandling af non-clearcelle mRCC.....	112
16	Bilag 6: Kvantitativt effektdata klinisk spørgsmål 3-5.....	116
17	Bilag 7 Livskvalitetsdata .....	130
18	Bilag 8: Resultater fra alle parvise sammenligninger i netværksmetaanalyser .....	133
19	Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE .....	139

## 1 Forkortelser

DARENCA:	Dansk Renal Cancer Gruppe
EMA:	European Medicines Agency
EAU:	European Association of Urology
EPAR:	European Public Assessment Report
ESMO:	European Society for Medical Oncology
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
RR:	Relativ risiko
HR:	Hazard ratio
OR:	Odds ratio
CI:	Konfidensinterval
DOR:	Duration of response
FKSI-10:	National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index
IMDC:	International Metastatic RCC Database Consortium
MSKCC:	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR:	Proliferative signalhæmmere
OS:	Overlevelse
ORR:	Objektiv responsrate
PD-1:	Programmeret celledød-1
PFS:	Progressionsfri overlevelse
TKI:	Tyrosinkinasehæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
NMA :	Netværksmetaanalyse
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
mRCC :	Metastatic renal cell carcinoma (metastatisk nyrekræft)
RADS :	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCC:	Renal cell carcinoma (Nyrecellekarcinom)
QOL :	Quality of life (livskvalitet)
SUCRA:	Surface under the cumulative ranking curve

## 2 Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidler til behandling af metastatisk nyrekræft

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af metastatisk nyrekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend”, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

**Tabel 1: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne**

Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib (tabel 1) er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og pris. Hvis forholdet mellem effekt og pris fortsat *ikke* er rimeligt for disse præparater efter det kommende udbud, hvori både præparaterne under ”anvend” og ”overvej” indgår, vil efterlevelseskrevet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Pembrolizumab/axitinib**† Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Sunitinib Pazopanib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

\*\*Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling. Anbefalingen af anvendelse som førstevalg til 80 % af populationen kan derfor tilfalde et af lægemidlerne listet under ”overvej”.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

**Tabel 2: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne**

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Nivolumab/ipilimumab†	Max 2 år
Overvej	Tivozanib Sunitinib Pazopanib Cabozantinib**	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt	Pembrolizumab/axitinib**† Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)

Anvend ikke		
-------------	--	--

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. \*\*Lægemidlerne er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

**Tabel 3: 2. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne**

Det kommende udbud vedr. lægemidler til 2. linjebehandling af patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, omfatter både præparaterne under ”anvend” samt ”overvej”. Medicinrådet vil efter udbuddet vurdere forholdet mellem pris og effekt for hvert lægemiddel. Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt for præparatet angivet under ”anvend” (cabozantinib) efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

	Patienter som <u>ikke</u> har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje		Patienter som <u>har</u> modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje	
Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80% af populationen*	Nivolumab <sup>†</sup>	Max 2 år	Cabozantinib <sup>§§</sup>	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab/ipilimumab <sup>†§</sup>  Pembrolizumab/axitinib <sup>**†</sup>  Avelumab/axitinib <sup>**</sup>	Max 2 år for checkpoint-immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)	Axitinib  Sorafenib  Pazopanib  Sunitinib  Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt			Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke				

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. †Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10. \*\*Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

§Der foreligger ikke evidens for anvendelse af nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Fagudvalget vil derfor opsamle data for danske patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, og som behandles med nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Indsamlingen af data vil udmunde i en afrapportering til Medicinrådet senest den 31. maj 2022.

§§ Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

**Table 4: Treatment for patients with non-clear cell mRCC, who meet the start criteria**

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Cabozantinib Pazopanib Sunitinib Tivozanib Axitinib Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab <sup>†</sup> Nivolumab/ipilimumab <sup>†</sup> Pembrolizumab/axitinib <sup>†</sup> Avelumab/axitinib	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. <sup>†</sup>Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. <sup>#</sup>Dosering fremgår af tabel 10.

Det anbefales, at patienter med non-clear cell-mRCC i videst muligt omfang bør tilbydes protokolleret behandling.

**Table 5: Medicinrådets konklusion vedrørende dosering og/eller doseringsinterval for nivolumab og pembrolizumab**

Anbefaling
<p><i>Dosering af pembrolizumab til patienter med mRCC:</i> To tidligere godkendte behandlingsvejledninger fra Medicinrådet for henholdsvis lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft [25] (godkendt august 2019) og lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft (godkendt januar 2020) [26] konkluderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast justering af pembrolizumab samt dosering hver 3. eller 6. uge. Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab i kombination med andre lægemidler. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p> <p><i>Dosering af nivolumab til patienter med mRCC:</i> Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag, samt Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft, ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab eller dosering hver 2. eller 4. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen omfatter nivolumab som monoterapi men vurderer ikke, der er noget, som tyder på, at kombinationsbehandling med ipilimumab vil ændre konklusionen. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder i fast dosering hver 2. og 4. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p>



## 2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft.

**Tabel 6: Medicinrådets anbefaling vedrørende 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib har klinisk bedre effekt end de øvrige lægemidler, og bivirkningsprofilerne er håndterbare. Lægemidlerne kan derfor ligestilles i 1. linje til behandling af 80 % af patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib og sunitinib kan ligestilles til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som ikke tåler pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib. Fagudvalgets vurdering understøttes af Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidlerne.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de to kombinationsbehandlinger (pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib) har bedre effekt på samlet overlevelse end sunitinib. Dette er i overensstemmelse med tidligere vurderinger i Medicinrådet. Datagrundlaget indikerer, at effekten af pazopanib og sunitinib er den samme. Medicinrådet har tidligere vurderet, at effekten af hhv. tivozanib, sunitinib og pazopanib er ligeværdig. Tivozanib, pazopanib og sunitinib er tyrosinkinasehæmmere, og fagudvalget forventer, de har samme effekt fsva. samlet overlevelse.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende bedre ORR ved behandling med pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib end sunitinib. Fagudvalget forventer, at effekten af ORR for de øvrige TKI-hæmmere er sammenlignelig med sunitinib.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i bivirkninger af grad 3-4 mellem lægemidlerne, hverken hvad angår frekvens eller typer af bivirkninger. Både for behandling med avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib forekommer der ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling. Bivirkninger for begge stofgrupper (checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere) er håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er for nuværende ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.</p> <p>Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som</p>

	<p>muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	Evidensens kvalitet er lav til meget lav (Se afsnit 6.3.1).
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

**Tabel 7: Medicinrådets anbefaling vedrørende 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Der er sammenlignelig effekt- og sikkerhedsprofil mellem nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib, men fagudvalget vægter, at der er store forskelle i opfølgningstid mellem studierne (32,4 mdr., 12 mdr. og 19 mdr.). Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Fagudvalget vurderer, at nivolumab/ipilimumab kan anbefales i 1. linje til 80 % af patienterne med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, og at avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt. Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib kan ligestilles og tilbydes til patienter, der ikke tåler checkpoint immunterapi.</p> <p>Der kan ikke påvises forskelle mellem pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab vedrørende OS, men begge lægemidler er signifikant bedre end sunitinib og pazopanib. Fagudvalget vurderer, at der er en niveauforskel mellem checkpoint immunterapibehandlingerne og de øvrige alternativer (sunitinib, pazopanib og cabozantinib). For PFS er der ikke signifikant forskel imellem cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab. Effekten af tivozanib kan ikke vurderes i en indbyrdes sammenligning. Fagudvalget forventer, at effekten er sammenlignelig med de øvrige TKI/VEGF-behandlinger.</p> <p>Nivolumab/ipilimumab har færrest bivirkninger af grad 3-4, mens cabozantinib har flest sammenlignet med de øvrige lægemidler. Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib, tivozanib, sunitinib og pazopanib.</p> <p>Nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og cabozantinib giver bedre ORR end sunitinib. Fagudvalget vægter, at en markant større andel af patienter behandlet med nivolumab/ipilimumab opnår komplet respons sammenlignet med de øvrige alternativer, hvilket underbygger, at der ikke kan foretages en ligestilling af de tre checkpoint immunterapibehandlinger.</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet</p>
---	---

	mellem de inkluderede studier.
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Cabozantinib, avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.</p> <p>Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC.</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.
<b>Evidensens kvalitet</b>	Evidensens kvalitet er moderat (Se afsnit 6.5.1).
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

**Tabel 8: Medicinrådets anbefaling vedrørende 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>I anbefalingen vedrørende 2. linjebehandling skelnes mellem checkpoint immunterapinaive og -erfarne patienter.</p> <p>Medicinrådet har tidligere vurderet (jf. protokollen), at lægemidler godkendt af EMA til 1. linjebehandling også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere, hvilket indgår i anbefalingen.</p> <p>Vedrørende patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at nivolumab har den bedste effekt og sikkerhedsprofil og bør anvendes som 1. valgsbehandling i 2. linje til 80 % af patienterne. Der foreligger ikke evidens herfor, men da nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib har samme virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt. og bivirkningsprofiler også vil være sammenlignelige, når de anvendes i 2. linje. Derfor kan behandlingerne ligestilles og overvejes i 2. linje til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Denne patientgruppe forventes, efter implementering af checkpoint immunterapi i 1 linje, at mindskes over de kommende år.</p> <p>Vedrørende patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har højere toksicitet men også en markant bedre effekt på samlet overlevelse, ORR og PFS. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne er håndterbare i klinisk praksis, og cabozantinib derfor er det mest effektive 1. valg i 2. linje til 80 % af de patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.</p> <p>Der foreligger ikke evidens herfor, men da flere af lægemidlerne har samme</p>
---	---

	<p>virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt og bivirkninger vil være sammenlignelige mellem TKI/VEGF-behandlinger i 2. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib og tivozanib kan ligestilles og overvejes til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Fagudvalget vurderer, at everolimus ikke bør anvendes rutinemæssigt, da effekten på samlet overlevelse og ORR er dårligere end de øvrige alternativer.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at cabozantinib og nivolumab har en sammenlignelig og klinisk betydende bedre effekt på samlet overlevelse end de øvrige alternativer. Denne inddeling af lægemidlerne er baseret på både absolutte og relative effektforskelle og understøttes af resultaterne for PFS.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig for nivolumab, everolimus, sorafenib og axitinib, mens cabozantinib er det mest toksiske af lægemidlerne. For sorafenib og everolimus er der stor variation i frekvensen af bivirkninger mellem de respektive studier. Fagudvalget er bekendt med både de immunrelaterede og TKI/VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.</p> <p>Cabozantinib og nivolumab har en klinisk betydende bedre effekt på ORR end de øvrige alternativer; axitinib, everolimus og sorafenib.</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.</p>
<b>Andre overvejelser</b>	<p>Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC. Fagudvalget har i behandlingsvejledningen også taget stilling til efterfølgende behandlingslinjer (jf. afsnit 6.7).</p>
<b>Patientværdier og præferencer</b>	<p>I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.</p>
<b>Evidensens kvalitet</b>	<p>Evidensens kvalitet er moderat til meget lav (se afsnit 6.5.1).</p>
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

**Tabel 9: Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af patienter med non-clearcelle mRCC**

<b>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</b>	<p>Evidensen for behandling af non-clearcelle RCC er generelt sparsom og mest veldokumenteret, hvad angår sunitinib.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmere (cabozantinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib, axitinib og everolimus) generelt er effektive og med sammenlignelig effekt til behandling af non-clearcelle mRCC. Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kan ligestilles til 80 % af patienter med non-clearcelle-mRCC.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der er undtagelser vedrørende behandlingsvalg, når man ser på specifikke histologiske undertyper. Således bør man overveje platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med samlerørs mRCC, da der er bedre evidens for effekt end ved behandling med targetterede lægemidler. Fagudvalget vurderer, at man til mRCC med sarkomatoid komponent bør overveje checkpoint immunterapi, da både evidensen og fagudvalgets erfaring tyder på, at nivolumab har bedre effekt sammenlignet med TKI/VEGF-hæmmerne.</p> <p>Vedrørende samlet overlevelse er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på samlet OS for den samlede population af non-clearcelle RCC er effekten af tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed. Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmerne kan ligestilles med hensyn til effektmålet OS for den samlede gruppe af patienter med non-clearcelle mRCC.</p> <p>For effektmålet grad 3-4 bivirkninger findes der kun data for sammenligningen mellem everolimus og sunitinib, hvor everolimus har signifikant færre bivirkninger end sunitinib. Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget vedrørende grad 3-4 bivirkninger for patienter behandlet for clearcelle RCC (klinisk spørgsmål 3-5). Således indikerer data fra netværksmetaanalyserne, at cabozantinib ofte er forbundet med flere bivirkninger, mens tivozanib og nivolumab oftere er forbundet med færre bivirkninger end de øvrige lægemidler, som indgår i sammenligningerne. Der er dog overordnet ikke signifikante forskelle imellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet grad 3-4 bivirkninger. Fagudvalget vurderer samlet, at bivirkninger for både checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere er håndterbare i den kliniske hverdag. I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt.</p> <p>Vedrørende ORR er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på ORR for den samlede population af non-clearcelle mRCC har tivozanib den dårligste effekt, mens effekten af pazopanib, sunitinib og cabozantinib er sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed.</p> <p>Livskvalitet er ikke undersøgt for denne patientpopulation. Fagudvalget vurderer,</p>
---	--

	at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget om livskvalitet for patienter behandlet for clearcelle mRCC (klinisk spørgsmål 3-5).
<b>Andre overvejelser</b>	Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende andre overvejelser for denne patientgruppe.
<b>Patientværdier og præferencer</b>	I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.
<b>Evidensens kvalitet</b>	Kan ikke vurderes.
<b>Ressourceforbrug ved anvendelse</b>	Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.

### 3 Formål med den systematiske litteraturgennemgang for metastatisk nyrekræft

Denne systematiske litteraturgennemgang er grundlaget for Medicinrådets behandlingsvejledning for metastatisk nyrekræft. Evidensen for de væsentligste kliniske effekter gennemgås systematisk og sammenholdes med en klinisk vurdering fra fagudvalget vedr. nyrekræft. Herunder redegøres for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse lægemidler kan ligestilles.

Medicinrådet begrundes sin indstilling til en gennemgang af området med følgende:

Medicinrådet har til dato vurderet fem nye lægemidler til 1. linjebehandling af metastatisk nyrekræft (mRCC): tivozanib, cabozantinib, nivolumab i kombination med ipilimumab, avelumab i kombination med axitinib og pembrolizumab i kombination med axitinib. Det eksisterende faglige grundlag (RADS' baggrundsnotat [1]) er derfor forældet, og der er behov for at udarbejde en ny behandlingsvejledning vedrørende metastatisk nyrekræft.

## 4 Baggrund

### 4.1 Nyrecellekarcinom

Kræft i nyrene udgør ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark. Nyrecellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde [2]. Der er ca. 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark [3]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [3].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt ved udredning af anden sygdom. Omkring 20 %, svarende til ca. 200 patienter, har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet. Derudover vil omkring 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, få tilbagefald med metastaser (mRCC) [3]. Det samlede patientantal forventes derfor at være ca. 300 årligt (Figur 1).



### Subtyper af RCC

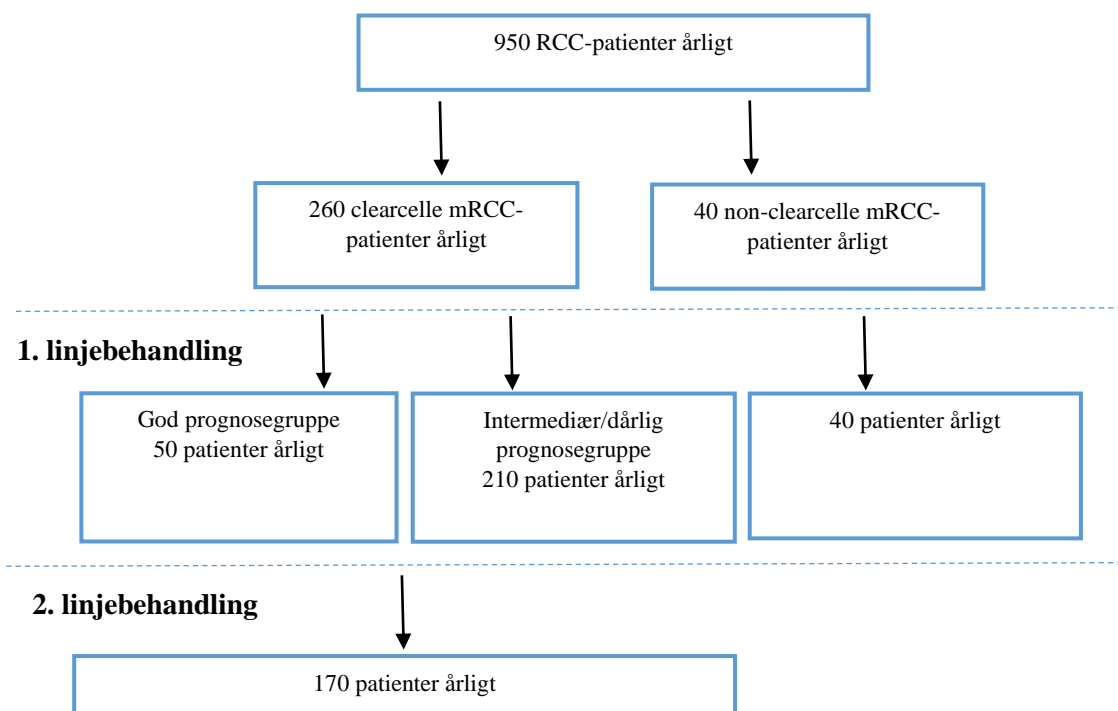
RCC opdeles i flere histologiske subtyper. Den mest almindelige subtype er: clearcelle (udgør 70-85 %), og non-clearcelletyperne (papillært type 1 og 2, kromofob- og samlerørsrenalcellekarcinomer) udgør hovedparten af de resterende [4]. Histologiske subtyper kan have sarkomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor checkpoint immunterapi [4,5]. Der er diagnostiske og prognostiske forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC, og ligeledes er der forskelle mellem de forskellige non-clearcelletypers naturhistorie; således er papillær type 2 RCC betydeligt mere aggressiv end papillær type 1 RCC og kromofob RCC. Patienter med non-clearcelle mRCC har lavere responsrate og generelt kortere overlevelse end patienter med clearcelle mRCC. Som følge af dette har der været tradition for at behandle patienterne med forskellige lægemidler.

### Prognosegrupper

Patienter med mRCC inddeles yderligere i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Prognosen for patienter med clearcelle RCC på tværs af prognosegrupper er væsentligt forbedret de seneste 15 år, og 5-årsoverlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [3]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targetterede lægemidler siden 2006 [1]. Prognosestratificeringen er yderligere beskrevet i afsnit 3.2.

Fagudvalget anslår, at der er 300 nye patienter, som får diagnosen clearcelle mRCC årligt. Heraf vurderes ca. 240 af patienterne at være i den intermediære eller dårlige prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i den intermediære prognosegruppe. De resterende patienter er i den gode 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]. Figur 1 illustrerer, hvor mange patienter årligt med clearcelle og non-clearcelle mRCC, der forventes at blive tilbudt behandling i 1. og 2. linje.

**Figur 1: Forventet årligt patientantal med mRCC**



## Efterfølgende behandlingslinjer/henvisning til klinisk forsøg

100 patienter årligt

### 4.2 Behandling af nyrecellekarcinom

Helbredende/kurativ behandling er kirurgisk og omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand [1]. Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte.

Valg af medicinsk behandling for patienter med RCC sker i henhold til patientens prognose ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [7] samt patientens almentilstand og eventuel komorbiditet [1].

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

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

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

- 0 risikofaktorer: **god prognosegruppe**
- 1-2 risikofaktorer: **intermediær prognosegruppe**
- $\geq 3$  risikofaktorer: **dårlig prognosegruppe**.

Patienter med mRCC behandles primært med targetterede lægemidler, hvor man overordnet skelner mellem følgende virkningsmekanismer: angiogenesehæmmere (VEGF-hæmmere), proliferative signalhæmmere (mTOR-hæmmere) eller checkpoint immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive og tidligere behandlede patienter. Derudover har patientens placering i prognosegruppe betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige. Patienter i dårlig og intermediær prognosegruppe modtager samme behandling, mens patienter i god prognosegruppe ofte modtager en anden behandling. Dette er i overensstemmelse med internationale guidelines [8]. Målet med aktuelt tilgængelig behandling er for alle prognosegrupper levetidsforlængelse.

Kemoterapi er vurderet at være en ineffektiv behandling af RCC, hvorfor det ikke anvendes til behandling af mRCC [9,10]. Interferon alfa og interleukin-2 anvendes 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.

Medicinrådets behandlingsvejledning vil omfatte en gennemgang både af behandlinger til patienter med clearcelle og patienter med non-clearcelle mRCC. Det Europæiske lægemiddelagentur (EMA) opdeler ikke behandling af patienter med mRCC i forhold til clearcelle og non-clearcelle mRCC. I dansk klinisk praksis tilbydes patienter med clearcelle og non-clearcelle mRCC dog forskellige behandlinger, hvilket er i overensstemmelse med internationale guidelines [8]. Der er prognostiske og diagnostiske forskelle mellem



disse patienter. Patienter med non-clearcelle mRCC har lavere responsrate og generelt kortere overlevelse end patienter med clearcelle mRCC. Derfor vurderer fagudvalget, at det er klinisk relevant at skelne mellem subtyperne i behandlingsvejledningen.

### 4.3 Lægemedlerne

De lægemidler, som har indikation til 1. og 2. linjebehandling af mRCC, fremgår af tabel 10 og 11.

Lægemedlerne er inddelt efter lægemiddelgruppe.

**Tabel 10: Lægemedler til 1. linjebehandling af clearcelle mRCC og non-clearcelle mRCC**

ATC-kode	Lægemeddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
<b>Angiogeneshæmmere</b>			
L01XC07	<b>Bevacizumab + interferon-alfa (Avastin)</b>	Alle prognosegrupper	Bevacizumab 10 mg/kg intravenøs infusion hver 14. dag indtil progression eller uacceptabel toksicitet* Interferon-alfa subkutan, doseres i forhold til vægt og overfladeareal samt justeres i forhold til bivirkninger, både hvad angår dosis samt doseringsfrekvens
L01XE26	<b>Cabozantinib** (Cabometyx)</b>	Intermediær og dårlig prognosegruppe	60 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE11	<b>Pazopanib (Votrient)</b>	Alle prognosegrupper	800 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE04	<b>Sunitinib (Sutent)</b>	Alle prognosegrupper	50 mg én gang dagligt oralt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
L01XE34	<b>Tivozanib (Fotivda)</b>	Alle prognosegrupper	1340 µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
<b>mTOR-hæmmere</b>			
L01XE09	<b>Temsirolimus (Torisel)</b>	Intermediær og dårlig prognosegruppe	25 mg intravenøs infusion én gang ugentlig over 30-60 minutter indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
<b>Kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi</b>			
L01XC18 L01XE17	<b>Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)**</b>	Alle prognosegrupper	Pembrolizumab 2 mg/kg (max 200 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt eller 4 mg/kg hver 6. uge (max 400 mg) i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
	<b>Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)**</b>	Alle prognosegrupper	Avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusion hver anden uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt til progression eller uacceptabel toksicitet*

L01XC17 L01XC11	<b>Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy)</b>	Intermediær og dårlig prognosegruppe	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver tredje uge  Herefter gives nivolumab som enkeltstof 3 mg/kg hver 2. uge (max 240 mg) som intravenøs infusion over 30 min. eller 6 mg/kg som intravenøs infusion over 60 min. hver 4. uge (max 480 mg). Enkeltstofbehandlingen fortsættes så længe, der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toksicitet*
--------------------	---	--------------------------------------	--

\*Indtil progression eller uacceptabel toksicitet er i gennemsnit 5 måneder \*\*Ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i 1. linje.

**Tabel 11: Lægemidler til 2. linjebehandling af mRCC**

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
<b>Angiogeneshæmmere</b>			
L01XE17	<b>Axitinib (Inlyta)</b>	Alle prognosegrupper	5 mg x 2 dagligt peroralt med mulig doseskalation til 10 mg x 2 dagligt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE26	<b>Cabozantinib (Cabometyx)</b>	Alle prognosegrupper	60 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE05	<b>Sorafenib (Nexavar)</b>	Alle prognosegrupper	400 mg x 2 dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE34	<b>Tivozanib (Fotivda)</b>	Alle prognosegrupper	1340 µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet*
<b>mTOR-hæmmer</b>			
L01XE10	<b>Everolimus (Afinitor)</b>	Alle prognosegrupper	10 mg x 1 dagligt peroralt
<b>Checkpoint immunterapi</b>			
L01XC17	<b>Nivolumab (Opdivo)</b>	Alle prognosegrupper	3 mg/kg (max 240 mg) hver 2. uge som intravenøs infusion over 30 minutter eller 6 mg/kg (max 480 mg) over 60 minutter hver 4. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet*

\*Indtil progression eller uacceptabel toksicitet er i gennemsnit 5 måneder.

*Lægemidler, der er godkendt af EMA men ikke indgår i Medicinrådets vurdering af lægemidler til 1. eller 2. linjebehandling af mRCC*

I vurderingen af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med mRCC indgår bevacizumab ikke, da det skal administreres i kombination med interferon-alfa, som ikke længere anvendes som standardbehandling i Danmark, jf. afsnit 4.2. Fagudvalget vurderer som udgangspunkt, at temsirolimus ikke længere anvendes i dansk klinisk praksis til behandling af patienter med mRCC, da der er mere effektive behandlingsalternativer. Behandlingen kræver derudover hyppige hospitalsbesøg. Temsirolimus er derfor ikke medtaget i denne vejledning.

## 5 Metoder

Denne systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 28. august.2019.

### 5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen:

Klinisk spørgsmål 1 og 2 skal afdække, hvorvidt der er forskel i effekt, når checkpoint immunterapi administreres som fast dosis i forhold til vægtjusteret dosis. Efter protokolgodkendelse har Medicinrådet bedt fagudvalget vedrørende nyrekræft også forholde sig til dosering af pembrolizumab hver 6. uge. Klinisk spørgsmål 3-6 skal afdække, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem de lægemidler, som er tilgængelige i behandlingen af mRCC.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. *Klinisk spørgsmål 1: Er der klinisk betydende **forskelle på dosering** og/eller doseringsinterval af **pembrolizumab** til behandling af patienter med mRCC?*
2. *Klinisk spørgsmål 2: Er der klinisk betydende **forskelle på dosering** og/eller doseringsinterval af **nivolumab** til behandling af patienter med mRCC?*
3. *Klinisk spørgsmål 3: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til **1. linjebehandling** af patienter med clearcelle mRCC i **god prognosegruppe**?*
4. *Klinisk spørgsmål 4: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til **1. linjebehandling** af patienter med clearcelle mRCC i **intermediær og dårlig prognosegruppe**?*
5. *Klinisk spørgsmål 5: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til **2. linjebehandling** af patienter med **clearcelle mRCC**?*
6. *Klinisk spørgsmål 6: Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til **1. linjebehandling** af patienter med **non-clearcelle mRCC**?*

### 5.2 Effektmål

De kliniske spørgsmål er besvaret på baggrund af en række effektmål, som fagudvalget har redegjort for i protokollen. For beskrivelse af de enkelte effektmål henvises til Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning for metastatisk nyrekræft – på Medicinrådets hjemmeside.

**Tabel 12: Effektmål for behandling af mRCC (klinisk spørgsmål 1-6).** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet en mindste klinisk relevant forskel samt indplacering i de fire kategorier jf. Medicinrådets metodehåndbog (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer samt bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS OS-rate ved 2-år	En forskel på 3 mdr. En forskel på 10 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS PFS-rate ved 12 måneder	En forskel på 3 mdr. En forskel på 10 %-point
Livskvalitet (f.eks. EORTC-QLQ-30)	Kritisk	Livskvalitet	Ændring over tid i livskvalitets-spørgeskemaer	Forskel i gennemsnitsscore på 5 point
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, som oplever en eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	10 % absolut forskel
Objektiv responsrate, ORR	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter, som opnår objektiv respons (OR)	10 % absolut forskel

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgnings tid. \*\* Alle analyser for dette effektmål baseres på hazard ratio (HR).

### 5.3 Litteratursøgning

#### Klinisk spørgsmål 1 og 2:

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning for de kliniske spørgsmål, der vedrører dosering, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for de øvrige kliniske spørgsmål samt klinisk erfaring vedrørende dosering af de vurderede lægemidler.

#### Klinisk spørgsmål 3-5:

Fagudvalget har gennemgået retningslinjer fra Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa), European Association of Urology (EAU), European Society for Medical Oncology (ESMO) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Retningslinjerne stiller ikke spørgsmål, der er direkte overførbare med Medicinrådets protokol og metoder, og er derfor ikke inkluderet i datagennemgangen.

Da flere af de lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, er godkendt inden for det sidste år, forventes det, at der ikke foreligger relevante systematiske oversigtsartikler på området. Der er derfor udelukkende søgt efter primærartikler. Litteratursøgningen er foretaget i MEDLINE, Embase og Central den 29. juni 2019 og opdateret den 11. september 2019. Søgestreng forefindes i bilag 1.

#### Klinisk spørgsmål 6:

Fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for klinisk spørgsmål 1-5, jf. protokollen, samt suppleret med litteratur identificeret ved søgning på de enkelte lægemidler i kombination med de specifikke histologiske undertyper.

Der er ikke udført en specifik litteratursøgning efter de aspekter, der er berørt i punktet ”øvrige forhold” for hvert klinisk spørgsmål eller patientværdier og præferencer.

### 5.3.1 Udvalgelse af litteratur

Publikationer identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterierne var:

- Populationer, interventioner og effektmål i overensstemmelse med protokollen.

Eksklusionskriterierne var:

- Forkert studiedesign
- Forkert intervention (intervention eller komparator afviger fra protokollen)
- Forkert population
- Ingen relevante effektmål
- Ikke engelsk eller nordiske sprog
- (Forkert publikationstype).

To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev besluttet af tredjepart.

Tilfælde med data fra samme studie fordelt i flere publikationer fremgår af den samlede liste med inkluderede publikationer. Hvis data ved samme opfølgningstid fremgår af flere publikationer, anvendes den seneste publikation som grundlag for dataekstraktionen.

Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen kan ses i bilag 2. Publikationer inkluderet på baggrund af fuldtekstscrening kan ses i bilag 3.

Der blev endeligt inkluderet 43 artikler fra litteratursøgningen vedrørende klinisk spørgsmål 3-6 og de tilføjede referencer. Desuden blev EMAs produktresuméer samt EPARs konsulteret ved beskrivelsen af alvorlige bivirkninger og kendte bivirkninger.

## 5.4 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret uafhængigt af to personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene: OS, PFS, livskvalitet, alvorlige bivirkninger og objektiv responsrate (se tabel 12). Ikke alle inkluderede publikationer indeholdt relevant data. De publikationer, der indeholdt data relevant for dataekstraktionen, fremgår af tabellerne i bilag 3 og 4.

Studiekarakteristika og baselinekarakteristika fremgår af bilag 3 og 4. Kvantitativt effektdata blev ekstraheret for de valgte effektmål og fremgår af bilag 6.

Derudover er der ikke indhentet yderligere data fra andre kilder såsom kliniske retningslinjer eller systematiske oversigtsartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål, men udelukkende til vurdering af

”øvrige forhold”. Hvor der ikke er fundet data fra den udvalgte litteratur, er fagudvalgets vurdering derfor baseret på klinisk ekspertise. Dette er også gældende for de øvrige forhold.

## 5.5 Dataanalyse

### *Netværksmetaanalyse*

I de tilfælde, hvor de identificerede studier har givet et tilstrækkeligt datagrundlag, det vil sige, hvis de kunne indgå i et netværk bundet sammen af fælles komparatorer, og data i studierne er rapporteret tilstrækkeligt ens, er der udført netværksmetaanalyser.

Analyserne er baseret på den armbaserede netværksmetaanalysemetode som beskrevet i Salanti et al. [19]. Alle netværksmetaanalyser blev gennemført i Winbugs version 1.4.3 (Imperial College and MRC, UK). De statistiske analyser er baseret på binomial likelihoods. Alle netværksmetaanalyserne er baseret på en ”fixed-effects”-model.

Behandlingerne bliver i analyserne rangeret i henhold til sandsynligheden for at give det bedste resultat for hvert effektmål. Disse rangeringer er baseret på arealet under den kumulative rangeringskurve (surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)). De fremkomne rangeringer skal tolkes med varsomhed under hensyntagen til estimater på effekt (inklusive credible-intervaller) og vurderingen af evidensens kvalitet [20].

### *Indirekte sammenligninger*

I de tilfælde, hvor der ikke foreligger sammenlignende studier, er data syntetiseret indirekte med Buchers metode, som er en justeret indirekte analyse, der belyser effekt mellem studier, der har samme komparator [20].

### *Narrative sammenligninger*

For flere effektmål under de enkelte kliniske spørgsmål er data syntetiseret narrativt, idet datagrundlaget ikke tillader statistik sammenlignende analyser.

Valg af analysemetode, argumentation samt vurderede effektmål fremgår af tabel 13.

**Tabel 13: Overblik over hvordan effektmålene for hvert af de seks kliniske spørgsmål er analyseret**

Kliniske spørgsmål	Analysemetode	Argumentation	Effektmål
<b>Klinisk spørgsmål 1</b>	Narrativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data, som vedrører den relevante patientgruppe og indikation. Der kan derfor ikke ekstraheres data, og der er lavet en narrativ sammenligning.	Narrativ syntese af farmakokinetiske data for både vægtbaseret dosering og fast dosering samt <i>drug exposure</i> , OS og bivirkninger
<b>Klinisk spørgsmål 2</b>	Narrativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende data, som vedrører den relevante patientgruppe og indikation. Der kan derfor ikke ekstraheres data, og der er lavet en narrativ sammenligning.	Narrativ syntese af farmakokinetiske data for både vægtbaseret dosering og fast dosering samt <i>drug exposure</i> , OS og bivirkninger

<b>Kliniske spørgsmål 3</b>	Netværksmetaanalyse	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne. Derfor er der lavet en netværksmetaanalyse.	OS, PFS og bivirkninger af grad 3-4
	Indirekte sammenligning og narrativ sammenligning	Der foreligger data, hvor nogle interventioner har fælles komparator. Der er derfor foretaget en indirekte sammenlignende analyse med Buchers metode. Der suppleres med en kvalitativ gennemgang samt beregning uafhængigt af prognosegruppe.	ORR
	Narrativ sammenligning	Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier, som tillader statistisk og metodisk forsvarlig analyse. Derfor laves en narrativ sammenligning.	QOL
<b>Kliniske spørgsmål 4</b>	Netværksmetaanalyse	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne. Derfor er der lavet en netværksmetaanalyse.	OS, PFS og ORR
	Indirekte sammenligning og narrativ sammenligning	Der foreligger data, hvor nogle interventioner har fælles komparator. Der er derfor foretaget en indirekte sammenlignende analyse med Buchers metode. Der suppleres med en kvalitativ gennemgang samt beregning uafhængigt af prognosegruppe.	Bivirkninger grad 3-4
	Narrativ sammenligning	Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier, som tillader en statistisk og metodisk forsvarlig analyse. Derfor laves en narrativ sammenligning.	QOL
<b>Klinisk spørgsmål 5</b>	Netværksmetaanalyse	Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle interventionerne. Derfor er der lavet en netværksmetaanalyse. For bivirkninger af grad 3-4 suppleres med en kvalitativ gennemgang uafhængigt af prognosegruppe.	OS, PFS, bivirkninger grad 3-4 og ORR
	Narrativ sammenligning	Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier, som tillader en statistisk og metodisk forsvarlig analyse. Derfor laves en narrativ sammenligning.	QOL
<b>Klinisk spørgsmål 6</b>	Metaanalyse og narrativ sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignende studier for alle interventionerne eller den relevante patientpopulation. Der er direkte sammenlignende studier for sunitinib og everolimus, som indgår i en metaanalyse. Hvor der er data suppleres med en kvalitativ gennemgang og fagudvalgets kliniske erfaring.	OS, PFS, ORR og bivirkninger grad 3-4



## 5.6 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen er gennemgået for klinisk spørgsmål 1-6, og resultater er præsenteret pr. effektmål. Tabel 13 illustrerer analysemetoder og argumentation for valg af analyse. For klinisk spørgsmål 1, 2 og 6 vedrørende dosering og doseringsinterval for checkpoint immunterapi samt behandling af non-clearcelle mRCC er der ikke søgt systematisk efter litteratur, og det tilgængelige datagrundlag tillader ikke en vurdering af evidensens kvalitet. For klinisk spørgsmål 3-5 er kvaliteten af evidensen vurderet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). I de tilfælde, hvor der er lavet netværksmetaanalyser (NMAer) eller indirekte sammenligninger, er evidensvurderingerne lavet i henhold til Puhan et al. 2014 [20]. Risiko for bias er vurderet for alle de enkelte studier inddraget i analyserne.

### 5.6.1 Øvrige forhold

Fagudvalget har forholdt sig til patienters værdier og præferencer samt praksis vedrørende start, skift, seponering og monitorering af behandling i punkt 6.8.

Der er ikke udført en litteratursøgning på patienters værdier og præferencer, jf. protokollen. Da protokollen blev udarbejdet, indgik fagudvalgets overvejelser om patienters værdier og præferencer i valget af effektmål og fastsættelse af de mindste klinisk relevante forskelle herunder:

- Kriterier for igangsættelse af behandling
- Dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingens længde
- Kriterier for skift af behandling
- Sekventiel behandling
- Betydning af PD-L1-ekspression hos patienter med mRCC.

## 6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vægtning mellem fordele og ulemper for effektmålene samt fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit ”fra evidens til anbefaling”).

### 6.1 Klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til behandling af patienter med mRCC?*

#### 6.1.1 Studie- og populationskarakteristika

*EMA indikation*

Pembrolizumab til anvendelse i kombinationsbehandling med axitinib er udelukkende godkendt til dosering hver 3. uge (max. 200 mg fast dosis) [22].

Pembrolizumab i monoterapi til alle godkendte indikationer er af EMA godkendt til dosering hver 3. uge (fast dosis 200 mg) eller hver 6. uge (fast dosis 400 mg). EMA konkluderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i forhold vedrørende effekt og sikkerhed ved dosering hhv. 200 mg hver 3. uge, 2 mg/kg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge som monoterapi [22].



### Baggrund for det kliniske spørgsmål

Efter protokolgodkendelse har Medicinrådet bedt fagudvalget vedrørende nyrekræft forholde sig til dosering af pembrolizumab hver 6. uge. Fagudvalget vurderer derfor fire forskellige doseringer:

- Fast dosis 200 mg hver 3. uge
- Fast dosis 400 mg hver 6. uge
- Vægtbaseret dosis 2 mg/kg hver 3. uge
- Vægtbaseret dosis 4 mg/kg hver 6. uge.

### Tilgang til det kliniske spørgsmål

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for de øvrige kliniske spørgsmål. Gennem de fundne artikler og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur blev følgende artikler, som sammenligner forskellige doseringer af pembrolizumab, identificeret (Tabel 14). Desuden har fagudvalget gennemgået Medicinrådets behandlingsvejledninger vedrørende lungekræft og modernærkekræft, som også vurderer pembrolizumab i forskellige doseringer.

**Tabel 14: Karakteristika for studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 1**

Studie	Population	Behandlingslinje	Intervention	Komparator	Effektmål
KEYNOTE-426 [23]	861 patienter med mRCC	Første linje	Pembrolizumab 200 mg hver tredje uge + axitinib 2x5 mg/dagligt	Sunitinib	PFS, OS
KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 og KEYNOTE-006 [24]	Flere kræftformer	Poolet analyse med fokus på farmakokinetik	Pembrolizumab		Drug exposure

Der foreligger ikke studier, som direkte sammenligner fast og vægtbaseret dosering af pembrolizumab til behandling af patienter med mRCC. Effekt og sikkerhed af pembrolizumab i fast dosering (200 mg hver tredje uge) i kombination med axitinib er undersøgt som 1. linjebehandling til patienter med mRCC [23].

### 6.1.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

#### Vurderinger fra Medicinrådets øvrige behandlingsvejledninger

I ”Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft” [25] (godkendt august 2019) og ”Baggrund for behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modernærkekræft” [26] (godkendt januar 2020) er der foretaget en gennemgang af det tilgængelige datagrundlag for de respektive sygdomme for de samme fire doseringer, som angivet i dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget vedrørende modernærkekræft benyttede en hierarkisk tilgang, hvor de først sammenlignede de to vægtbaserede doseringer hver 3. uge (2 mg/kg og 10 mg/kg) og derefter benyttede ”lægemiddeleksponering” som relevant surrogatmål til at sammenligne en fast dosis på 200 mg hver 3. uge med de to vægtbaserede doseringer.

Konklusionen blev, at der ikke var klinisk betydende forskelle i effekt eller alvorlige uønskede hændelser mellem to vægtbaserede doseringer af pembrolizumab (2 mg/kg og 10 mg/kg), og at lægemiddeleksponeringen ved en fast dosis på 200 mg hver 3. uge gennemsnitligt lå mellem lægemiddeleksponeringen ved de to vægtbaserede doseringer. Der var ikke tilgængelige data for den af EMA godkendte dosering på 400 mg hver 6. uge. Her bemærkede fagudvalget, at EMA har konkluderet, at der ikke er klinisk betydende forskelle i effekt og sikkerhed mellem 2 mg/kg hver 3. uge, 200 mg hver 3. uge og 400 mg/kg hver 6. uge. Tilsvarende har Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft vurderet, at der ikke er klinisk betydende forskelle på de ovenstående doseringer, og der er ikke noget, som tyder på, at effekten af 4 mg/kg vil adskille sig fra de øvrige.

#### *Vurdering af dosering af pembrolizumab til patienter med mRCC*

Med udgangspunkt i den tilgængelige litteratur fra de to godkendte behandlingsvejledninger konkluderer fagudvalget vedrørende nyrekræft, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab samt dosering hver 3. eller 6. uge. Angående overførsel af konklusionen til patienter med mRCC noterer fagudvalget:

- Der er et bredt terapeutisk interval for pembrolizumab.
- Grundet virkningsmekanismen for pembrolizumab finder fagudvalget det realistisk at antage, at der ikke er forskel på forholdet mellem dosis og effekt samt dosis og bivirkninger for patienter med forskellige kræfttyper eller forskellige behandlingslinjer. Derfor kan farmakokinetiske data for behandling i metastatisk setting af malignt melanom eller behandling af andre typer kræft, for eksempel lungekræft, godt overføres til målpopulationen i denne behandlingsvejledning.

Fagudvalget bemærker, at EMAs indikation alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at de to godkendte behandlingsvejledninger har forholdt sig til pembrolizumab som monoterapi, men vurderer ikke, der er noget som tyder på, at kombinationsbehandling med axitinib vil ændre konklusionen.

#### 6.1.3 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab samt dosering hver 3. eller 6. uge. Det vurderes, at der ikke er forskel, hvad angår sikkerhed, hvis patienterne følges og monitoreres hver 3. uge ift. bivirkninger. Fagudvalget vurderer også, at nogle af disse opfølgninger kan foregå telefonisk eller elektronisk, hvorfor det stadig kan være en fordel med administration hver 6. uge.

Fagudvalget gør opmærksom på, at det eksisterende datagrundlag ikke omfatter direkte sammenligninger af vægtbaseret versus fast dosering af pembrolizumab til patienter med mRCC. Imidlertid betragter fagudvalget det som rimeligt at antage, at resultaterne kan overføres til de relevante patienter i denne behandlingsvejledning.

#### 6.1.4 Medicinrådets vurdering af konklusionen

Medicinrådet vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering, indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er uden for godkendt indikation (off-label).

## 6.2 Klinisk spørgsmål 2

*Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til behandling af patienter med mRCC?*

### 6.2.1 Studie- og populationskarakteristika

#### *EMA indikation*

Nivolumab er godkendt som monoterapi til 2. linjebehandling af mRCC og som 1. linjebehandling i kombination med ipilimumab [27]. For begge indikationer er den godkendte dosis en fast dosis på enten 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge. For kombinationsbehandlingen gælder dette alene monoterapifasen med nivolumab.

#### *Baggrund for det kliniske spørgsmål*

Protokollen ønsker en sammenligning af fire doseringer af nivolumab:

- Nivolumab fast dosis intravenøs infusion 240 mg hver 2. uge
- Nivolumab fast dosis intravenøst infusion 480 mg hver 4. uge
- Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 3 mg/kg hver 2. uge (max 240 mg)
- Nivolumab vægtbaseret dosis intravenøs infusion 6 mg/kg hver 4. uge (max 480 mg).

#### *Tilgang til det kliniske spørgsmål*

Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning til dette kliniske spørgsmål, men fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for de øvrige kliniske spørgsmål. Gennem de fundne artikler og fagudvalgets øvrige kendskab til relevant litteratur blev følgende artikler identificeret, som sammenligner forskellige doseringer af nivolumab, (Tabel 15). Desuden har fagudvalget gennemgået Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft (godkendt januar 2020) [26], som også vurderer nivolumab i forskellige doseringer.

**Tabel 15: Karakteristika for studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 2**

Studie	Population	Behandlingslinje	Intervention	Komparator	Effekt mål
Long. Et al 2018 [28] (Data fra Checkmate 066, 025, 057 og 017)	Flere kræftformer (herunder RCC)	Ikke angivet	Nivolumab 480 mg hver 4. uge	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	<i>Drug exposure og sikkerhed</i>
Zhao et al. 2017 [29]	Flere kræftformer (herunder RCC)	Ikke angivet	Nivolumab 240 mg hver 2. uge	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	<i>Drug exposure og sikkerhed</i>
Agrawal et al 2016 [30]	Flere kræftformer (herunder RCC)	Ikke angivet	For RCC: Nivolumab 1 eller 10 mg/kg hver 2. uge		<i>Response rate og bivirkninger</i>

Liu et al 2019 [31]	Flere kræftformer (herunder RCC)	Ikke angivet	Nivolumab mg/kg hver 2. uge eller 240 mg hver 2. uge eller 480 mg hver 4. uge	Indbyrdes sammenligning	OS, responsrate og sikkerhed
Checkmate-214 Motzer et al. 2019 [32]	1096 mRCC patienter	1. linjebehandling	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg hver tredje uge x 4 og derefter 240 mg nivolumab hver 2. uge	Sunitinib	OS, PFS, ORR og bivirkninger
Checkmate-025 Motzer et al 2015 [33]	821 mRCC patienter	2. linjebehandling	nivolumab 3 mg/kg	Everolimus	OS, PFS og ORR bivirkninger

Der foreligger ikke studier, som direkte sammenligner fast og vægtbaseret dosering af nivolumab til 1. linjebehandling af patienter med mRCC. Nivolumab er undersøgt i fast dosering til 1. linjebehandling (i monoterapifasen) og vægtbaseret dosering til 2. linjebehandling. Patientpopulationerne er ikke umiddelbart sammenlignelige, da patienterne, som er i 2. eller senere behandlingslinjer, har modtaget flere behandlinger, hvorfor de muligvis kan have en mere fremskreden sygdom, dårligere prognose og/eller bivirkninger fra tidligere behandlinger. Det er derfor ikke muligt at foretage indirekte sammenligninger på effektmål angående overlevelse og sikkerhed.

## 6.2.2 Resultater for klinisk spørgsmål 2

### *Vurderinger fra Medicinrådets øvrige behandlingsvejledninger*

I ”Baggrund for behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft” (godkendt af Medicinrådet januar 2020) er der foretaget en gennemgang af det tilgængelige datagrundlag for de samme fire doseringer som angivet i dette kliniske spørgsmål. Fagudvalget vedrørende nyrekræft har valgt at tage udgangspunkt i gennemgangen for modermærkekræft [26]. Fagudvalget vedrørende modermærkekræft har forholdt sig sammenligner, som omfatter modellering mellem 240 mg hver 2. uge og 3 mg/kg hver 2. uge og mellem 480 mg hver 4. uge og 3 mg/kg hver 2. uge.

Konklusionen blev, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab eller mellem et doseringsinterval på 2 uger og 4 uger. Vægtbaseret dosis på 6 mg/kg hver 4. uge indgår ikke i modelleringsforsøg. Doseringen sammenlignes dog med 480 mg hver 4. uge i et igangværende fase 3-studie. Med denne antagelse i det igangværende studie sammenholdt med resultaterne fra modelleringen mellem vægtbaseret og fastdosering hver 2. uge var det dog fagudvalgets vurdering, at modelleringen også kan overføres til den tilsvarende dosering i intervallet hver 4. uge.

### *Vurdering af dosering af nivolumab til patienter med mRCC*

Med udgangspunkt i den tilgængelige litteratur fra den godkendte behandlingsvejledning [26] tilslutter fagudvalget sig, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast dosering af nivolumab samt dosering hver 2. eller 4. uge. Angående overførsel af konklusionen til patienter med mRCC noterer fagudvalget at:

- Der er et bredt terapeutisk interval for nivolumab.
- Der indgik også patienter med mRCC i de to modelleringsstudier.

Fagudvalget gør opmærksom på, at den godkendte behandlingsvejledning for modermærkekræft har forholdt sig til nivolumab som monoterapi, men vurderer, at der ikke er noget, som tyder på, at kombinationsbehandling med ipilimumab vil ændre konklusionen.

### 6.2.3 Fra evidens til anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab eller dosering hver 2. eller 4. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at det eksisterende datagrundlag ikke omfatter direkte sammenligninger af vægtbaseret versus fast dosering af nivolumab til patienter med mRCC. Imidlertid betragter fagudvalget det som rimeligt at antage, at resultaterne kan overføres til de relevante patienter i denne behandlingsvejledning.

### 6.2.4 Medicinrådets vurdering af konklusionen

Medicinrådet vurderer, at ovenstående konklusion kan overføres til de øvrige kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler nivolumab som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering, indikationen angiver.

Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder fast dosering hver 2. og 4. uge, hvorfor anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab vil være uden for godkendt indikation (off-label).

## 6.3 Klinisk spørgsmål 3

*Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe?*

### 6.3.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er identificeret otte randomiserede, kontrollerede fase 3-studier: A6181034, VEG105192, Tivo-1, Comparz, JAVELIN Renal 101, Keynote-426, SWITCH og Checkmate-214 (Se Tabel 16) og et randomiseret fase to-studie (CABOSUN) afrapporteret i 16 separate artikler. CABOSUN og Checkmate-214 bliver kun anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 4, mens alle øvrige studier bliver anvendt til at besvare både klinisk spørgsmål 3 og 4. SWITCH-studiet indgår kun i NMA i forhold til PFS og bivirkninger og ikke i forhold til de øvrige effektmål. Der foreligger samlet data fra 6177 patienter. Alle studier undersøger effekt og sikkerhed ved 1. linjebehandling hos patienter med clearcelle RCC og afrapporterer data for OS, PFS, bivirkninger grad 3-4 samt ORR. For effektmålet livskvalitet mangler der data fra flere af studierne, og der er ikke anvendt det samme værktøj til måling af livskvalitet i de resterende studier.

**Tabel 16: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 3 og 4**

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.) *	Afrapporterede effektmål
<b>A6181034</b> Cella et al 2008 [34] Motzer 2007 [35]	Sunitinib (n = 375)	IFN- $\alpha$ (n = 375)	11 serier á 28 dage	Livskvalitet målt med FACT-G, FKSI-DSR, FKSI-15 og EQ-5D
<b>VEG105192</b> Sternberg 2010 [36] Cella 2012 [37] Sternberg 2013 [38]	Pazopanib (n = 290)	Placebo (n = 145)	24 mdr.	PFS, Proportion PFS, OS, ORR, AE, livskvalitet målt med EORTC QLQ 30 og EQ5D

<b>Tivo-1</b> Motzer 2013 [39]	Tivozanib (n = 260)	Sorafenib (n = 257)	24 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, adverse events, HRQOL</i>
<b>Comparz</b> Motzer 2013 [40] Motzer 2014 [41]	Pazopanib: n = 557	Sunitinib: n = 553	24 mdr.	<i>PFS, ORR, OS. Bivirkninger, livskvalitet målt med FACIT-F, CTSQ, SQOL, FKSI-19</i>
<b>JAVELIN Renal 101</b> Motzer 2019 [42]	Avelumab+Axitinib, n = 442	Sunitinib: n = 444	19 mdr.	<i>PFS, ORR, AE, OS</i>
<b>Keynote-426</b> Rini 2019 [43]	Pembrolizumab+axitinib, n=432	Sunitinib, n = 429	13 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, AE</i>
<b>SWITCH</b> Eichelberg 2015 [44]	Sorafenib, n = 182	Sunitinib, n = 183	10,3 mdr. (gennemsnit)	<i>PFS, OS, AE</i>
<b>CABOSUN</b> Choueiri 2017 [45] Choueiri 2018 [46]	Cabozantinib, n = 79	Sunitinib, n = 78	24 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, AE</i>
<b>Checkmate-214</b> Motzer 2018 [47] Cella 2019 [48] Motzer 2019 [32]	Nivolumab+ipilimumab, n = 550 (425 i intermediaer og dårlig prognosegruppe)	Sunitinib, n = 546 (422 i intermediaer og dårlig prognosegruppe)	Median 25,2 mdr. Extended: 32,4 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, AE og livskvalitet målt med FKSI-19, FACT-G og EQ5D</i>

#### **A6181034**

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 750 patienter med nydiagnosticeret mRCC er randomiseret 1:1 til tablet 50 mg sunitinib dagligt i serier á 4 uger med 2 ugers pause imellem behandlinger eller til interferon-alfa 3 MIU første uge, 6 MIU anden uge og derefter 9 MIU tre gange ugentligt. Behandling i begge grupper fortsætter til progression eller uacceptable bivirkninger. Primære endepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 11 serier behandling á 28 dage svarende til ca. 11 måneder [34,35].

#### **VEG105192**

RCT, dobbeltblindet fase 3-forsøg, hvor i alt 435 patienter med nydiagnosticeret mRCC er randomiseret 2:1 til tablet 800 mg pazopanib dagligt eller til matchende placebo. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 24 måneder [36-38].

#### **Tivo-1**

RCT, ublindt fase 3-forsøg, hvor i alt 517 patienter med mRCC er randomiseret 1:1 til tablet 1,5 mg tivozanib dagligt i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause eller til tablet 200 mg sorafenib gange 2 dagligt uden pause. Patienter, som progredierer på sorafenibbehandling, får tilbudt tivozanib. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 24 måneder [39].

#### **Comparz**

COMPARZ er et ublindt randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC [49]. Mellem år 2011 og 2013 blev 1110 patienter randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med pazopanib (n = 55) eller sunitinib (n = 55). Data for respons blev evalueret af en uafhængig reviewkomité. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performance status (70 eller 80 versus 90 eller 100).

Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter ( $\geq 18$  år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling, Karnofsky performancestatus score på minimum 70 og normal organfunktion. Studiet er et non-inferiør studie af pazopanib og sunitinib med PFS som primært endepunkt. Sekundære endepunkter omfatter



ORR, OS, bivirkninger og livskvalitet. Median opfølgningstid er ikke angivet, men den endelige overlevelsesanalyse blev foretaget med data cut-off i september 2013 (24 måneder efter inklusion af patienter) [40,41].

### **JAVELIN Renal 101**

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 886 patienter med mRCC er randomiseret 1:1 til avelumab i kombination med axitinib. 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 eller til tablet 50 mg sunitinib to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause. Primære undersøgelsesendepunkter er progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). Opfølgningstiden er 19 måneder [42].

### **Keynote-426**

Keynote-426 (KN426) er et åbent fase 3-studie, hvor 861 patienter med mRCC, som ikke tidligere havde modtaget behandling, blev randomiseret 1:1 til at modtage behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib eller sunitinib. Randomisering var stratificeret mht. IMDC-risikogrupper og geografisk region. Overkrydsning var ikke tilladt. De primære endepunkter var samlet overlevelse samt progressionsfri overlevelse på tværs af IMDC-prognosegrupper. Første interimanalyse (DBL den 24. august 2018) blev foretaget, hvor studiet mødte de primære endepunkter. Der var på det tidspunkt en median opfølgningstid på 12,8 måneder [43].

### **SWITCH**

SWITCH er et open-label, multicenter, randomiseret (1:1) fase 3-studie, hvor 365 patienter med avanceret / metastatisk RCC uden forudgående systemisk behandling blev randomiseret til sorafenib 400 mg to gange dagligt efterfulgt af sunitinib 50 mg en gang dagligt (4 ugers behandling efterfulgt af 2 ugers pause) (So-Su) eller omvendt (Su-So). Behandlingscykluslængden var 6 uger for både sorafenib og sunitinib. 1. linjebehandling i begge arme fortsatte indtil sygdomsprogression i henhold til RECIST eller utålelig toksicitet (efter mislykket dosisreduktion / afbrydelse). Der var en behandlingsfri crossover-periode på 1–4 uger efter 1. linjebehandling for at undgå additiv toksicitet. Studiets primære endepunkt er PFS. Den gennemsnitlige opfølgningstid er 10,3 måneder [44].

### **CABOSUN**

CABOSUN er et randomiseret kontrolleret multicenter fase 2-studie, hvor cabozantinib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC [46,50]. Der er i studiet anvendt dosering svarende til dansk standard. Mellem år 2013 og 2015 blev 157 patienter randomiseret i en 1:1 ratio til behandling med cabozantinib (n = 79) eller sunitinib (n = 78). Studiet var ublindt. Randomiseringen blev stratificeret efter IMDC-prognosegrupperne: intermediær og dårlig. Inklusionskriterier omfatter voksne patienter ( $\geq 18$  år) i performance status (PS) 0-2 med mRCC, som ikke er kandidater til kurativ kirurgi eller strålebehandling, ikke har modtaget tidligere systemisk behandling og har clearcelle histologi. Studiets primære endepunkt er PFS, og de sekundære endepunkter omfatter OS, ORR og bivirkninger. Livskvalitetsdata indgår ikke som et endepunkt i studiet. Data præsenteres i en ITT-analyse med hhv. 21,4 og 35,4 måneders median opfølgningstid [45,46].

### **Checkmate-214**

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

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

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

De primære effektmål i studiet er samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST version 1.1. De sekundære endepunkter er bivirkninger, ORR, PFS og OS hos intention-to-treat (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter omfatter effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ( $\geq 1\%$  vs.  $< 1\%$ ) samt selvrapporeret 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 [32, 47, 48].

*Forskelle mellem studier anvendt i besvarelse af klinisk spørgsmål 3 og 4:*

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika blandt patienterne i alle de inkluderede studier er sammenlignelige og repræsentative for en tilsvarende dansk patientpopulation (Se bilag 4). Der er enkelte forskelle mellem de inkluderede studier. Fagudvalget vurderer, at studierne generelt er ens og sammenlignelige.

I alle studierne er patienterne sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. COMPARZ inkluderer patienter i alle prognosegrupper (god, intermediær og dårlig prognosegruppe), mens der kun inkluderes patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe i CABOSUN og TIVO-1. Fagudvalget bemærker, at opfølgningstiden i SWITCH-studiet (gennemsnit ca. 10 mdr.) er markant kortere end i de øvrige studier (ca. 24 mdr.).

*Fagudvalget bemærker dog følgende forskelle mellem studier vedrørende checkpoint immunterapi:*

**Prognosegrupper:** Pembrolizumab/axitinib og 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 tre studier (Keynote-426, JAVELIN renal 101 og Checkmate 214).

**Opfølgningstid:** Der er store forskelle i opfølgningstid mellem de tre studier. Opfølgningstiden i Javelin renal 101 er ca. 19 måneder. I keynote-426 var opfølgningstiden ca. 13 mdr. I de senest publicerede data fra CheckMate 214 var opfølgningstiden 32,4 måneder.

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 og Keynote 426 er kun designet til at undersøge enkelte præspecificerede effekter i den samlede intermediære/dårlige prognosegruppe.

Fagudvalget har forholdt sig til betydningen af PD-L1-ekspression hos mRCC-patienter i afsnit 6.7.

### 6.3.2 Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 3

#### ***Præsentation af resultater for samlet OS***

Effektmålet samlet overlevelse omfatter, jf. protokollen, både OS og PFS. For OS er der foretaget en netværksmetanalyse mellem alle interventioner for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier. Alle parvise sammenligninger fra netværksmetanalysen fremgår af bilag 8. I TIVO-1-studiet er der ikke data separat for patienter i god prognosegruppe, og sorafenib er komparator. Tivozanib indgår derfor ikke i analysen. I SWITCH-studiet er de rapporterede resultater for



OS for sammenligningen ”Sorafenib-Sunitinib” vs. ”Sorafenib-Sunitinib”, men der er ikke rapporteret separate resultater for ”Sorafenib vs. Sunitinib” (1. fase af studiet).

**Tabel 17: Netværksmetaanalyse for OS**

Intervention	HR mod sunitinib	SUCRA
Pembrolizumab/axitinib	0,64 (0,24; 1,69)	0,73
Avelumab/axitinib	0,81 (0,34; 1,94)	0,54
Pazopanib	0,88 (0,64; 1,22)	0,49
Sunitinib	1	0,24

**Tabel 18: Data for median OS**

Studie ID	Intervention Median OS	Komparator Median OS	Forskel i Median OS
TIVO-1	Tivozanib: NA	Sorafenib: NA	NA
COMPARZ	Pazopanib: 42,3 mdr.	Sunitinib: 43,6 mdr.	1,3 mdr. HR: 0,88 [0,63;1,21]
PISCES	Sunitinib: NA	Pazopanib: NA	NA
SWITCH	Sorafenib: NA	Sunitinib: NA	NA
Javelin renal 101	Avelumab/axitinib: NA	Sunitinib: NA	HR: 0,81 [0,34;1,96]
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib: NA	Sunitinib: NA	HR: 0,64 [0,24;1,68]

\*90 %, NA: not available.

### Fagudvalgets vurdering af OS

Netværksmetaanalysen indikerer, at pembrolizumab/axitinib har bedst effekt på OS sammenlignet med de øvrige lægemidler. Der kan ikke påvises forskel mellem de inkluderede lægemidler, hvad angår OS. Der er niveauforskel i SUCRA-værdierne mellem pembrolizumab/axitinib og de øvrige lægemidler, der indgår i analysen. Som angivet i beskrivelsen af netværksmetaanalyser skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

Absolutte forskelle mellem lægemidlerne kan alene vurderes for pazopanib vs. sunitinib (1.3 mdr.).

Fagudvalget bemærker, at tivozanib, pazopanib og sunitinib alle er tyrosinkinasehæmmere, og der forventes sammenlignelig effekt på OS. Tilsvarende forventes de to checkpoint immunterapi kombinationsbehandlinger også at have sammenlignelig effekt på OS. Der kan ikke foretages yderligere sammenstilling af absolutte forskelle, da der ikke foreligger data.

For PFS er der foretaget en netværksmetaanalyse mellem alle interventioner for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier. Alle parvise sammenligninger fra netværksmetaanalysen fremgår af bilag 8. Pazopanib indgår ikke i analysen, da der ikke foreligger data i COMPARZ-studiet for patienter i god prognosegruppe. Tivozanib indgår ikke i analysen, da der ikke er mål på usikkerhed for den rapporterede HR.

**Tabel 19: netværksmetaanalyse resultater for PFS**

Intervention	HR mod sunitinib	SUCRA
Avelumab/axitinib	0.54 (0.32; 0.91)	0.96
Pembrolizumab/axitinib	0.81 (0.53; 1.24)	0.63
Sunitinib	1	0.35
Sorafenib	1.30 (0.81; 2.09)	0.07

**Tabel 20: Data for median PFS**

Studie ID	Intervention Median OS	Komparator Median OS	Forskel i Median OS
TIVO-1	Tivozanib: NA	Sorafenib: NA	HR: 0,49 [NE;NE]
COMPARZ	Pazopanib: NA	Sunitinib: NA	NA
PISCES	Sunitinib: NA	Pazopanib: NA	NA
SWITCH	Sorafenib: NA	Sunitinib: NA	HR: 1.30 [0.87;1.94]*
Javelin renal 101	Avelumab/axitinib: NA	Sunitinib: NA	HR: 0,54 [0,32;0,91]
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib: 17,7 mdr. [15,2;NE]	Sunitinib: 12,7 [11,5;NE]	5 mdr. HR: 0,81 [0,53;1,24]

\*90 % CI.

### Fagudvalgets vurdering af PFS

Netværksmetaanalysen viser, at avelumab/axitinib giver signifikant lavere sandsynlighed for progression eller død end sunitinib. SUCRA-værdierne indikerer, at avelumab/axitinib rangerer højest vedrørende effekt på PFS. Der er niveauforskelle i SUCRA-værdierne mellem avelumab/axitinib og de øvrige lægemidler.

Der kan ikke påvises statistisk signifikant forskel mellem avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib, hvad angår PFS. Lægemidlerne forventes at have sammenlignelig effekt, da de har samme virkningsmekanisme. Sunitinib og sorafenib rangerer som de dårligste af de 4 behandlingsalternativer. Tivozanib giver, når man ser på absolutte forskelle i TIVO-1-studiet, forlænget median PFS ift. sorafenib, som rangerer lavest i netværksmetaanalysen. Der foreligger ikke data for effekten af pazopanib hos patienter i god prognosegruppe. Fagudvalget bemærker, at tivozanib, pazopanib og sunitinib alle er tyrosinkinasehæmmere, og der forventes sammenlignelig effekt på PFS. Der foreligger ikke data for PFS-rate ved 12 mdr. i de inkluderede studier.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne kan alene foretages for pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib (5 mdr.), hvilket overstiger MKRF på 3 mdr., og sammen med den relative forskel til sunitinib indikerer en klinisk betydende forskel sammenlignet med sunitinib. Der kan ikke foretages yderligere sammenstilling af absolutte forskelle, da der ikke foreligger data.

### Vurdering af effektmålet samlet overlevelse

For flere af lægemidlerne er der ikke modne data for OS særskilt for patienter i god prognosegruppe. Datagrundlaget indikerer samlet set, at avelumab/axitinib har klinisk betydende bedre effekt end sunitinib. Fagudvalget forventer, at de to checkpoint immunterapi kombinationsbehandlinger også har sammenlignelig effekt på samlet overlevelse. Datagrundlaget tillader ikke vurdering af tivozanib vedrørende samlet overlevelse. Fagudvalget bemærker, at tivozanib, pazopanib og sunitinib alle er tyrosinkinasehæmmere, og der forventes sammenlignelig effekt på samlet overlevelse.

### Præsentation af resultater for alvorlige bivirkninger grad 3-4

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for bivirkninger grad 3-4 mellem alle interventioner. (Tabel 21). I tilfælde hvor bivirkninger ikke er opgjort separat for patienter i god prognosegruppe, indgår bivirkningsfrekvens for den samlede population, idet fagudvalget vurderer, at bivirkningsfrekvens ikke er afhængig af prognosegruppe. Analyserne suppleres med en kvalitativ gennemgang af bivirkninger, hvor lægemidlerne sammenlignes per lægemiddelgruppe. Alle parvise sammenligninger fremgår af bilag 8.

**Tabel 21: Netværksmetaanalyse resultater for bivirkninger grad 3-4**

Intervention	RR mod tivozanib	SUCRA
Tivozanib	-	0,89
Avelumab/axitinib	1,11 (0,90; 1,39)	0,54
Sorafenib	1,10 (0,97; 1,24)	0,53
Sunitinib	1,12 (0,92; 1,36)	0,52
Pazopanib	1,13 (0,92; 1,40)	0,42
Pembrolizumab/axitinib	1,21 (0,97; 1,51)	0,11

Der foreligger data for absolut risikoreduktion (ARR) for alle studier, som er inkluderet i netværksmetaanalysen. Disse er vist i Tabel 22 nedenfor.

**Tabel 22: Data for bivirkninger grad 3-4**

Studie ID	Intervention	Komparator	Bivirkninger grad 3-4, intervention, %	Bivirkninger grad 3-4, komparator, %	Absolut risiko reduktion
<b>Tivo-1</b>	Tivozanib	Sorafenib	64 %	70 %	6 %
<b>COMPARZ</b>	Sunitinib	Pazopanib	73,3 %	74,3 %	1 %
<b>SWITCH</b>	Sorafenib	Sunitinib	66 %	67 %	1 %
<b>Keynote-426</b>	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	63 %*	58 %*	5 %*
<b>JAVELIN Renal 101</b>	Avelumab + axitinib	Sunitinib	71 %*	72 %*	1 %*

\*Grad 3-5 bivirkninger.

### Fagudvalgets vurdering af bivirkninger grad 3-4

Data fra netværksmetaanalysen indikerer, at tivozanib er forbundet med færrest grad 3-4 bivirkninger, mens pembrolizumab/axitinib er forbundet med flest. Der er ikke signifikant forskel imellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet grad 3-4 bivirkninger.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede grad 3-4 bivirkningsfrekvens i de forskellige studier. I en naiv sammenstilling er bivirkningsfrekvensen sammenlignelig studierne imellem for de forskellige lægemidler. For de absolutte forskelle er MKRF (5%-point) alene nået i TIVO-1-studiet og Keynote 426. Det bør dog bemærkes, at der for kombinationsbehandlingerne pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er angivet grad 3-5 bivirkningsfrekvens, hvorfor frekvensen af bivirkninger kan være overestimeret. Fagudvalget bemærker desuden, at bivirkningsfrekvensen i komparatorarmen (sunitinib) i Keynote-426-studiet er lavere end den typiske frekvens, som rapporteres for sunitinib i andre studier. Det resulterer i en større absolut forskel mellem pembrolizumab/axitinib og sunitinib på trods af, at grad 3-5-bivirkningsfrekvensen for pembrolizumab/axitinib ikke adskiller sig markant fra de øvrige lægemidler.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger per lægemiddelgruppe:

Fagudvalget har lavet en kvalitativ gennemgang af bivirkninger og håndterbarhed heraf for lægemiddelgrupperne, idet der i behandlingsvejledningen indgår lægemidler med forskellige virkningsmekanismer.

**Tabel 23: Hyppigste bivirkninger relateret til checkpoint immunterapi behandling [51,52]**

<b>Bivirkning (uanset grad)</b>	<b>Avelumab/axitinib</b>	<b>Pembrolizumab/axitinib</b>
Træthed	42,9 %	38 %
Udslæt		
Kløe		
Diarré	62,8 %	54 %
Kvalme	33,5 %	28 %
Hypothyreoidisme	25,2 %	35 %
Muskuloskeletalsmerter		
Arthralgi	20,9 %	
Nedsat appetit	26 %	30 %
Feber		
Opkast		
Hyperthyreoidisme		
Hypertension	49,3 %	45 %
Dysfoni	32,7 %	25 %
Hoste	23,7 %	21 %
Hovedpine	21,3 %	
Dyspnø	20,9 %	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom	33,2 %	28 %
Forhøjede leverenzymmer	13,1 %	27 %
Forstoppelse	22,1 %	21 %

De hyppigste bivirkninger uanset grad forbundet med behandling med avelumab eller pembrolizumab i kombination med axitinib er diarré, hypertension, træthed, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom, dysfoni, kvalme, hypothyreoidisme, forstoppelse, nedsat appetit og leverenzym-forhøjelse.

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med avelumab eller pembrolizumab 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 0,5 % og 25 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelser af avelumab eller pembrolizumab og/eller axitinib og evt. administration af kortikosteroider.

Fagudvalget vurderer, at forskellen i bivirkningsprofilen for patienter i behandling med avelumab/axitinib eller pembrolizumab/axitinib ikke er klinisk betydende. Behandling med proteinhæmmere (axitinib) medfører daglige og kroniske bivirkninger. Både for behandling med avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib kan der ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

**Tablet 24: Hyppigste bivirkninger relateret til TKI/VEGF-behandling**

<b>Bivirkning (uanset grad)</b>	<b>Sunitinib [53]</b>	<b>Pazopanib [54]</b>	<b>Tivozanib [55]</b>
Nedsat appetit/smagsforstyrrelse	28,7 %	28 %	>10 %
Hypertension	33,9 %	41 %	47,6 %
Træthed	40 %	36 %	25,8 %
GI-forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkast)	47,6 %	60 %	25,5 %
Misfarvning af huden/hår	33,7 %	35 %	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom	16 %	18 %	>10 %
Hypothyroidisme	16 %		
Neutropeni, trombocytopeni eller anæmi	39 %		
Hovedpine		11 %	>10 %
Forhøjede leverenzzymer	>10 %	20 %	
Proteiniuri		12 %	
Dysfoni			26,9 %
Lungebetændelse/slimhindebetændelse			

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger uanset grad forbundet med TKI/VEGF-hæmmere er træthed, hypertension, mave-tarm-lidelser (dvs. diarré, kvalme, nedsat appetit, opkast, stomatitis, dyspepsi), hudmisfarvning og palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom. Disse symptomer kan blive mindre, når behandlingen fortsætter. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med TKI/VEGF-hæmmere, hvoraf nogle kan være dødelige, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. luftveje, gastrointestinale, tumor, urinveje og blødning i hjernen). For alle tre lægemidler ses den samme type af bivirkninger, og fagudvalget vurderer ikke, at forskellen i bivirkningstyper mellem lægemidlerne er klinisk betydende.

### **Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger grad 3-4**

Både pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er vurderet på baggrund af grad 3-5 bivirkningsfrekvensen, hvorfor effekten formentlig er overvurderet i forhold til de øvrige lægemidler. I den kvalitative gennemgang af de to kombinationsbehandlinger adskiller deres bivirkningsprofil sig heller ikke, hverken hvad angår frekvens eller typer af bivirkninger. Resultaterne fra netværksmetaanalysen indikerer, at tivozanib, sunitinib og pazopanib har sammenlignelig effekt, hvad angår grad 3-4 bivirkninger. Disse lægemidler adskiller sig ikke fra hinanden i den kvalitative gennemgang af bivirkninger.

Samlet set vurderer fagudvalget ikke, at der er klinisk betydende forskelle i bivirkninger af grad 3-4 mellem de vurderede lægemidler, hverken hvad angår frekvens eller typer af bivirkninger. Behandling med tyrosinkinasehæmmere medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med checkpoint immunterapi i kombination med axitinib medfører en kombination af bivirkninger. Dels immunrelaterede bivirkninger som fx endokrinopater, 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. Både for behandling med avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib kan der ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

### *Præsentation af resultater for objektiv respons rate (ORR)*

For ORR er der foretaget en indirekte sammenlignende analyse med Bucher's metode med sunitinib som fælles komparator (Tabel 25). COMPARZ og SWITCH-studierne indgår ikke i analysen, da der ikke foreligger data, som er separat opgjort for patienter i god prognosegruppe. I TIVO-1-studiet er sorafenib komparator. Tivozanib indgår derfor ikke i analysen.

**Tabel 25: Resultater for ORR**

	<b>Avelumab/axitinib</b>	<b>Sunitinib</b>	<b>Pembrolizumab/axitinib</b>
<b>Avelumab/axitinib</b>	-		
<b>Sunitinib</b>	0,55 (0,41; 0,74)	-	
<b>Pembrolizumab/axitinib</b>	0,74 (0,51; 1,06)	1,34 (1,09; 1,66)	-

**Tabel 26: Data for ORR**

<b>Studie ID</b>	<b>Intervention</b>	<b>Komparator</b>	<b>ORR, intervention, %</b>	<b>ORR, komparator, %</b>	<b>Absolut risiko forøgelse, %</b>
TIVO-1	Tivozanib	Sorafenib	NA	NA	NA
COMPARZ	Pazopanib	Sunitinib	NA	NA	NA
PISCES	Sunitinib	Pazopanib	NA	NA	NA
SWITCH	Sorafenib	Sunitinib	NA	NA	NA
Javelin renal 101	Avelumab/axitinib	Sunitinib	68 %	37,5 %	30,5 % HR: 2,09 [1,68;2,64]
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib	Sunitinib	66,7 % (58,1;74,5)	49,6 % (40,8;58,54)	17,1 % [5.3;28.4]

### *Vurdering af effektmålet objektiv responsrate (ORR)*

Den indirekte sammenlignende analyse indikerer, at både avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib giver signifikant bedre ORR end sunitinib. Der kan ikke påvises forskel mellem de to kombinationsbehandlinger, hvad angår ORR, men effektestimatet indikerer bedre resultater for avelumab/axitinib sammenlignet med pembrolizumab/axitinib. Data for absolutte forskelle indikerer også, at avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib har bedre effekt på ORR end sunitinib. Fagudvalget bemærker, at effekten af sunitinib er markant dårligere i Javelin renal 101 sammenlignet med Keynote 426 (37 % vs. 49 %). Fagudvalget vurderer, trods forskelle i effekten i sunitinibarmene, at der opnås klinisk betydende bedre ORR ved behandling med pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib end sunitinib. Der foreligger ikke data vedrørende respons, særligt for patienter i god prognosegruppe, for de øvrige lægemidler, hvorfor disse ikke kan sammenlignes indbyrdes.

### Vurdering af effektmålet livskvalitet (QoL)

Det er ikke muligt at lave en netværksmetaanalyse for effektmålet livskvalitet, da de forskellige studier har anvendt forskellige værktøjer til vurdering livskvaliteten og ændringen i denne under behandling. Derudover er resultaterne af livskvalitet præsenteret forskelligt i de forskellige studier og ikke opgjort særskilt for prognosegrupperne. Der er derfor lavet en naiv fremstilling af tilgængelige data for livskvalitetsmål for hvert af studierne. Data vedrørende livskvalitet for klinisk spørgsmål 3 kan ses i bilag 7.

Der er ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering af livskvalitet på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydningsfulde forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

### 6.3.3 Evidensens kvalitet

For klinisk spørgsmål 3 er evidensgrundlaget udgjort af fem studier, og der er foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer. Evidensens kvalitet er vurderet for hver af de fem studier separat. Evidensgrundlaget for hver direkte sammenligning er udgjort af ét studie. Dette er belæg for at nedgradere evidensens kvalitet ét niveau.

Kvaliteten af de direkte sammenligninger er vurderet til generelt at være lav. Der er i mange tilfælde nedgraderet på baggrund af manglende præcision, da konfidensintervaller både indeholder værdier, der indikerer overlegen og underlegen effekt ift. komparator. I sammenligninger, hvor der ikke er nedgraderet grundet konfidensintervaller, er det ydermere vurderet, om "Optimal Information Size" er opfyldt, og der er nedgraderet, hvis dette ikke er tilfældet. Der er i nogle tilfælde også nedgraderet på baggrund af "Risk of Bias"-vurderinger af de enkelte studier, hvor der hovedsagelig er bekymring vedr. manglende blinding af patienter og personale. En undtagelse af dette er sammenligningen af ORR mellem sunitinib og pembrolizumab/axitinib, hvor evidenskvaliteten er moderat. Evidenskvaliteten vedr. bivirkninger er i nogle tilfælde meget lav, og dette skyldes, at der er nedgraderet for "Risk of Bias" specielt ved dette effektmål (bilag 9).

De indirekte sammenligninger baseres på de direkte sammenligninger. Af den grund er kvaliteten af evidens for de indirekte sammenligninger vurderet til at være fra meget lav til lav. Evidenskvaliteten for den indirekte sammenligning af ORR mellem avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er vurderet til at være lav på grund af den direkte sammenligning mellem avelumab/axitinib og sunitinib. Det er vurderet, at der ikke belæg til yderligere nedgradering grundet den indirekte sammenligning, og kvaliteten af denne er derfor vurderet til lav.

**Tabel 27: Evidenskvalitet for alle parvise sammenligninger**

	OS	PFS	Bivirkninger af grad 3-4	ORR
<i>Direkte sammenligninger</i>				
Tivozanib vs. sorafenib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW	-
Avelumab/axitinib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Sorafenib vs. sunitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
<i>Indirekte sammenligninger</i>				
Sunitinib vs. tivozanib	-	-	⊕○○○	-



Sorafenib vs. pazopanib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. avelumab/axitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. pembrolizumab/axitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. pazopanib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. avelumab/axitinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. pembrolizumab/axitinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. avelumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. pembrolizumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Avelumab/axitinib vs. pembrolizumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW

#### 6.3.4 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål opsummeret vurderet samlet.

Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

#### **Samlet vurdering af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe**

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib har klinisk bedre effekt end de øvrige lægemidler, og bivirkningsprofilerne er håndterbare. Lægemidlerne kan derfor ligestilles i 1. linje til behandling af 80 % af patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib og sunitinib kan ligestilles til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som ikke tåler pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib. Fagudvalgets vurdering understøttes af Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidlerne.

Fagudvalget vurderer, at de to kombinationsbehandlinger pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib har bedre effekt på samlet overlevelse end sunitinib. Dette er i overensstemmelse med tidligere vurderinger i Medicinrådet. Datagrundlaget indikerer, at effekten af pazopanib og sunitinib er den samme. Medicinrådet har tidligere vurderet, at effekten af hhv. tivozanib, sunitinib og pazopanib er ligeværdig. Tivozanib, pazopanib og sunitinib er tyrosinkinasehæmmere, og fagudvalget forventer, de har samme effekt fsva. samlet overlevelse.

Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende bedre ORR ved behandling med pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib end sunitinib. Fagudvalget forventer, at effekten af ORR for de øvrige TKI-hæmmere er sammenlignelig med sunitinib.

Fagudvalget vurderer ikke, at der er klinisk betydende forskelle i bivirkninger af grad 3-4 mellem lægemidlerne, hverken hvad angår frekvens eller typer af bivirkninger. Både for behandling med avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib forekommer der ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling. Bivirkninger for begge stofgrupper (checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere) er håndterbare i den kliniske hverdag.



Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8. Amgros udarbejder et udvidet klinisk sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler.

## 6.4 Klinisk spørgsmål 4

*Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe?*

### 6.4.1 Studie- og populationskarakteristika

De inkluderede studier er beskrevet i afsnit 6.3.1.

### 6.4.2 Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 4

#### **Præsentation af resultater for samlet OS (kritisk)**

Effektmålet samlet overlevelse omfatter, jf. protokollen, både OS og PFS. For OS er der foretaget en netværksmetaanalyse af HR for OS og PFS mellem alle interventioner for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier (Tabel 28). Tivozanib indgår ikke i analysen, da der i Tivo-1-studiet ikke indgår en komparator, som tillader inklusion i analysen. Der er ikke modne OS-data for avelumab/axitinib, hvorfor behandlingen ikke indgår i NMA. Alle parvise sammenligninger fremgår af bilag 8.

**Tabel 28: netværksmetaanalyse resultater for OS**

Intervention	HR mod Sunitinib	SUCRA
Pembrolizumab/axitinib	0,50 (0,35; 0,71)	0,96
Nivolumab/ipilimumab	0,66 (0,54; 0,80)	0,70
Avelumab/axitinib	0,72 (0,48;1,08)	0,57
Cabozantinib	0,80 (0,53; 1,21)	0,43
Pazopanib	0,90 (0,74; 1,09)	0,27
Sunitinib	1	0,07

**Tabel 29: Data for median OS**

Studie ID	Intervention Median OS [95 % CI]	Komparator Median OS [95 % CI]	Forskel i Median OS
COMPARZ	Sunitinib Intermediær: 26,1 Dårlig: 7,7	Pazopanib Intermediær: 26,9 Dårlig: 9,9	Intermediær: 0,8 måneder Dårlig: 2,2 måneder
CABOSUN	Cabozantinib 26,6 (14,6-NA)	Sunitinib 21,2 (16,3-27,4)	5,5 måneder
Checkmate-214	Nivolumab + ipilimumab median not reached [ 35,6– NA]	Sunitinib 26,6 [22,1–33,4]	NA
Javelin renal 101	NA	NA	Intermediær:0,86 [0,62;1,20] Dårlig: HR: 0,570 [0,363; 0,895]

Keynote-426	NA	NA	Intermediær: HR: 0,53 95 % CI (0,35-0,82) Dårlig: HR: 0,43 95 CI (0,23-0,81)
-------------	----	----	---

NA: not available.

### Fagudvalgets vurdering af OS

Netværksmetaanalysen indikerer, at pembrolizumab/axitinib rangerer højest vedrørende OS. Nivolumab/ipilimumab og pembrolizumab/axitinib er begge signifikant bedre end sunitinib og pazopanib vedrørende OS. Der er en niveauforskel i SUCRA-værdierne mellem pembrolizumab/axitinib, nivolumab/ipilimumab og de øvrige alternativer.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede mediane OS i de inkluderede studier. Der foreligger ikke modne data for median OS for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe for pembrolizumab/axitinib, nivolumab/ipilimumab og avelumab/axitinib. Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk relevant forskel i OS mellem sunitinib og pazopanib, mens cabozantinib giver en gevinst i OS på 5,5 måneder sammenlignet med sunitinib.

**Tabel 30: netværksmetaanalyse resultater for PFS**

Intervention	HR mod Sunitinib	SUCRA
Cabozantinib	0,48 (0,31; 0,74)	0,96
Pembrolizumab/axitinib	0,67 (0,53; 0,84)	0,70
Avelumab/axitinib	0,69 (0,55; 0,86)	0,65
Nivolumab/ipilimumab	0,77 (0,65; 0,91)	0,48
Sunitinib	1	0,15
Sorafenib	1,14 (0,77; 1,68)	0,06

**Tabel 31: Data for median PFS**

Studie ID	Intervention Median PFS [95 %CI]	Komparator Median PFS [95 %CI]	Forskel i Median PFS
<b>Keynote-426</b>	Pembrolizumab + axitinib Intermediær: 14,5 (12,4-18,0) Dårlig: 4,9 (2,9-12,4)	Sunitinib Intermediær: 9,5 (8,0-12,5) Dårlig: 2,9 (2,7-4,2)	Intermediær: 5 måneder Dårlig: 2 måneder
<b>CABOSUN</b>	Cabozantinib 8,6 mdr. (6,8-14,0)	Sunitinib 5,3 mdr. (3,0-8,2)	3,3 måneder
<b>Checkmate-214</b>	Nivolumab + ipilimumab 11,6 mdr. [8,7;15,5]	Sunitinib 8·4 [7·0–10·8];	3,1 måneder

### Fagudvalgets vurdering af PFS

Netværksmetaanalysen viser, at cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab er signifikant bedre end sunitinib, hvad angår PFS.

Baseret på SUCRA-værdierne rangerer cabozantinib højest på PFS, men der kan ikke påvises forskel imellem cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab. Fagudvalget bemærker, at PFS for sunitinib er markant lavere i CABOSUN-studiet.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede mediane PFS i de forskellige studier. I en naiv sammenstilling er forskellen i median PFS samlet for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, ca. 3 måneder, og dermed sammenlignelig

studierne imellem.

### ***Vurdering af effektmålet samlet overlevelse***

For flere af lægemidlerne er der ikke modne data for OS særskilt for patienter i intermediaer/dårlig prognosegruppe. På baggrund af de relative forskelle, de absolutte forskelle og SUCRA-resultaterne kan der ikke påvises forskelle i pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab vedrørende OS. I de kliniske studier er der dog markante forskelle i opfølgningstid (12 mdr. vs. 32,4 mdr.). SUCRA-værdierne indikerer, at der er en niveauforskel mellem checkpoint immunterapibehandlingerne og de øvrige alternativer (sunitinib, pazopanib og cabozantinib). Data for PFS indikerer, at der ikke er signifikant forskel imellem cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab. Effekten af tivozanib kan ikke vurderes i en indbyrdes sammenligning.

### ***Præsentation af resultater for alvorlige bivirkninger grad 3-4***

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for bivirkninger grad 3-4 mellem alle interventioner (Tabel 32). I tilfælde, hvor bivirkninger ikke er opgjort separat for patienter i god prognosegruppe, indgår bivirkningsfrekvens for den samlede population, idet fagudvalget vurderer, at bivirkningsfrekvens ikke er afhængig af prognosegruppe. Analyserne suppleres med en kvalitativ gennemgang af bivirkninger, hvor lægemidlerne sammenlignes per lægemiddelgruppe. Alle parvise sammenligninger fremgår af bilag 8.

**Tabel 32: Netværksmetaanalyse resultater for bivirkninger grad 3-4**

<b>Intervention</b>	<b>RR mod tivozanib</b>	<b>SUCRA</b>
Nivolumab/ipilimumab	0,81 (0,65; 1,01)	1,00
Tivozanib	1	0,78
Avelumab/axitinib	1,11 (0,91; 1,37)	0,51
Sorafenib	1,10 (0,98; 1,25)	0,50
Sunitinib	1,12 (0,93; 1,35)	0,50
Pazopanib	1,13 (0,92; 1,39)	0,42
Pembrolizumab/axitinib	1,21 (0,97; 1,51)	0,18
Cabozantinib	1,28 (0,97; 1,72)	0,11

Der foreligger data for absolut risiko reduktion (ARR) for alle 32 studier, som er inkluderede i netværksmetaanalysen. Disse er vist i Tabel 33 nedenfor.

**Tabel 33: Data for bivirkninger grad 3-4**

Studie ID	Intervention	Komparator	Bivirkninger Grad 3-4, intervention, %	Bivirkninger Grad 3-4, komparator, %	Absolut risiko reduktion
<b>Tivo-1</b>	Tivozanib	Sorafenib	64 %	70 %	6 %
<b>COMPARZ</b>	Sunitinib	Pazopanib	73,3 %	74,3 %	1 %
<b>SWITCH</b>	Sorafenib	Sunitinib	66 %	67 %	1 %
<b>Keynote-426</b>	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	63 %*	58 %*	5 %*
<b>JAVELIN Renal 101</b>	Avelumab + axitinib	Sunitinib	71 %*	72 %*	1 %*
<b>CABOSUN</b>	Cabozantinib	Sunitinib	68 %	65 %	-3 %
<b>Checkmate-214</b>	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	47 %	64 %	17 %

\*Grad 3-5 bivirkninger.

### Vurdering af effektmålet bivirkninger grad 3-4

Data fra netværksmetaanalysen indikerer, at nivolumab/ipilimumab er forbundet med færrest grad 3-4 bivirkninger, mens cabozantinib er forbundet med flest. Som angivet i beskrivelsen af netværksmetaanalyser skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %. RR indikerer, at nivolumab/ipilimumab er signifikant bedre end de øvrige alternativer bortset fra tivozanib. Der kan ikke påvises forskel mellem de øvrige lægemidler. Det bør dog bemærkes, at det for kombinationsbehandlingerne pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er frekvensen af grad 3-5, som indgår i analysen.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede grad 3-4 bivirkningsfrekvens i de forskellige studier. I en naiv sammenstilling er bivirkningsfrekvensen sammenlignelig studierne imellem for de forskellige lægemidler undtagen nivolumab/ipilimumab, som har 17 % færre bivirkninger sammenlignet med sunitinib.

Fagudvalget har også vurderet forskelle i bivirkninger mellem de forskellige behandlingsmodaliteter (checkpoint immunterapi og TKI/VEGF-behandling). Vurderingen er foretaget på tværs af prognosegrupper.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger per lægemiddelgruppe:

Fagudvalget har lavet en kvalitativ gennemgang af bivirkninger og håndterbarhed heraf for lægemiddelgrupperne, idet der i behandlingsvejledningen indgår lægemidler med forskellige virkningsmekanismer.

**Tabel 34: Hyppigste bivirkninger relateret til checkpoint immunterapi behandling**

Bivirkning (uanset grad)	Nivolumab/ipilimumab [27]	Avelumab/axitinib [51]	Pembrolizumab/axitinib [52]
Træthed	48 %	42,9 %	38 %
Udslæt	34 %		
Kløe	28 %		
Diarré	27 %	62,8 %	54 %
Kvalme	20 %	33,5 %	28 %
Hypothyreoidisme	16 %	25,2 %	35 %
Muskuloskeletalsmerter	15 %		
Arthralgi	14 %	20,9 %	
Nedsat appetit	14 %	26 %	30 %
Feber	14 %		
Opkast	11 %		

Hyperthyreoidisme	11 %		
Hypertension		49,3 %	45 %
Dysfoni		32,7 %	25 %
Hoste		23,7 %	21 %
Hovedpine		21,3 %	
Dyspnø		20,9 %	
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom		33,2 %	28 %
Forhøjede leverenzymmer		13,1 %	27 %
Forstoppelse		22,1 %	21 %

De hyppigste bivirkninger uanset grad forbundet med behandling med avelumab eller pembrolizumab i kombination med axitinib er diarré, hypertension, træthed, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom, dysfoni, kvalme, hypothyreoidisme, forstoppelse, nedsat appetit og leverenzym-forhøjelse.

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med avelumab eller pembrolizumab 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 0,5 % og 25 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelser af avelumab eller pembrolizumab og/eller axitinib og evt. administration af kortikosteroider.

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er træthed, udslæt, kløe, diarré, kvalme, hypothyreoidisme, muskuloskeletalsmerter, arthralgi, nedsat appetit, feber, opkast og hyperthyreoidisme. Størstedelen af bivirkningerne er 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.

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

**Tabel 35: Hyppigste bivirkninger relateret til TKI/VEGF-behandling**

Bivirkning (uanset grad)	Sunitinib [53]	Pazopanib [54]	Tivozanib [55]	Cabozantinib [56]
Nedsat appetit/smagsforstyrrelse	28,7 %	28 %	>10 %	47 %
Hypertension	33,9 %	41 %	47,6 %	37 %
Træthed	40 %	36 %	25,8 %	59 %
GI-forstyrrelser (dvs. diarré, kvalme, stomatitis, dyspepsi og opkast)	47,6 %	60 %	25,5 %	75 %
Misfarvning af huden/hår	33,7 %	35 %		>20 %
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom	16 %	18 %	>10 %	42 %

Hypothyreoidisme	16 %			23 %
Neutropeni, thrombocytopeni eller anæmi	39 %			
Hovedpine		11 %	>10 %	
Forhøjede leverenzzymer	>10 %	20 %		>20 %
Proteiniuri		12 %		
Dysfoni			26,9 %	22 %
Lungebetændelse/slimhindebetændelse				>20 %

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger (uanset grad) forbundet med TKI/VEGF-hæmmere er træthed, hypertension, mave-tarm-lidelser (dvs. diarré, kvalme, nedsat appetit, opkast, stomatitis, dyspepsi), hudmisfarvning og palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom. Disse symptomer kan blive mindre, når behandlingen fortsætter. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med TKI/VEGF-hæmmere, hvoraf nogle kan være dødelige, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. luftveje, gastrointestinale, tumor, urinveje og blødning i hjernen). For alle fire lægemidler ses den samme type af bivirkninger, men overordnet er forekomsten af bivirkninger højest for cabozantinib. I studier er tivozanib afbrudt hos 3 % af patienterne, mens 4,7 % fik reduceret dosis på grund af bivirkninger. De tilsvarende tal for cabozantinib er henholdsvis 70 % og 60 %.

Behandling med tyrosinkinasehæmmere medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med checkpoint immunterapi i kombination med 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.

#### **Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger grad 3-4**

Fagudvalget vurderer, at nivolumab/ipilimumab har en klinisk betydende bedre bivirkningsprofil end de øvrige lægemidler.

Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem bivirkningsfrekvensen for pembrolizumab/axitinib, avelumab axitinib, tivozanib, sunitinib og pazopanib, hvad angår grad 3-4 bivirkninger. Typerne af bivirkninger er dog forskellige mellem checkpoint immunterapi og TKI-behandling. Cabozantinib rangerer dårligst, hvad angår grad 3-4-bivirkninger. I den kvalitative gennemgang af proteinkinasehæmmerne adskiller cabozantinib sig også fra de øvrige lægemidler, hvad angår både hyppighed af bivirkninger og flere typer af bivirkninger.

Samlet set vurderer fagudvalget, at nivolumab/ipilimumab har klinisk betydende færre bivirkninger af grad 3-4 end de øvrige lægemidler. Fagudvalget vurderer, at bivirkningsfrekvensen mellem de øvrige alternativer er sammenlignelig, undtagen cabozantinib, som anses for det mest toksiske af lægemidlerne.

#### **Præsentation af resultater for objektiv respons rate (ORR)**

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for objektiv responsrate (Tabel 36). For pembrolizumab/axitinib og pazopanib foreligger der ikke ORR-data separat for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, derfor kan de ikke indgå i netværksmetaanalysen. Tivozanib indgår heller ikke i analysen, da der i primærstudiet ikke indgår en komparator, som tillader inklusion i analysen. Fagudvalget har også vurderet andelen af alle behandlede patienter, som opnår komplet respons.

**Tabel 36: Netværksmetaanalyse resultater for ORR**

Intervention	RR mod sunitinib	SUCRA
Avelumab/axitinib	2,09 (1,68; 2,64)	0,79
Cabozantinib	2,31 (1,01; 5,88)	0,77
Pembrolizumab/axitinib	1,89 (1,55; 2,33)	0,64
Nivolumab/ipilimumab	1,43 (1,19; 1,72)	0,29
Sunitinib	1	0,01

**Tabel 37: Data for ORR**

Studie ID	Intervention	Komparator	ORR, intervention, %	ORR, komparator, %	Absolut risiko forøgelse, %
Checkmate-214	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	42 % [37,0;46,3]	29 %	13 %
CABOSUN	Cabozantinib	Sunitinib	20 % (12;31)	9 % (4-18)	11%
JAVELIN Renal 101	Avelumab + axitinib	Sunitinib	Intermediær: 51,3 % Dårlig: 30,6 %	Intermediær: 25,4 % Dårlig: 11,3 %	Intermediær: 25,9 % Dårlig: 20,3 %
Keynote-426	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	55,8 [50,1;61,5]	29,5 %	26,3 %-point

**Tabel 38: Data for komplet respons**

Studie ID	Intervention	Komplet respons, intervention %	Komplet respons, komparator %
Checkmate-214	Nivolumab + ipilimumab*	9,4 %	1 %
CABOSUN	Cabozantinib*	1,3 %	0 %
JAVELIN Renal 101	Avelumab + axitinib**	3,4 %	2,1 %
Keynote-426	Pembrolizumab + axitinib**	5,8 %	1,9 %

\*Intermediær/dårlig prognosegruppe, \*\*Alle prognosegrupper.

#### Vurdering af effektmålet objektiv responsrate (ORR)

Netværksmetaanalysen indikerer, at avelumab/axitinib, cabozantinib, pembrolizumab + axitinib og nivolumab/ipilimumab giver statistisk signifikant højere ORR end sunitinib. SUCRA-værdierne indikerer, at avelumab/axitinib rangerer højest, men der er ikke statistisk signifikant forskel mellem avelumab/axitinib, cabozantinib, nivolumab/ipilimumab eller pembrolizumab/axitinib. Som angivet i beskrivelsen af netværksmetaanalyser skal SUCRA dog tolkes med forbehold, så længe et lægemiddel ikke får 100 % eller 0 %.

Fagudvalget har også inddraget data for komplet responsrate (Tabel 38). Data indikerer, at nivolumab/ipilimumab som minimum giver markant højere komplet responsrate end de øvrige alternativer.

Fagudvalget bemærker, at sunitinib giver et markant lavere respons i CABOSUN-studiet end i de øvrige studier. Ses der på den absolutte risikoforskel for ORR inden for hvert af de øvrige inkluderede studier, indikerer data, at alle behandlingerne giver klinisk betydende bedre ORR end sunitinib. Fagudvalget



bemærker, at forskellene i respons behandlingerne imellem kan påvirkes af opfølgningstid i studierne.

#### Vurdering af effektmålet livskvalitet (QoL)

Det er ikke muligt at lave en netværksmetaanalyse for effektmålet livskvalitet, da de forskellige studier har anvendt forskellige værktøjer til vurdering af livskvaliteten og ændringen i denne under behandling. Derudover er resultaterne af livskvalitet præsenteret forskelligt i de forskellige studier og ikke opgjort særskilt for prognosegrupperne. Der er derfor lavet en naiv fremstilling af tilgængelige data for livskvalitetsmål for hvert af studierne. Data vedrørende livskvalitet for klinisk spørgsmål 4 kan ses i bilag 7.

Der er ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering af livskvalitet på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

#### 6.4.3 Evidensens kvalitet

For klinisk spørgsmål 4 er evidensgrundlaget udgjort af syv studier, og der er foretaget en vurdering af evidensens kvalitet i overensstemmelse med GRADE-retningslinjer. Evidensens kvalitet er vurderet for hver af de fem studier separat. Evidensgrundlaget for hver direkte sammenligning er udgjort af ét studie. Dette er belæg for at nedgradere evidensens kvalitet ét niveau.

Kvaliteten af de direkte sammenligninger er generelt vurderet lav til moderat. I mange tilfælde har der ikke været andet belæg for at nedgradere, end at studiet står alene. I andre tilfælde er der nedgraderet grundet ”Risk of Bias”, hvilket typisk er grundet manglende blinding af patienter og i nogle tilfælde også personale, der vurderer udfald. Den sidste grund til at nedgradere har været på grund af manglende præcision af det estimerede effektmål, da konfidensintervaller indeholder både værdier, der indikerer overlegen og underlegen effekt ift. komparator. I sammenligninger, hvor dette ikke var tilfældet, er ”Optimal Information Size (OIS)” beregnet, og der nedgraderet, hvis dette ikke er opfyldt.

De indirekte sammenligninger bygger på de direkte sammenligninger. Evidenskvaliteten i de indirekte sammenligninger er derfor generelt lav. I enkelte tilfælde er evidenskvaliteten af indirekte sammenligninger moderat. Det er i disse tilfælde vurderet, at der ikke er belæg for at nedgradere yderligere grundet den indirekte sammenligning.

**Tabel 39: Evidenskvalitet for alle parvise sammenligninger**

	OS	PFS	AE	ORR
<i>Direkte sammenligninger</i>				
Tivozanib vs. sorafenib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. sunitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW	-
Avelumab/axitinib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Pembrolizumab/axitinib vs. sunitinib	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Cabozantinib vs. sunitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW
Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Indirekte sammenligninger</i>				
Tivozanib vs. sunitinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-

Tivozanib vs. pazopanib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. pembrolizumab/axitinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. avelumab/axitinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. cabozantinib	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Tivozanib vs. nivolumab/ipilimumab	-	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. pazopanib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. pembrolizumab/axitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. avelumab/axitinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. cabozantinib	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Sorafenib vs. nivolumab/ipilimumab	-	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. pembrolizumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW	-
Pazopanib vs. avelumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW	-
Pazopanib vs. cabozantinib	⊕⊕○○ LOW	-	⊕○○○ VERY LOW	-
Pazopanib vs. nivolumab/ipilimumab	⊕⊕○○ LOW	-	⊕⊕○○ LOW	-
Pembrolizumab/axitinib vs. avelumab/axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Pembrolizumab/axitinib vs. cabozantinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW
Pembrolizumab/axitinib vs. nivolumab/axitinib	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Avelumab/axitinib vs. cabozantinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW	⊕⊕○○ LOW
Avelumab/axitinib vs. nivolumab/ipilimumab	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	-	-
Cabozantinib vs nivolumab/ipilimumab	⊕⊕○○ LOW	-	-	-

#### 6.4.4 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål opsummeret vurderet samlet.

Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

#### ***Samlet vurdering af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe.***

Der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil mellem nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib, men fagudvalget vægter, at der er store forskelle i opfølgningstid mellem studierne (32,4 mdr., 12 mdr. og 19 mdr.). Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Fagudvalget vurderer, at nivolumab/ipilimumab kan anbefales i 1. linje til 80 % af patienterne med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, og at avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt. Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib kan ligestilles og tilbydes til patienter, der ikke tåler checkpoint immunterapi.

Der kan ikke påvises forskelle mellem pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab vedrørende OS, men begge lægemidler er signifikant bedre end sunitinib og pazopanib. Fagudvalget vurderer, at der er en niveauforskel mellem checkpoint immunterapibehandlingerne og de øvrige alternativer (sunitinib, pazopanib og cabozantinib). For PFS er der ikke signifikant forskel imellem cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab. Effekten af tivozanib kan ikke vurderes i en indbyrdes sammenligning. Fagudvalget forventer, at effekten er sammenlignelig med de øvrige TKI/VEGF-behandlinger.

Nivolumab/ipilimumab har færrest bivirkninger af grad 3-4, mens cabozantinib har flest sammenlignet med de øvrige lægemidler. Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib, tivozanib, sunitinib og pazopanib.

Nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og cabozantinib giver bedre ORR end sunitinib. Fagudvalget vægter, at en markant større andel af patienter behandlet med nivolumab/ipilimumab opnår komplet respons sammenlignet med de øvrige alternativer, hvilket underbygger, at der ikke kan foretages en ligestilling af de tre checkpoint immunterapibehandlinger.

Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8. Amgros udarbejder et udvidet klinisk sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler.

## 6.5 Klinisk spørgsmål 5

*Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC?*

### 6.5.1 Studie- og populationskarakteristika

Der er identificeret seks randomiserede, kontrollerede fase 3-studier: Target, RECORD-1, AXIS, INTORSECT, Checkmate-025 og METEOR (Se Tabel 40), afrapporteret i 22 separate artikler. Der foreligger samlet data fra 4027 patienter. Alle studier undersøger effekt og sikkerhed ved 2. linjebehandling hos patienter med clearcelle RCC og afrapporterer data for OS, PFS, bivirkninger grad 3-4 samt ORR. For effektmålet livskvalitet mangler der data fra flere af studierne, og der er ikke anvendt det samme værktøj til måling af livskvalitet i de resterende studier. Der er ikke identificeret primærartikler, som belyser effekt og sikkerhed ved behandling med sunitinib eller pazopanib til 2. linjebehandling af clearcelle RCC. Resultaterne fra besvarelse af klinisk spørgsmål 3 og 4, hvor både pazopanib og sunitinib indgår, vil blive inddraget og så vidt muligt ekstrapoleret til besvarelse af klinisk spørgsmål 5.

**Tabel 40: Studier anvendt til besvarelse af klinisk spørgsmål 5**

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Opfølgning (median mdr.)*	Afrapporterede effektmål
Target Escudier et al, 2007 [57] Bukowski et al, 2007[58] Escudier et al, 2009 [59] Negrier et al, 2010 [60]	Sorafenib: 451	Placebo: 452	16 mdr.	OS, PFS, ORR, Livskvalitet (FKSI-10, FACT-G), AE
RECORD-1 Motzer et al, 2008 [61]	Everolimus: 272	Placebo: 138	24 mdr.	OS, ORR, DOR, livskvalitet (EORTC

Motzer et al, 2010 [62] Beaumont et al, 2011 [63] Porta et al, 2012 [64]				<i>QLQ-30, FKSI-DRS, AE</i>
<b>AXIS</b> Rini et al, 2011 [65] Cella et al, 2013 [66] Motzer et al, 2013 [67] Escudier [68] et al, 2014 Bracarda et al, 2019 [69]	Axitinib: 361	Sorafenib: 362	24 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, DOR, AE, Livskvalitet (FKSI-15, FKSI-DRS, EQ-5D)</i>
<b>INTORSECT</b> Hutson et al, 2014 [70]	Sorafenib: 253	Temsirolimus: 259	24 mdr.	<i>PFS, ORR, OS, DOR, AE</i>
<b>Checkmate-025</b> Motzer et al, 2015 [71] Cella et al, 2016 [72] Escudier et al, 2017 [73]	Nivolumab: 410	Everolimus: 411	30 mdr.	<i>OS, ORR, DOR, PFS, AE, livskvalitet</i>
<b>METEOR</b> Choueiri et al, 2016 [74] Cella et al, 2018 [75] Escudier et al, 2018 [76] Motzer et al, 2018 [77] Powles et al, 2018 [78]	Cabozantinib: 330	Everolimus: 328	17 mdr.	<i>PFS, OS, ORR, livskvalitet (FKSI-19, EQ-5D-5L, FKSI-DRS)</i>

### Target

RCT, dobbeltblindet fase 3-forsøg, hvor i alt 902 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet RCC er randomiseret 1:1 til tablet 400 mg sorafenib to gange dagligt eller til en matchende placebo. Kontrolgruppen modtager placebobehandling i 12 uger, hvorefter de overgår til behandling med sorafenib. Primære undersøgelsesendepunkter er samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 16 måneder [57-60].

### RECORD-1

RCT, dobbeltblindet fase 3-forsøg, hvor i alt 416 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet RCC er randomiseret 2:1 til tablet 5 mg everolimus to gange dagligt eller til en matchende placebo. Patienter i kontrolgruppen, som progredierer, bliver tilbudt everolimus. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 24 måneder [61-64].

### AXIS

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 723 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet RCC er randomiseret 1:1 til tablet 5 mg axitinib to gange dagligt i serier á 4 uger eller til tablet 400 mg sorafenib to gange dagligt i serier á 4 uger. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 24 måneder [65-69].

### INTORSECT

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 512 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet RCC er randomiseret 1:1 til tablet 400 mg sorafenib to gange dagligt eller til 25 mg IV temsirolimus en gang ugentlig. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 24 måneder [70].

### Checkmate-025

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 821 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet RCC er randomiseret 1:1 til tablet 3 mg/kg IV nivolumab hver anden uge eller til tablet 10 mg everolimus dagligt. Primære undersøgelsesendepunkt er samlet overlevelse (OS). Opfølgningstiden er 30 måneder [71-73].

### METEOR

RCT, open-label fase 3-forsøg, hvor i alt 658 patienter med recidiverende, tidligere medicinsk behandlet

RCC er randomiseret 1:1 til tablet 60 mg cabozantinib dagligt eller til tablet 10 mg everolimus dagligt. Primære undersøgelsesendepunkt er progressionsfri overlevelse (PFS). Opfølgningstiden er 17 måneder.

#### *Forskelle mellem studierne og sammenligning med den danske patientpopulation*

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika blandt patienterne i alle de inkluderede studier er sammenlignelige og repræsentative for en tilsvarende dansk patientpopulation (Se bilag 3 og 4).

I alle studierne er patienterne sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. Fagudvalget bemærker, at opfølgningstiden i METEOR og TARGET-studierne er kortere (hhv. 16 og 17 mdr.) sammenlignet med de øvrige inkluderede studier (opfølgningstid 24-30 mdr.). Der er enkelte forskelle mellem de inkluderede studier. Fagudvalget vurderer, at studierne generelt er ens og sammenlignelige.

#### 6.5.2 Resultater pr. effektmål for klinisk spørgsmål 5

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål i klinisk spørgsmål 5 følger nedenfor.

Medicinrådet finder (jf. protokollen), at lægemidler godkendt af EMA til 1. linjebehandling også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere. Fagudvalget finder ikke, at der foreligger evidens, som kan indgå i analyserne til at belyse dette, men tager stilling til efterfølgende behandlingslinjer i afsnit 6.7

#### *Fremgangsmåde for netværksmetaanalyse (NMA) til klinisk spørgsmål 5*

For OS er der gennemført en sensitivitetsanalyse, hvor resultaterne fra TARGET-studiet er ændret i forhold til hovedanalysen. Der er præsenteret flere resultater fra TARGET-studiet med forskellige data cut-off. I hovedanalysen anvendes resultaterne fra september 2016 med standard censurering, mens sensitivitetsanalyserne er baseret på samme data cut-off men med ”placebo censored secondary OS analysis” [74-78].

#### ***Præsentation af resultater for samlet OS (kritisk)***

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af HR for OS og PFS mellem alle interventioner (Tabel 41 og 43). Disse er kombineret i en NMA for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier. Tamsirolimus indgår i analysen, da den binder sorafenib sammen med det øvrige netværk. Tamsirolimus indgår ikke i Medicinrådets anbefaling, da den ikke længere anvendes i klinisk praksis (jf. afsnit 4.3). Alle parvise sammenligninger fra netværksmetaanalyserne er angivet i bilag 8:

**Tabel 41: netværksmetaanalyse resultater for OS**

<b>Intervention</b>	<b>HR mod placebo</b>	<b>SUCRA</b>
Cabozantinib	0,58 (0,40; 0,83)	0,95
Nivolumab	0,64 (0,45; 0,90)	0,85
Axitinib	0,85 (0,66; 1,10)	0,53
Sorafenib	0,88 (0,74; 1,04)	0,47
Everolimus	0,87 (0,65; 1,16)	0,45

Placebo	1	0,20
Temsirolimus	1,15 (0,87; 1,52)	0,05

**Tabel 42: Data for median OS**

Studie ID	Intervention Median OS	Komparator Median OS	Forskel i Median OS
Target	Sorafenib 17,8 mdr,	Placebo 15,2 mdr,	2,6 mdr,
RECORD-1	Everolimus 14,8 mdr,	Placebo 14,4 mdr,	0,4 mdr,
AXIS	Axitinib 20,1 mdr, [16,7; 23,4]	Sorafenib 19,2 mdr, [17,5;22,3]	0,9 mdr,
INTORSECT	Temsirolimus 12,27 mdr, [10,13; 14,80]	Sorafenib 16,64 mdr, [13,55; 18,72]	-4,37 mdr,
Checkmate-025	Nivolumab 25,00 mdr, [21,75; NA]	Everolimus 19,55 mdr, [17,64; 23,06]	5,45 mdr,
METEOR	Cabozantinib 21,4 mdr, [18,7; NA]	Everolimus 16,5 mdr, [14,7; 18,8]	4,9 mdr,

### Vurdering af OS

Effekt målet samlet overlevelse omfatter, jf. protokollen, både OS og PFS. SUCRA-værdierne i netværksmetaanalysen indikerer, at cabozantinib rangerer højest for effekt målet OS i sammenligning med placebo, og der påvises en signifikant forlænget OS i sammenligningen med placebo. Der er niveauforskell i SUCRA-værdierne mellem cabozantinib, nivolumab og de tre øvrige behandlingsalternativer (axitinib, sorafenib og everolimus).

Cabozantinib er signifikant bedre end de øvrige lægemidler, bortset fra nivolumab og axitinib. Resultaterne for temsirolimus er dårligere end de øvrige aktive behandlingsalternativer bortset fra everolimus. Analysen viser også, at nivolumab har en signifikant bedre relativ effekt på OS end temsirolimus og everolimus.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede mediane OS i de forskellige studier. Cabozantinib og nivolumab giver en forlænget overlevelse på ca. 5 måneder. Sorafenib giver en overlevelsesgevinst på 3 måneder, og de øvrige alternativer er < 1 måned. Fagudvalget vurderer, at nivolumab og cabozantinib er klinisk betydende bedre vedrørende OS end de øvrige alternativer.

**Tabel 43: netværksmetaanalyse resultater for PFS**

Intervention	HR mod Placebo	SUCRA
Cabozantinib	0,17 (0,12; 0,24)	1,0
Nivolumab	0,29 (0,21; 0,40)	0,72
Axitinib	0,29 (0,22; 0,40)	0,69
Everolimus	0,33 (0,25; 0,43)	0,51

Temsirolimus	0,38 (0,28; 0,52)	0,38
Sorafenib	0,44 (0,35; 0,55)	0,19
Placebo	1	0

**Tabel 44: Data for median PFS**

Studie ID	Intervention Median PFS	Komparator Median PFS	Forskel i Median PFS
Target	Sorafenib 5,5 mdr,	Placebo 2,8 mdr,	2,7 mdr,
RECORD-1	Everolimus 4,9 mdr, [4,0; 5,5]	Placebo 1,9 mdr, [1,8; 1,9]	3,0 mdr,
AXIS	Axitinib 6,7 mdr, [6,3; 8,6]	Sorafenib 4,7 mdr, [4,6; 5,6]	2,0 mdr,
INTORSECT	Temsirolimus 4,28 mdr, [4,01; 5,43]	Sorafenib 3,91 mdr, [2,80; 4,21]	0,37 mdr,
Checkmate-025	Nivolumab 4,60 mdr, [3,71; 5,39]	Everolimus 4,44 mdr, [3,71; 5,52]	0,24 mdr,
METEOR	Cabozantinib 7,4 mdr, [6,6; 9,1]	Everolimus 3,8 mdr, [3,9; 5,1]	3,6 mdr,

#### *Fagudvalgets vurdering af PFS*

SUCRA-værdierne fra netværksmetaanalysen indikerer, at cabozantinib rangerer højest for effektmålet PFS. Analysen viser også, at nivolumab ligeledes har en signifikant bedre relativ effekt på PFS end de øvrige lægemidler undtagen axitinib og cabozantinib, hvor den estimerede HR ikke er statistisk signifikant. Axitinib har en bedre relativ effekt på PFS end sorafenib.

Vurderingen af den absolutte forskel mellem lægemidlerne er foretaget på baggrund af forskellen mellem den rapporterede mediane PFS i de forskellige studier. Her er det kun cabozantinib, som overstiger 3 mdr. i forhold til aktiv behandling, mens forskellen mellem everolimus og placebo svarer til MKRF (3 mdr.). Fagudvalget vurderer derfor, at der for PFS er klinisk betydende bedst effekt af cabozantinib.

#### *Vurdering af effektmålet samlet overlevelse*

På baggrund af de relative forskelle, de absolutte forskelle og SUCRA-resultaterne finder fagudvalget, at cabozantinib og nivolumab har en sammenlignelig og klinisk betydende bedre effekt på samlet overlevelse end de øvrige alternativer. Der er en niveauforskel til de næste lægemidler i rækken, som er axitinib, sorafenib og everolimus samt yderligere niveauforskel ned til temsirolimus. Denne inddeling af lægemidlerne understøttes af resultaterne for PFS.

#### *Præsentation af resultater for alvorlige bivirkninger grad 3-4*

Der er foretaget en metaanalytisk beregning af RR for bivirkninger grad 3-4 mellem alle interventioner (Tabel 45)



**Tabel 45: Netværksmetaanalyse resultater for bivirkninger grad 3-4**

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Placebo	1	1,00
Sorafenib	4,62 (3,19; 6,75)	0,78
Axitinib	5,26 (3,47; 8,03)	0,59
Temsirolimus	5,63 (3,63; 8,71)	0,52
Nivolumab	9,85 (2,70; 107,80)	0,42
Everolimus	19,23 (5,36; 212,20)	0,18
Cabozantinib	23,04 (6,39; 252,40)	0,01

Der foreligger data for absolut risiko reduktion (ARR) for alle seks studier, som er inkluderet i netværksmetaanalysen. Disse er vist i Tabel 46 nedenfor.

**Tabel 46: Data for bivirkninger grad 3-4**

Studie ID	Intervention	Komparator	Bivirkninger Grad 3-4, intervention, %	Bivirkninger Grad 3-4, komparator, %	Absolut risiko reduktion
Target	Sorafenib	Placebo	22,0 %	4,8%	-17,2 %
RECORD-1	Everolimus	Placebo	19,7 %	1,5 %	-18,2 %
AXIS	Axitinib	Sorafenib	67,1 %	56,1 %	-11,0 %
INTORSECT	Temsirolimus	Sorafenib	41,4 %	34,1 %	-7,3 %
Checkmate-025	Nivolumab	Everolimus	19 %	37 %	18 %
METEOR	Cabozantinib	Everolimus	71,0%	59,9 %	-11,1 %

#### Vurdering af effektmålet bivirkninger grad 3-4

Data fra netværksmetaanalysen indikerer, at sorafenib rangerer højest vedrørende bivirkninger af grad 3-4, mens cabozantinib rangerer lavest.

Resultaterne fra netværksmetaanalysen indikerer, at risikoen for grad 3-4 bivirkninger ved behandling med axitinib, nivolumab og temsirolimus er sammenlignelig. Der er niveauforskel fra de øvrige alternativer til nivolumab.

Ses der på den absolutte risiko forskel for grad 3-4 bivirkninger inden for hvert af de seks studier er nivolumab forbundet med en 18 % risikoreduktion ift. everolimus. Omvendt er cabozantinib forbundet med 11 % forøget frekvens af bivirkninger grad 3-4 ved direkte sammenligning med everolimus. Den rapporterede grad 3-4 bivirkningsfrekvens i de enkelte studier indikerer, at nivolumab har den laveste frekvens (19 %), mens de øvrige lægemidler udviser en grad 3-4 bivirkningsfrekvens, som minimum er det dobbelte, bortset fra sorafenib (22 %). Fagudvalget bemærker, at der for sorafenib og everolimus er stor variation i frekvensen af bivirkninger mellem de respektive studier.

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib samlet set har klinisk betydende flere bivirkninger end de øvrige alternativer.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger per lægemiddelgruppe:

Fagudvalget har lavet en kvalitativ gennemgang af bivirkninger og håndterbarhed heraf for lægemidler til 2. linjebehandling af mRCC (Tabel 47).

**Tabel 47: De hyppigste bivirkninger forbundet med lægemidler til 2. linjebehandling af mRCC**

	Sorafenib [79]	Everolimus [80]	Temsirolimus [81]	Axitinib [82]	Cabozantinib [56]	Nivolumab [83]
Diarré	38 %	13 %	34 %	50 %	75 %	
Udslæt	28 %	20 %	43 %	14 %		
Hårtab	25 %					
Træthed	15 %	14 %	41 %	45 %	59 %	
Hypertension	12 %	<10 %	<10 %	51 %	37 %	
Kvalme	16 %	13 %	34 %	33 %	75 %	
Opkastning	10 %	17 %	17 %	24 %	75 %	
Anoreksi	9 %		33 %	>20 %	47 %	
Hovedpine	6 %	17 %	17 %	16,2 %		
Forstoppelse	6 %		17 %	20 %		
Stomatitis		48 %	21 %	16 %	>20 %	
Betændelse i øvre luftveje		27 %			>20 %	
Anæmi/leukopeni	42 %	18 %	41 %			
Hoste		16 %	29 %	20 %		
Misfarvning af huden/hår					>20 %	
Palmar-plantar erythrodsaesthesia syndrom	>10 %			32 %	42 %	
Hypothyreoidisme				25 %	23 %	
Forhøjede leverenzymmer	58 %			19 %	>20 %	
Blødning	>10 %		21 %	26 %		
Søvnløshed			14 %			

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger uanset grad forbundet med TKI/VEGF-hæmmere er træthed, hypertension, mave-tarm-lidelser (dvs. diarré, kvalme, nedsat appetit, opkast, stomatitis, dyspepsi), hudmisfarvning og palmar-plantar erythrodsaesthesia syndrom. Disse symptomer kan blive mindre, når behandlingen fortsætter. De mest alvorlige bivirkninger forbundet med TKI/VEGF-hæmmere, hvoraf nogle kan være dødelige, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. luftveje, gastrointestinale, tumor, urinveje og blødning i hjernen). For alle fem lægemidler ses den samme type af bivirkninger.

Behandling med tyrosinkinasehæmmere medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med checkpoint immunterapi medfører immunrelaterede bivirkninger som fx endokrinopati, som effektivt behandles med binyrebarkhormon. Klinikerne er bekendte med både de immunrelaterede og TKI/VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

### Samlet vurdering af effektmålet bivirkninger grad 3-4

Med udgangspunkt i netværksmetaanalysen samt de absolutte og relative forskelle mellem lægemidlerne, vurderer fagudvalget, at cabozantinib samlet set har klinisk betydende flere bivirkninger end de øvrige alternativer.

Frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig for nivolumab, sorafenib, axitinib og everolimus, men for sorafenib og everolimus er der stor variation i frekvensen af bivirkninger mellem de respektive studier.

Fagudvalget er bekendte med både de immunrelaterede og TKI/VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

### Præsentation af resultater for objektiv respons rate (ORR)

For ORR er der foretaget en netværksmetaanalyse af RR mellem alle interventioner for at få effektestimater for de parvise sammenligninger, der ikke findes i direkte sammenlignende studier (Tabel 48). Alle de parvise sammenligninger for ORR fremgår af bilag 8. De brede konfidensintervaller i analysen af ORR skyldes, at der i RECORD-1-studiet, hvor everolimus sammenlignes med placebo, er 0 hændelser i placeboarmen dvs. ingen patienter opnåede ORR. Studiet kan ikke fjernes fra analysen, da everolimus binder cabozantinib (METEOR-studiet) og nivolumab (Checkmate-025) sammen med resten af netværket.

Netværksmetaanalysen suppleres med en ”kvalitativ gennemgang” af ORR og ser på absolutte effektforskelle mellem de undersøgte lægemidler som supplement til resultaterne fra netværksmetaanalysen.

**Tabel 48: netværksmetaanalyse resultater for ORR**

Intervention	RR mod placebo	SUCRA
Cabozantinib	141,60 (4,98; 210100,00)	0,92
Nivolumab	113,80 (4,29; 156100,00)	0,84
Axitinib	11,79 (5,30; 29,89)	0,60
Everolimus	24,34 (0,95; 33390,00)	0,51
Temsirolimus	5,84 (2,31; 16,76)	0,32
Sorafenib	5,68 (2,81; 13,28)	0,30
Placebo	1	0,00

**Tabel 49: Data for ORR**

Studie ID	Intervention	Komparator	ORR, intervention, %	ORR, komparator, %	Absolut risiko forøgelse, %
Target	Sorafenib	Placebo	9,8 %	1,8 %	8,0 %
RECORD-1	Everolimus	Placebo	1,8 %	0 %	1,8 %
AXIS	Axitinib	Sorafenib	19,4 %	9,4 %	10,0 %
INTORSECT	Temsirolimus	Sorafenib	7,7 %	7,9 %	-0,2 %

Checkmate-025	Nivolumab	Everolimus	25,1 %	5,4 %	19,7 %
METEOR	Cabozantinib	Everolimus	24 %	4 %	20 %

#### *Vurdering af effektmålet objektiv responsrate (ORR)*

Netværksmetaanalysen indikerer, at cabozantinib og nivolumab rangerer højest. Der er en niveauforskel til de næste lægemidler i rækken, som er axitinib og everolimus. Der er yderligere niveauforskel til de efterfølgende lægemidler, som er temsirolimus samt sorafenib.

Den absolutte risikoforskel for ORR inden for hvert af de seks studier viser, at cabozantinib og nivolumab giver henholdsvis 20 %-point og 19,7 %-point bedre ORR end everolimus, hvilket svarer til ca. 2 gange MKRF. Det eneste andet lægemiddel, som udviser en effektforskel på ORR svarende til MKRF, er axitinib i forhold til sorafenib, hvor den absolutte effektforskel er 10 %-point. På baggrund af de relative forskelle, de absolutte forskelle og SUCRA-resultaterne finder fagudvalget, at cabozantinib og nivolumab har en sammenlignelig og klinisk betydende bedre effekt på ORR end de øvrige alternativer. Effekten af axitinib, everolimus og sorafenib vurderes at være sammenlignelig.

#### *Vurdering af effektmålet livskvalitet (QoL)*

Det er ikke muligt at lave en netværksmetaanalyse for effektmålet livskvalitet, da de forskellige studier har anvendt forskellige værktøjer til at måle livskvaliteten og ændringen i denne under behandling. Derudover er resultaterne af livskvalitet præsenteret forskelligt i de forskellige studier. Der er derfor lavet en naiv fremstilling af tilgængelige data for livskvalitetsmål for hvert af studierne. Data vedrørende livskvalitet for klinisk spørgsmål 5 kan ses i bilag 7.

Der er ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering af livskvalitet på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

### 6.5.3 Evidensens kvalitet

Evidensgrundlaget for klinisk spørgsmål 5 er udgjort af 6 studier. Evidenskvaliteten er vurderet for hvert studie, jf. GRADE-retningslinjerne. For hver direkte sammenligning er evidensgrundlaget udgjort af kun ét studie. Dette er belæg for at nedgradere evidensens kvalitet ét niveau, og den højeste kvalitetsvurdering er derfor moderat.

Kvaliteten af evidensen for de direkte sammenligninger er generelt moderat. Et mindre antal direkte sammenligninger er nedgraderet yderligere grundet manglende præcision. I sammenligninger, hvor konfidensintervallet ikke har givet anledning til nedgradering, er der beregnet OIS og herefter nedgraderet, hvis dette ikke er opfyldt. Derudover er der i et enkelt tilfælde nedgraderet igen, grundet bekymringer vedrørende bias.

De indirekte sammenligninger bygger på direkte sammenligninger, og derfor er evidensens kvalitet generelt lav. Tilfælde, hvor indirekte sammenligninger er vurderet af moderat kvalitet, bygger disse på direkte sammenligninger af moderat kvalitet.

**Tabel 50: Evidenskvalitet for alle parvise sammenligninger**

	<b>OS</b>	<b>PFS</b>	<b>Bivirkninger af grad 3-4</b>	<b>ORR</b>
<i>Direkte sammenligninger</i>				
Sorafenib vs. PBO	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Everolimus vs. PBO	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Axitinib vs. sorafenib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE
Temsirolimus vs. sorafenib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Nivolumab vs. everolimus	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Cabozantinib vs. everolimus	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
<i>Indirekte Sammenligning</i>				
Nivolumab vs. cabozantinib	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE
Nivolumab vs. PBO	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Nivolumab vs. sorafenib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Nivolumab vs. axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Nivolumab vs. temsirolimus	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Everolimus vs. sorafenib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Everolimus vs. axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Everolimus vs. temsirolimus	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Cabozantinib vs. PBO	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Cabozantinib vs. sorafenib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕○○○ VERY LOW
Cabozantinib vs. axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
Cabozantinib vs. temsirolimus	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕○○○ VERY LOW
PBO vs. temsirolimus	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
PBO vs. axitinib	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕⊕○ MODERATE	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW
Axitinib vs. temsirolimus	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW	⊕⊕○○ LOW

PBO; placebo

#### 6.5.4 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål opsummeret vurderet samlet.

Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

#### *Samlet vurdering af lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med mRCC*

I anbefalingen vedrørende 2. linjebehandling skelnes mellem checkpoint immunterapi naive og erfarne patienter.

Medicinrådet har tidligere vurderet (jf. protokollen), at lægemidler godkendt af EMA til 1. linjebehandling, også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere, hvilket indgår i anbefalingen.

Vedrørende patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at nivolumab har den bedste effekt og sikkerhedsprofil og bør anvendes som 1. valgsbehandling i 2. linje til 80 % af patienterne. Der foreligger ikke evidens herfor, men da nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib har samme virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt- og bivirkningsprofil også vil være sammenlignelige, når de anvendes i 2. linje. Derfor kan behandlingerne ligestilles og overvejes i 2. linje til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Denne patientgruppe forventes, efter implementering af checkpoint immunterapi i 1. linje, at mindskes over de kommende år. Der foreligger ikke evidens for anvendelse af nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Fagudvalget vil derfor opsamle data for danske patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, og som behandles med nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Indsamlingen af data vil udmunde i en afrapportering til Medicinrådet i senest den 31. maj 2022.

Vedrørende patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har højere toksicitet, men også en markant bedre effekt på samlet overlevelse, ORR og PFS. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne er håndterbare i klinisk praksis, og cabozantinib derfor er det mest effektive 1. valg i 2. linje til 80 % af de patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.

Der foreligger ikke evidens herfor, men da flere af lægemidlerne har samme virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt og bivirkninger vil være sammenlignelige mellem TKI/VEGF-behandlinger i 2. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib og tivozanib kan ligestilles og overvejes til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Fagudvalget vurderer, at everolimus ikke bør anvendes rutinemæssigt, da effekten på samlet overlevelse og ORR er dårligere end de øvrige alternativer.

Fagudvalget vurderer, at cabozantinib og nivolumab har en sammenlignelig og klinisk betydende bedre effekt på samlet overlevelse end de øvrige alternativer. Denne inddeling af lægemidlerne er baseret på både absolutte og relative effektforskelle og understøttes af resultaterne for PFS.

Fagudvalget vurderer, at frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig for nivolumab, everolimus, sorafenib og axitinib, mens cabozantinib er det mest toksiske af lægemidlerne. For sorafenib og everolimus er der stor variation i frekvensen af bivirkninger mellem de respektive studier. Fagudvalget er bekendt med både de immunrelaterede og TKI/VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.

Cabozantinib og nivolumab har en klinisk betydende bedre effekt på ORR end de øvrige alternativer; axitinib, everolimus og sorafenib.

Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.

Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8. Amgros udarbejder et udvidet klinisk sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler.

## 6.6 Klinisk spørgsmål 6

*Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC?*

Non-clearcelle RCC er en heterogen gruppe, hvor den histologiske underinddeling er vigtig, idet de enkelte subtyper udviser forskellige kliniske forløb og har forskellig respons på forskellige typer af onkologisk behandling [84]. Kromofobt og papillært type 1 RCC er de mindst aggressive typer, hvorimod samlerørskarcinom, clearcelle og papillært type 2 RCC er de mest aggressive. Papillært og kromofobt RCC udgør hovedparten af non-clearcelle RCC. Der findes signifikante forskelle i overlevelse mellem de histologiske subtyper uafhængigt af tumorstadiet. Sarkomatoid vækst kan ses ved alle histologiske undertyper af nyrekræft både af clearcelle og non-clearcelle type og er associeret med dårlig prognose og aggressiv tumortype [85]. Evidensen for, hvilke lægemidler som har effekt på non-clearcelle RCC, er generelt sparsom og særdeles sparsom, når man ser på de histologiske undertyper.

### 6.6.1 Studie- og populationskarakteristika

Fagudvalget har inddraget den fundne litteratur for klinisk spørgsmål 1-5 samt suppleret med litteratur identificeret ved søgning på de enkelte lægemidler i kombination med de specifikke histologiske undertyper. Der blev ikke fundet nogle relevante fase III-studier til belysning af behandling af non-clearcelle RCC. Der blev ikke identificeret relevant litteratur for alle de ønskede lægemidler. Der blev identificeret 4 retrospektive studier samt et fase II-studie, hvor effekten af henholdsvis cabozantinib, pazopanib og tivozanib er beskrevet (bilag 5). Der er for sunitinib identificeret 3 randomiserede, kontrollerede fase 2-studier: ASPEN, RECORD3 og ESPN (Se bilag 5), afrapporteret i 5 separate artikler. Der foreligger for disse 3 studier samlet data fra 282 patienter. Alle studier undersøger effekt og sikkerhed ved behandling hos patienter med non-clearcelle RCC og afrapporterer data for OS, PFS, bivirkninger grad 3-4 samt ORR. For effektmålet livskvalitet mangler der data. Der er foretaget en metaanalyse for sunitinib i sammenligning med everolimus (Tabel 51). Resultater fra de øvrige studier bliver præsenteret i en narrativ sammenstilling. Ved søgning på de 6 hyppigste histologiske undertyper af non-clearcelle RCC (se bilag) blev der identificeret i alt 10 publikationer, hvor et eller flere effektmål for minimum en enkelt histologisk undertype er rapporteret i forhold til nogle af de lægemidler, som er vurderet i forhold til clearcelle RCC. Der er ikke fundet litteratur, som belyser effekten af kombinationsbehandlinger (nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib, pembrolizumab/axitinib) til non-clearcelle RCC. Hvor der foreligger data for et af lægemidlerne i kombinationsbehandlinger som monoterapi, indgår disse data i den narrative fremstilling under de histologiske undertyper (bilag 5).

De fase II randomiserede open-label-studier, som undersøger effekten af sunitinib i forhold til everolimus og indgår i metaanalysen, fremgår af bilag 8.

De studier og publikationer, som belyser effekten af lægemidler til behandling af specifikke histologiske undertyper af non-clearcelle RCC, fremgår af bilag 5.

#### *Fremgangsmåde for metaanalyse for sunitinib og everolimus*

For OS er der gennemført en metaanalyse med resultater fra ASPEN og RECORD3-studiet, som er suppleret med median OS fra ESPN-studiet. For PFS er der gennemført en metaanalyse med resultater fra ASPEN, ESPN og RECORD3. For bivirkninger grad 3-4 samt ORR er der gennemført en metaanalyse med resultater fra ASPEN og ESPN.

**Tabel 51: Oversigt over studier, der indgår i metaanalyse af de enkelte effektmål til vurdering af sunitinib**

Effektmål	Lægemidler	Anvendte studier
OS	Direkte sammenligning everolimus vs. sunitinib	ASPEN og RECORD3
PFS		ASPEN, ESPN og RECORD3
ORR og grad 3-4 bivirkninger		ASPEN og ESPN



## 6.6.2 Resultater for klinisk spørgsmål 6

Resultaterne for klinisk spørgsmål 6 vil blive præsenteret dels ved metaanalysen for den direkte sammenligning mellem everolimus og sunitinib samlet for effektmålene OS, PFS, ORR og grad 3-4 bivirkninger. Dertil kommer den narrative fremstilling af effekten af cabozantinib, pazopanib, sunitinib og tivozanib for den samlede gruppe af non-clearcelle RCC. Der er ikke fundet data, der belyser effekten af de 3 checkpoint immunterapi kombinationsbehandlinger til denne population. Endelig kommer den narrative fremstilling af effekten af undersøgte lægemidler til non-clearcelle RCC fordelt på histologisk undertype, hvor der heller ikke foreligger data for kombinationsbehandlinger. Der er dog fundet data, som belyser effekten af nivolumab, pembrolizumab og axitinib som monoterapi afhængig af histologiske undertype, der vil blive inddraget i vurderingen.

*Metaanalysen for den direkte sammenligning mellem everolimus og sunitinib*

**Tabel 52: Resultater for metaanalyse sammenligning af sunitinib og everolimus til behandling af non-clearcelle RCC**

	Hazard Ratio/Relativ risiko	95 % CI	Til fordel for
<b>OS</b>	1,11	0,74, 1,65	sunitinib
<b>PFS</b>	1,36	1,00, 1,85	sunitinib
<b>Grad 3-4 bivirkninger</b>	0,72	0,57, 0,90	everolimus
<b>ORR</b>	0,46	0,18, 1,16	sunitinib

Tabellen viser HR/RR og 95 % konfidensintervaller

Data fra den direkte sammenlignende analyse indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus, hvad angår OS, PFS og ORR til behandling af non-clearcelle RCC, men der kan ikke påvises signifikant forskel. Der er signifikant færre grad 3-4 bivirkninger for everolimus sammenlignet med sunitinib.

*Præsentation af effekten af lægemidler for den samlede gruppe af non-clearcelle RCC*

Nedenfor præsenteres resultaterne af de identificerede studier, som undersøger effekten af lægemidler til behandling af non-clearcelle RCC uafhængig af histologisk undertype.

**Tabel 53: Effekt af lægemidler for non-clearcelle RCC uafhængigt af histologisk undertype**

Lægemiddel	OS	PFS	ORR
<b>Cabozantinib</b>	OS-rate 1 år: 51 % (39–62) medianOS: 12 (9,2-17,0)	Median PFS: 7 (5-7– 9,0)	ORR: 30/112 = 27 % (95 % CI: 19-36)
	median OS: 25.4 (95 % CI: 15.5-35.4)	median PFS: 8.6 (95 % CI: 6.1-14.7)	PR: 2/28 (7 %)
<b>Pazopanib</b>	Median OS: 17.3 [11.5-23.0] OS-rate 2 år: 35 %	Median PFS: 15.9 [5.9-25.8] PFS-rate 1 år: 55 %	CR: 0 (0 %) PR: 10 (27 %)
	Median OS: 31 (95 % CI, 9.2-NA)	Median PFS: 8.1 (95 % CI, 5.7-NA)	PR: 4/29 (13 %)
<b>Tivozanib</b>	Median OS: 10.3 (95 % CI 7.3, 15.7)	Median PFS: 2.0 (95 % CI 1.8, 3.0)	0 %
<b>Sunitinib</b>	Median OS: 31.5 (14.8 to NA) OS-rate 2 år: 51.3 (35.1 to 65.3)	Median PFS: 8.3 (5.8 to 11.4) PFS-rate 1 år: 37.7 (24.1 to 51.2)	ORR: 17.6 % (7.2 to 28.1)
	Median OS; 16.2 [14.2–NA]	Median PFS: 6,1 (4,2-9,4)	ORR: 11 % PR: 3/33
	Median OS: 16,8	Median PFS: 7.2 [5.4–13.8]	N/A

### *Præsentation af resultater for samlet overlevelse (OS og PFS)*

For cabozantinib er der to retrospektive studier, hvor den mediane OS er henholdsvis 12 (9,2-17,0) og 25,5 (15,5-35,4) måneder [86,87]. Resultaterne gør det dog vanskeligt at vurdere størrelsesordenen af cabozantinibs effekt på OS. Forskellen i effekten mellem de to studier kan blandt andet skyldes, at fordelingen mellem de forskellige histologiske undertyper af non-clearcelle RCC ikke er identisk. Der er rapporteret en 12 måneders OS-rate på 51 % (39-62) i det ene studie [86]. Hvad angår cabozantinibs effekt på median PFS, så rapporteres der henholdsvis 7 (5,7-9,0) og 8,6 (6,1-14,7) måneder [86, 87].

For pazopanib er der to retrospektive studier, hvor den mediane OS er henholdsvis 17,3 [11,5-23,0] og 31 (9,2-NA) måneder [88, 89]. Resultaterne gør det dog vanskeligt at vurdere størrelsesordenen af pazopanibs effekt på OS. Forskellen i effekten mellem de to studier kan blandt andet skyldes, at fordelingen mellem de forskellige histologiske undertyper af non-clearcelle RCC ikke er identisk. Der er rapporteret en 24 måneders OS-rate på 35 % i det ene studie [88]. Hvad angår pazopanibs effekt på median PFS, så rapporteres der henholdsvis 15,9 [5,9-25,8] og 8,1 (5,7-NA) måneder [88, 89]. Forskellen i median PFS er ikke signifikant. Der er rapporteret en 12 måneders PFS-rate på 55 % i det ene studie [88].

For tivozanib er der et fase II open-label-studie, hvor den mediane OS er 10,3 (7,3; 15,7) måneder, mens median PFS er 2,0 (1,8, 3,0) måneder [90].

For sunitinib er der 3 randomiserede, kontrollerede fase 2-studier, hvor den mediane OS er henholdsvis 31,5 (14,8-NA), 16,2 [14,2-NA] og 16,8 måneder [91-93]. Resultaterne gør det dog vanskeligt at vurdere størrelsesordenen af sunitinibs effekt på OS. Forskellen i effekten mellem studierne kan blandt andet skyldes, at fordelingen mellem de forskellige histologiske undertyper af non-clearcelle RCC ikke er identisk. Der er rapporteret en 24 måneders OS-rate på 51,3 (35,1- 65,3) i det ene studie [91]. Hvad angår sunitinibs effekt på median PFS, så rapporteres der henholdsvis 8,3 (5,8-11,4) [91], 6,1 (4,2-9,4) [92] og 7,2 [5,4-13,8] måneder [93]. Der er rapporteret en 12 måneders PFS-rate på 37,7 % (24,1;51.2) i det ene studie [92].

### ***Vurdering af effektmålet samlet overlevelse***

Effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle RCC er mest veldokumenteret. Data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på OS for den samlede population af non-clearcelle RCC, har tivozanib den dårligste effekt, mens effekten af pazopanib, sunitinib og cabozantinib er sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, hvorfor vurderingen er behæftet med stor usikkerhed.

### *Præsentation af resultater for effektmålet objektiv responsrate (ORR)*

For cabozantinib rapporteres der en ORR på henholdsvis 27 % og 7 % i de to retrospektive studier [86,87].

For pazopanib rapporteres der en ORR på henholdsvis 27 % og 13 % i de to retrospektive studier [88,89]. Der er udelukkende tale om partielt respons i begge studier. Ingen patienter opnåede komplet respons. For tivozanib rapporteres der en ORR på 0 % [90]. For sunitinib rapporteres der en ORR på henholdsvis 17,6 % og 11 % i 2 af de i alt 3 fase II-studier [91, 92].

### ***Vurdering af effektmålet objektiv responsrate***

Effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle RCC er mest veldokumenteret. Data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på ORR for den samlede population af non-clearcelle RCC har tivozanib den dårligste

effekt, mens effekten af pazopanib, sunitinib og cabozantinib er sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, hvorfor vurderingen er behæftet med stor usikkerhed.

#### *Præsentation af resultater for effektmålet grad 3-4 bivirkninger*

For effektmålet grad 3-4 bivirkninger er der kun data for sammenligningen mellem everolimus og sunitinib, hvor everolimus har signifikant færre bivirkninger end sunitinib. Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er uafhængige af histologi, hvorfor resultaterne fra klinisk spørgsmål 3-5 vedrørende bivirkninger af de forskellige lægemidler vil blive inddraget i anbefalingen vedrørende patienter med non-clearcelle RCC.

#### *Præsentation af resultater for effektmålet livskvalitet*

Der foreligger ikke data for dette effektmål for denne patientpopulation, hvorfor effektmålet livskvalitet ikke kan vurderes. Resultater og vurdering for klinisk spørgsmål 3-5 vil blive inddraget til besvarelse af klinisk spørgsmål 6.

#### *Præsentation af effekten af lægemidler på non-clearcelle RCC fordelt på histologiske undertyper*

Effekten af de forskellige lægemidler pr. effektmål for non-clearcelle RCC afhængigt af histologisk undertype fremgår af bilag 5.

For **papillært RCC** har TKI-hæmmerne pazopanib og sunitinib størst effekt, hvad angår OS og PFS. For pazopanib rapporteres median PFS og -OS på henholdsvis 6,5 og 22 måneder [96], mens de tilsvarende tal for sunitinib er 5,7 og 16,6 måneder [11]. Effekten af tivozanib er lavere med en median PFS og -OS på henholdsvis 2,0 og 10,3 måneder [90]. Effekten af cabozantinib kan kun vurderes ud fra 12-måneders OS raten, som er 46 % [86]. I sammenligning har pazopanib en 12-måneders OS rate på 67 % [96]. Effekten af checkpoint immunterapien nivolumab er vanskeligere at sammenligne, da data skelner mellem den mindre aggressive type 1-papillær RCC og den mere aggressive type 2-papillær RCC, hvor 12 måneders OS-raterne er hhv. 33 % og 83 % og tilsvarende median PFS er hhv. 3,2 og 9,8 måneder [100]. Således tyder data på, at nivolumab har bedst effekt på den mere aggressive type 2. Effekten af den anden checkpoint immunterapi pembrolizumab rapporteres kun i form af ORR på 28 % [98]. Effekten af axitinib kan kun vurderes i forhold til type 1-papillær RCC, hvor median PFS og -OS er hhv. 3,5 og 8,3 måneder, mens der ikke foreligger data for type 2 [99].

For **kromofobt RCC** har TKI/VEGF-hæmmere overordnet bedre effekt end checkpoint immunterapi. Således er median OS for axitinib [99], pazopanib [96] og sunitinib [11] hhv. 22,2, 22 og 31,6 måneder. Nivolumab [100] har til sammenligning en median OS på 6,9 måneder og 12-måneders OS-rate på 38 %, hvor tilsvarende OS-rate for cabozantinib er 60 % [86]. Effekten af checkpoint immunterapien pembrolizumab [98] illustreres kun i form af ORR på 9,5 %. De tilsvarende ORR for cabozantinib [86], axitinib [99] og pazopanib [88] er hhv. 30 %, 25 % og 44 %.

For **RCC med sarkomatoid komponent** har checkpoint immunterapi (nivolumab og pembrolizumab) størst effekt, hvad angår objektiv respons med ORR på henholdsvis 28 % og 42,1 % [98, 100]. TKI-hæmmerne pazopanib og sunitinib har identisk effekt på ORR med 16,7 % [97], mens ORR for cabozantinib er 20 % [86]. Forskellen mellem checkpoint immunterapibehandling og TKI-behandling illustreres også ved, at nivolumab resulterer i median OS på 14,9 måneder [100], mens median OS for sunitinib og pazopanib er 4,17 måneder [97]. Derudover er 12-måneders OS raten for cabozantinib 25 % [86], mens den er 50 % for nivolumab [100]. Resultaterne af den narrative gennemgang bekræfter fagudvalgets erfaring, der tyder på, at

sarkomatoide tumorer ofte er inflammerede, har dårligere prognose samt er følsomme overfor checkpoint immunterapi.

For **xp11.2 translokeret RCC** er effekten af checkpoint immunterapi ikke særligt undersøgt, og der er kun rapporteret 12-måneders PFS-rate for nivolumab på 67 % [100]. Effekten af TKI/VEGF-hæmmere rapporteres både i form af median OS og ORR og ligger mellem hhv. 16,8-21,4 måneder og 0-57 % for hhv. axitinib, sunitinib, pazopanib og cabozantinib [86, 97, 99].

For **uklassificeret RCC** har checkpoint immunterapi (nivolumab) størst effekt på både OS, PFS og ORR sammenlignet med TKI/VEGF-hæmmerne. Der rapporteres således median PFS, -OS og ORR for nivolumab [100] på hhv. 5,5 og 17,3 måneder samt 44 % med tilsvarende 12-måneders PFS og OS rater på hhv. 38 % og 62 %. For sunitinib og pazopanib rapporteres median OS på 7,9 måneder og ORR på 33 % [97]. For cabozantinib er der rapporteret 12 måneders OS-rate på 36 % og ORR på 13 % [86].

For **samlørers RCC** foreligger der kun data for cabozantinib, hvor ORR rapporteres til 50 % (7-93), hvilket er den højest rapporterede effekt af cabozantinib sammenlignet med effekten på de øvrige histologiske undertyper [86]. Fra litteraturen vides det, at samlørerskarcinom er en af de få undertyper af nyrekræft, som responderer på behandling med platinbaseret kemoterapi [101, 102]. Forskellen i de forskellige undertyper af nyrekræfts følsomhed overfor kemoterapi afspejler muligvis den forskel i embryologisk oprindelse, der er mellem de distale samlør, hvorfra samlørerskarcinom udvikles, og det øvrige nyrevæv, hvorfra de øvrige histologiske typer af nyrekræft udvikles.

### 6.6.3 Fra evidens til anbefaling

I dette afsnit bliver konklusioner og perspektiver for samtlige effektmål opsummeret og vurderet samlet. Fagudvalget ser først på konklusionerne for de enkelte effektmål og inddrager bagefter perspektivering af de enkelte effektmål og evt. samlede betragtninger.

#### ***Samlet vurdering af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC.***

Evidensen for behandling af non-clearcelle RCC er generelt sparsom og mest veldokumenteret, hvad angår sunitinib.

Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmere (cabozantinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib, axitinib og everolimus) generelt er effektive og med sammenlignelig effekt til behandling af non-clearcelle mRCC. Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kan ligestilles til 80 % af patienter med non-clearcelle mRCC. Der er dog undtagelser for dette, når man ser på specifikke histologiske undertyper. Således bør man overveje platinbaseret kemoterapi til behandling af samlørers RCC, da der er bedre evidens for effekt end ved behandling med targetterede lægemidler. Fagudvalget vurderer, at man til mRCC med sarkomatoid komponent bør overveje checkpoint immunterapi som 1. valg, da både evidensen og fagudvalgets erfaring tyder på, at nivolumab har bedre effekt sammenlignet med TKI/VEGF-hæmmerne.

Vedrørende samlet overlevelse er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på samlet OS for den samlede population af non-clearcelle RCC er effekten af tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed. Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmerne kan ligestilles med hensyn til effektmålet OS for den samlede gruppe af patienter med non-clearcelle mRCC.

For effektmålet grad 3-4 bivirkninger findes der kun data for sammenligningen mellem everolimus og sunitinib, hvor everolimus har signifikant færre bivirkninger end sunitinib. Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget vedrørende grad 3-4 bivirkninger for patienter behandlet for clearcelle RCC (klinisk spørgsmål 3-5). Således indikerer data fra netværksmetaanalyserne, at cabozantinib ofte er forbundet med flere bivirkninger, mens tivozanib og nivolumab oftere er forbundet med færre bivirkninger end de øvrige lægemidler, som indgår i sammenligningerne. Der er dog overordnet ikke signifikante forskelle imellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet grad 3-4 bivirkninger. Fagudvalget vurderer samlet, at bivirkninger for både checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere er håndterbare i den kliniske hverdag. I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt.

Vedrørende ORR er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på ORR for den samlede population af non-clearcelle mRCC har tivozanib den dårligste effekt, mens effekten af pazopanib, sunitinib og cabozantinib er sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed.

Livskvalitet er ikke undersøgt for denne patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget om livskvalitet for patienter behandlet for clearcelle mRCC (klinisk spørgsmål 3-5). Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.

## 6.7 Andre overvejelser for anbefalingen vedrørende valg af lægemidler

Der søges ikke systematisk efter forhold af betydning for patientpræferencer og -værdier, da fagudvalget vurderer, at der ikke foreligger relevant evidens på området for patienter med mRCC. Fagudvalget har forholdt sig til forhold af betydning for patienten og for valg af behandling, herunder dosisjustering, dispenseringsform, seponering, antal hospitalsbesøg, supplerende undersøgelser med henblik på behandlingskontrol (f.eks. regelmæssige blodprøver eller supplerende lægemidler relateret til håndtering af behandlingsrelaterede bivirkninger). Fagudvalget lægger vægt på:

- Vedvarende effektiv behandling
- At bivirkninger bør begrænses mest muligt
- At behandlingsskift kun bør forekomme, når effekt eller bivirkninger vurderes at kunne forbedres.

### *PD-L1 ekspression hos patienter med mRCC*

De kliniske spørgsmål vedrørende checkpoint immunterapi baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PD-L1-ekspression.

I Keynote-426 bemærker fagudvalget, at der er effekt af pembrolizumab i kombination med axitinib uafhængigt af tumors PD-L1-ekspression. Herunder bemærker fagudvalget, at forskellen i OS-rate ved 12 måneder mellem PD-L1-positive og PD-L1-negative patienter er 0,4 måneder til fordel for de PD-L1-negative, mens forskellen i median PFS er 0,3 måneder til fordel for de PD-L1-positive.



I JAVELIN Renal 101 bemærker fagudvalget, at effekten af avelumab i kombination med axitinib ikke er afhængig af tumors PD-L1-ekspression. Herunder bemærker fagudvalget, at forskellen i OS-rate ved 19 måneder mellem PD-L1-positive og PD-L1-negative patienter er 0,01 måneder til fordel for de PD-L1-negative, mens forskellen i PFS-rate ved 19 måneder er 0,05 måneder til fordel for de PD-L1-positive.

I CheckMate 214-studiet bemærker fagudvalget, at der er effekt af nivolumab i kombination med ipilimumab uafhængigt af tumors PD-L1-ekspression. Fagudvalget bemærker, at der i Checkmate 214 er 26 % af patienterne i intermediær og dårlig prognosegruppe, som har PD-L1-positive tumorer (> 1 % vurderet ved tumorcelle ekspression). PD-L1-positive har sammenlignet med PD-L1-negative patienter bedre objektiv responsrate (58 % vs. 37 %), herunder opnår 16 % vs. 7 % komplet respons ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab. PD-L1-negative patienter har en 18 måneders OS-rate på 74 %, mens PD-L1-positive har 81 %. Tilsvarende er median PFS 11 måneder for PD-L1-negative vs. 22,8 måneder for PD-L1-positive.

Fagudvalget vurderer, at der ses behandlingseffekt både hos patienter med PD-L1-positive og -negative tumorer. De anvendte scoringsmetoder samt kloner af PD-L1-antistoffer i studierne er forskellige og kan ikke sammenlignes på tværs af studier. Fagudvalget vurderer på tværs af de tre checkpoint immunterapibehandlinger, at forskellene i PD-L1-ekspression hos patienter med mRCC alene bør betragtes som en prognostisk markør. 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.

#### *Efterfølgende behandlingslinjer*

Medicinrådet fandt (jf. protokollen), at lægemidler godkendt af EMA til 1. linjebehandling også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere. Medicinrådet angav i protokollen, at patienter, der er TKI/VEGF-naive, vil kunne tilbydes behandling med en TKI/VEGF-hæmmer som mulig 2. linjebehandling (sunitinib, pazopanib, tivozanib, cabozantinib og sorafenib). Patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, vil tilsvarende kunne tilbydes monoterapi (nivolumab) eller kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi (nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib eller pembrolizumab/axitinib) som mulig 2. linjebehandling.

Der er blevet godkendt lægemidler til 1. linjebehandling, som har en anden virkningsmekanisme (checkpoint immunterapi) end de lægemidler, der hidtil har været tilgængelige i behandlingen af mRCC, og det er derfor fagudvalgets vurdering, at tilgangen til behandling af mRCC er ændret. Fagudvalget vurderer, at der for nuværende ikke foreligger evidens, som belyser, hvad der er mest hensigtsmæssigt at behandle med efter checkpoint immunterapi eller behandling med TKI/VEGF-hæmmere, herunder 3. linjebehandling (f.eks. TKI, mTOR-hæmmere eller anden checkpoint immunterapi). Efter implementering af checkpoint immunterapi i 1. linje forventes patientgruppen, som vil kunne modtage checkpoint immunterapi i 2. linje, at mindskes i de kommende år.

Med udgangspunkt i klinisk erfaring samt Medicinrådets tidligere anbefalinger vurderer fagudvalget følgende:

- Patienter, der ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, tilbydes nivolumab i monoterapi som 1. valgsbehandling, og kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi (nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib, pembrolizumab/axitinib) kan overvejes. Denne patientgruppe forventes at blive mindre over de kommende år.
- Patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, kan tilbydes behandling med cabozantinib som 1. valg i 2. linje, og en af de ligestillede VEGF/TKI-hæmmere kan overvejes

(axitinib, sorafenib, pazopanib, sunitinib, tivozanib).

## 6.8 Øvrige forhold vedrørende behandling af mRCC

Alle patienter bør som hovedregel tilbydes deltagelse i kliniske forsøg eller anbefalet standardbehandling. Fagudvalget har i gennemgangen af terapiområdet taget højde for forskelle i kriterier for igangsættelse af behandling, dispenseringsform, administration og dosering, bl.a. fordi det er en velkendt klinisk erfaring, at dosis af targeteret behandling justeres i henhold til den tolerable dosis for patienten.

### *Kriterier for igangsættelse af behandling:*

Patienter med mRCC tilbydes medicinsk behandling, når følgende kriterier er opfyldt:

- Kirurgisk behandling er ikke mulig
- Voksne patienter > 18 år
- IMDC-prognosegruppe god eller intermediær/dårlig (jf. afsnit 4.2)
- God almentilstand (PS 0-2), nær normal hjertelungefunktion og tilfredsstillende nyrefunktion
- Det bør overvejes, at patienter med begrænset tumorbelastning og få symptomer observeres i en periode inden påbegyndelse af systemisk terapi, da disse patienter ofte har et indolent forløb.

### *Monitorering af effekt og bivirkninger*

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge under behandling med checkpoint immunterapi eller VEGF/TKI-hæmmer i både 1. og 2. linjebehandling. Blodprøver tages individuelt og oftest hyppigere de første 3 måneder (hver 4. uge) uanset behandlingsvalg.

### *Dosering*

Dosering de af inkluderede lægemidler fremgår af tabel 10 og 11.

### *Dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingsslængde*

Fagudvalget har taget stilling til dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingsslængde af de vurderede lægemidler. Fagudvalget bemærker, at der altid dosisjusteres eller pauseres i forsøg på at få bivirkninger under kontrol. Kun hvis dette ikke kan lade sig gøre overvejes et skift til behandling med et andet lægemiddel.

For checkpoint immunterapi anbefales dosiseskalering eller reduktion ikke. Fagudvalget vurderer, at 33 % af patienterne, der behandles med checkpoint immunterapi pauseres pga. bivirkninger.

For behandling med TKI/VEGF-hæmmere vurderer fagudvalget, baseret på klinisk erfaring, at dosisreduktion eller ophør opleves hyppigere i dansk klinisk praksis, end det forekommer i de kliniske studier. Dette skyldes, at patienterne i de kliniske studier er en mere homogen gruppe af patienter, som er yngre og i bedre performance status end patienterne i dansk klinisk praksis.

Antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vurderes ved TKI/VEGF-behandling at være nødvendig for ca. 75 % af patienterne. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis ved behandling med TKI/VEGF-hæmmere gennemsnitligt er 50 % af anbefalet opstartsdosis over hele behandlingsperioden. De



fleste patienter dosisreduceres inden for de første 3 måneder. Patienten medinddrages med henblik på dosisjustering til individuel tolerabilitet for det givne lægemiddel.

Fagudvalget har ikke fundet litteratur, der belyser, hvordan reduktioner i dosis påvirker effekten af behandlingen, samt om de reducerede doser er sammenlignelige i effekt. Fagudvalget bemærker dog, at patienterne blev dosisreduceret i de kliniske studier af TKI/VEGF/mTOR-hæmmere, og at sammenligning af lægemidler derfor er lavet på baggrund af en patientpopulation, hvor en stor andel var dosisjusterede. Ligestillinger kan derfor betragtes som gældende på alle dosis-niveauer.

#### *Kriterier for skift af behandling*

Patienter i god almen helbredstilstand (PS 0-2), som oplever svigt af 1. eller 2. linjebehandling, kan skifte til efterfølgende behandling.

#### *Kriterier for seponering af behandling*

Behandling med checkpoint immunterapi og TKI/VEGF-hæmmere ophører ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbageholdelse af samt håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i produktresuméet for de enkelte lægemidler. For checkpoint immunterapi er det oftest grad 4 eller derover immunrelaterede bivirkninger, som medfører seponering, bortset fra endokrinopati, der kontrolleres med erstatningshormoner.

## 7 Medicinrådets anbefaling

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af metastatisk nyrekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend”, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

#### **Tabel 1: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne**

Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib (tabel 1) er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og pris. Hvis forholdet mellem effekt og pris fortsat *ikke* er rimeligt for disse præparater efter det kommende udbud, hvori både præparaterne under ”anvend” og ”overvej” indgår, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Pembrolizumab/axitinib <sup>**†</sup> Avelumab/axitinib <sup>**</sup>	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Sunitinib Pazopanib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

\*\*Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling. Anbefalingen af anvendelse som førstevalg til 80 % af populationen kan derfor tilfalde et af lægemidlerne listet under ”overvej”.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

**Tabel 2: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne**

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Nivolumab/ipilimumab <sup>†</sup>	Max 2 år
Overvej	Tivozanib Sunitinib Pazopanib Cabozantinib <sup>**</sup>	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt	Pembrolizumab/axitinib <sup>**†</sup> Avelumab/axitinib <sup>**</sup>	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. \*\*Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

**Tabel 3: 2. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne**

Det kommende udbud vedr. lægemidler til 2. linjebehandling af patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, omfatter både præparaterne under ”anvend” samt ”overvej”. Medicinrådet vil efter udbuddet vurdere forholdet mellem pris og effekt for hvert lægemiddel. Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt for præparatet angivet under ”anvend” (cabozantinib) efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

	Patienter som <u>ikke</u> har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje		Patienter som <u>har</u> modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje	
Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80% af populationen*	Nivolumab <sup>†</sup>	Max 2 år	Cabozantinib <sup>§§</sup>	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab/ipilimumab <sup>†§</sup>	Max 2 år for checkpoint-	Axitinib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid

	Pembrolizumab/axitinib**†  Avelumab/axitinib**	immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)	Sorafenib  Pazopanib  Sunitinib  Tivozanib	= PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt			Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke				

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. †Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10. \*\*Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

§Der foreligger ikke evidens for anvendelse af nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Fagudvalget vil derfor opsamle data for danske patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, og som behandles med nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Indsamlingen af data vil udmunde i en afrapportering til Medicinrådet senest den 31. maj 2022.

§§ Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

**Tabel 4: Behandling til patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne**

Anbefaling	Lægemiddel <sup>#</sup>	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Cabozantinib  Pazopanib  Sunitinib  Tivozanib  Axitinib  Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab†  Nivolumab/ipilimumab†  Pembrolizumab/axitinib†  Avelumab/axitinib	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

\*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. †Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

Det anbefales, at patienter med non-clearcelle-mRCC i videst muligt omfang bør tilbydes protokollert behandling.

**Tabel 5: Medicinrådets konklusion vedrørende dosering og/eller doseringsinterval for nivolumab og pembrolizumab**

<b>Anbefaling</b>
<p><i>Dosering af pembrolizumab til patienter med mRCC:</i>            To tidligere godkendte behandlingsvejledninger fra Medicinrådet for henholdsvis lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft [25] (godkendt august 2019) og lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft (godkendt januar 2020) [26] konkluderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast justering af pembrolizumab samt dosering hver 3. eller 6. uge. Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab i kombination med andre lægemidler. Dette gælder, uanset hvilken type dosering indikationen angiver. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p> <p><i>Dosering af nivolumab til patienter med mRCC:</i>            Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag, samt Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft, ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab eller dosering hver 2. eller 4. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen omfatter nivolumab som monoterapi men vurderer ikke, der er noget, som tyder på, at kombinationsbehandling med ipilimumab vil ændre konklusionen. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder i fast dosering hver 2. og 4. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p>

## 8 Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver fagudvalget sammenligningsdosis for de ligestillede lægemidler over den relevante tidsperiode.

Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem flere af lægemidlerne, som er gennemgået i behandlingsvejledningen (Se Medicinrådets anbefaling, afsnit 7). De ligestillede lægemidler opdeles i lægemiddelgrupper hhv. checkpoint immunterapi og VEGF/TKI/mTOR-hæmmere (tabel 54 og 55).

Avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er ligestillede som mulige 1. valg i 1. linje til 80 % af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe. For de øvrige ligestillede lægemidler er der ikke foretaget ligestilling af 1. valgsbehandlinger men alene af alternativer, som kan overvejes som muligt 2. valg i hhv. 1. og 2. linjebehandling (Se Medicinrådets anbefaling afsnit 7).

Til non-clearcelle mRCC er cabozantinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib, axitinib og everolimus ligestillede som mulige 1. valg til 80 % af patienterne. De øvrige lægemidler er ligestillede som muligt 2. valg (Se Medicinrådets anbefaling afsnit 7).

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 40 uger for 1. linjebehandling af clearcelle og non-clearcelle mRCC på tværs af alle relevante doseringsintervaller.

- En behandlingsperiode på 20 uger for 2. linjebehandling af clearcelle mRCC på tværs af alle relevante doseringsintervaller. Den estimerede relevante behandlingsperiode er baseret på en gennemsnitlig behandlingstid i hhv. 1. og 2. linje fra de inkluderede kliniske studier samt produktresuméer for de enkelte lægemidler.
- Fagudvalget forventer, at 75 % af patienter i behandling med TKI/VEGF-hæmmere skal dosisreduceres i løbet af behandlingen. Sammenligningsgrundlaget er derfor baseret på en gennemsnitlig dosis på 50 % af anbefalet opstartsdosis for både 1. og 2. linje. Fagudvalget skønner, at dette svarer til den dosis, den gennemsnitlige patient får over et behandlingsforløb. For axitinib tages der dog afsæt i at opstartsdosis (5 mg x 2 gange dagligt) kan øges op til 10 mg x 2 gange dagligt.
- En gennemsnitlig patient skønnes at veje 80 kg.

**Tabel 54: Klinisk sammenligningsgrundlag ved 40 og 20 ugers hhv. 1. eller 2. linjebehandling med checkpoint immunterapi for en gennemsnitlig patient med clearcelle mRCC og med en kropsvægt på 80 kg**

Lægemiddel	Anbefalet opstartsdosis og sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag 1. linjebehandling ved 40 ugers behandling	Sammenligningsgrundlag 2. linjebehandling ved 20 ugers behandling
Pembrolizumab/axitinib	Pembrolizumab: 2 mg/kg IV hver 3. uge  Axitinib: 5 mg x 2 dagligt p.o.	2240 mg pembrolizumab og 2800 mg axitinib (14 serier)	1120 mg pembrolizumab og 1400 mg axitinib (7 serier)
Pembrolizumab/axitinib	Pembrolizumab: 4 mg/kg IV hver 6. uge  Axitinib: 5 mg x 2 dagligt p.o.	2240 mg pembrolizumab og 2800 mg axitinib (7 serier)	1120 mg pembrolizumab og 1400 mg axitinib (4 serier)
Avelumab/axitinib	Avelumab: 10 mg/kg IV hver 2. uge  Axitinib: 5 mg x 2 dagligt p.o.	16000 mg avelumab og 2800 mg axitinib (20 serier)	8000 mg avelumab og 1400 mg axitinib (10 serier)
Nivolumab/ipilimumab	Nivolumab: De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg) IV hver 3. uge. Herefter nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	320 mg ipilimumab og 4560 mg nivolumab (19 serier)	320 mg ipilimumab og 1920 mg nivolumab (9 serier)
Nivolumab/ipilimumab	Nivolumab: De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg) IV hver 3. uge. Herefter nivolumab 6 mg/kg hver 4. uge	320 mg ipilimumab og 4320 mg nivolumab (11 serier)	320 mg ipilimumab og 2160 mg nivolumab (6 serier)
Nivolumab	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uge	4800 mg nivolumab (20 serier)	2400 mg nivolumab (10 serier)
Nivolumab	Nivolumab 6 mg/kg	4800 mg nivolumab	2400 mg nivolumab

	hver 4. uge	(10 serier)	(5 serier)
--	-------------	-------------	------------

**Tabel 55: Klinisk sammenligningsgrundlag ved hhv. 40 og 20 ugers 1. eller 2. linjebehandling med TKI/VEGF/mTor-hæmmer for en gennemsnitlig patient med clearcelle mRCC med en kropsvægt på 80 kg**

Lægemiddel	Anbefalet opstartsdosis	Sammenligningsdosis	Sammenligningsgrundlag 1. linjebehandling ved 40 ugers behandling	Sammenligningsgrundlag 2. linjebehandling ved 20 ugers behandling
Tivozanib	1340 µg x 1 p.o i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage	890* µg x 1 p.o i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage	186,9 mg	93,45 mg
Sunitinib	50 mg x 1 p.o i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger	25 mg x 1 p.o i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger	4900 mg	2450 mg
Pazopanib	800 mg x 1 dagligt p.o	400 mg x 1 dagligt p.o	112000 mg	56000 mg
Cabozantinib	60 mg x 1 dagligt p.o	30** mg x 1 dagligt p.o	8400 mg	4200 mg
Everolimus <sup>#</sup>	10 mg x 1 dagligt p.o	5 mg x 1 dagligt p.o	1400 mg	700 mg
Sorafenib	400 mg x 2 dagligt p.o	400 mg x 1 dagligt p.o	112000 mg	56000 mg
Axitinib	5 mg x 2 dagligt (som kan øges til 10 mg x 2 dagligt p.o)	10 mg x 1 dagligt p.o	2800 mg	1400 mg

\*Mindste tilgængelige dosis. \*\*Patienterne får enten 20 mg eller 40 mg. <sup>#</sup>Gælder kun non-clearcelle mRCC.

Antal nye patienter med clearcelle mRCC, der opstartes i 1. linjebehandling i Danmark, er omkring 300 patienter. Antal nye patienter med non-clearcelle mRCC, der skønnes at opstarte behandling, er 40. Fagudvalget vurderer at hhv. 1-2 % af disse patienter enten vil frasige sig behandling eller ikke påbegynde behandling.

Forskellene mellem de godkendte lægemidler til 1. og 2. linjebehandling af clearcelle og non-clearcelle mRCC består primært i dispenseringsformen (kapsel/tablet eller intravenøs infusion) og dosering (1-2 gange dagligt, vægtjusteret eller fast dosis, periodisk fastlagt pause, sammen med eller forskudt fra mad) samt mindre forskelle i opbevaringsbetingelser.

### Checkpoint immunterapi

Ved dosering af nivolumab i monoterapi eller i vedligeholdelsesfasen af kombinationsbehandling hver 4. uge og pembrolizumab hver 6. uge vil der være behov for blodprøvekontrol og en opfølgende telefonisk kontakt med en kliniker mhp. at opdage eventuelle bivirkninger. I starten skal dette ske hver 2. uge for nivolumab og hver 3. uge for pembrolizumab og avelumab. Derefter vil kontrolblodprøver og klinisk kontakt formentlig kunne neddrogles. For både nivolumab, nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er der ikke nogen fast præmedicinering, og der er ingen forskel i bivirkningshåndtering. Frekvens af blodprøver, behovet for klinisk kontakt (mhp. opfølgning af bivirkninger) og kontrolblodprøver er forskellig pga. intervallerne mellem doseringerne. Denne opfølgning skal ske hver 2. uge for avelumab/axitinib, hver 4. uge for nivolumab eller nivolumab/ipilimumab samt hver 6. uge for pembrolizumab/axitinib. Antallet af kontrolscanninger vil være det samme for checkpoint

immunterapibehandlingerne med en scanning ved baseline og scanninger hver 12. uge i det efterfølgende behandlingsforløb. Antal patienter, der stopper med behandling pga. progression, skønnes at være 20 % inden for de første 3 mdr.

#### *TKI/VEGF/mTOR hæmmere*

Antallet af kontrolscanninger vil være det samme for alle TKI/VEGF/mTOR-hæmmere med en scanning ved baseline hver 12. uge i det efterfølgende behandlingsforløb. Antal patienter, der stopper med behandling pga. progression skønnes at være 20 % inden for de første 3 mdr.

#### *Udvidet sammenligningsgrundlag*

Lægemiddelrekommandationen vil være baseret på det udvidede sammenligningsgrundlag. I det udvidede sammenligningsgrundlag værdisættes det ressourceforbrug for de ligestillede lægemidler, der er knyttet til de behandlingsforløb, som er beskrevet i tabel 10 og 11, afsnit 4.3.

I det udvidede sammenligningsgrundlag vil Amgros udarbejde en omkostningsanalyse, hvor forskelle i ressourceforbruget kortlægges, fordelt på den tid lægen, sygeplejersken, sekretæren, patienten og evt. sygehusapoteket anvender, samt på de undersøgelser og analyser der gennemføres i forbindelse med opstart af behandlingen (herunder røntgen, visse typer af blodprøver og andre diagnostiske tests), og de transportomkostninger patienten har.

Det udvidede sammenligningsgrundlag vil blive publiceret efter godkendelse af Medicinrådet.



## 9 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft Side 1 af 68. 2017;1–68.
2. 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 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).
3. DaRenCa. Årsrapport 2016. 2017.
4. Darenca. Kliniske Retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer gruppe (DaRenCa). 2019;1(april):0–32.
5. Pichler R, Comp E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, et al. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features : Finally New Therapeutic Hope ? 2019;
6. 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 [internet]. 2014 [citeret 7. februar 2018];50(3):553–62.
7. Updated European Association of Urology Guidelines: recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol [internet]. 2018;73(3):311-315.
8. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(5):706–20.
9. MOTZER RJ, RUSSO P. SYSTEMIC THERAPY FOR RENAL CELL CARCINOMA. J Urol [internet]. 2000;22(February):408.
10. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. Urol Clin North Am. 1993;20(2):303–21.
11. 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. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794–9.
12. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2014;120(1):52–60.
13. 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 [internet]. 2013;11(4):385–9.
14. 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. 1993;85(5):365–76.
15. 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.
16. 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(1):139–44.
17. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). Bd. 2009. 2010.
  18. 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* [internet]. 2009;45(2):228–47.
  19. Salanti G, Giovane C Del, Chaimani A, Caldwell DM, Higgins JPT. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(7).
  20. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* [internet]. 2014;349(September):1–10.
  21. Guyatt G, Oxman AD, Akl E a, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* [internet]. 2011 [citeret 16. Juli 2012];64(4):383–94.
  22. European Medicines Agency E. Keytruda Epar Product Information. Amsterdam; 2019.
  23. I RB, R PE, Viktor S, Rustem G, Robert H, Dmitry N, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. Bastos D, SJ de A, Marinho G, AM M, Schutz F, LE Z, et al., red. [Comment *N Engl J Med* 2019 Mar 21;380(12):1176-1178; PMID 30779526 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779526>]] [internet]. 2019;380(12):1116–27.
  24. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):1–9.
  25. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke- småcellet lungekræft.
  26. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft. :0–76.
  27. European Medicines Agency E. Yervoy Epar Product information. Amsterdam; 2019.
  28. Long G V., Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(11):2208–13.
  29. Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol*. 2017;28(8):2002–8.
  30. Agrawal S, Feng Y, Roy A, Kollia G, Lestini B. Nivolumab dose selection: Challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer* [internet]. 2016;4(1):1–11.
  31. Liu GF, Li XF, Yu SN, Miao YY, Zhang SH. Efficacy and adverse events of five targeted agents in the treatment of advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis of nine eligible randomized controlled trials involving 5,059 patients. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3445–57.
  32. 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. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;1–16. Tilgængelig fra:

33. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(13):1430–7.
34. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: Results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3763–9.
35. J MR, E HT, Piotr T, Dror MM, M BR, Olivier R, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. [Comment *Nat Clin Pr Urol* 2007 Sep;4(9)470-1; PMID 17622236 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622236>]][Comment *N Engl J Med* 2007 Sep 6;357(10)1050; author reply 1050-1; PMID 17804854 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804854>]][Co [internet]. 2007;356(2):115–24.
36. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061–8.
37. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311–23.
38. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. 2013;32(14).
39. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791–9.
40. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2013;369(8):722–31.
41. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* [internet]. 2014;370(18):1769–70.
42. J MR, Konstantin P, John H, Brian R, Laurence A, T CM, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. [Comment *N Engl J Med* 2019 Mar 21;380(12)1176-1178; PMID 30779526 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779526>]] [internet]. 2019;380(12):1103–15.
43. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2019;NEJMoa1816714.
44. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(5):837–47.
45. K CT, Susan H, L S Ben, Olwen H, Dror MM, K WM, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. [Comment *J Clin Oncol* 2017 Feb 20;35(6)577-579; PMID 27992269 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27992269>]][Erratum *J Clin Oncol* 2018 Feb 10;36(5)521; PMID 29414281 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29414281>]][Comment *J Clin Oncol* [internet]. 2017;35(6):591–7.

46. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* [internet]. 2018 [citeret 8. maj 2018];94:115–25.
47. J MR, M TN, F MD, Frontera A, Osvaldo, Bohuslav M, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. F SP, JJ Z, DM GB, ME R, MS V, Recondo G, et al., red. [Comment *N Engl J Med* 2018 Apr 5;378(14 )1344-1345; PMID 29562143 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562143]][Comment *N Engl J Med* 2018 Jul 05;379(1)91-2; PMID 29975027 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29975027]][Comment *Eur Urol* [internet]. 2018;378(14):1277–90.
48. David C, Viktor G, Bernard E, J HH, Saby G, Paul N, 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. [Erratum *Lancet Oncol* 2019 Jun;20(6)e293; PMID 31162102 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31162102]] [internet]. 2019;20(2):297–310.
49. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2013;369(8):722–31. Tilgængelig fra:
50. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2017 [citeret 8. maj 2018];35(6):591–7.
51. European Medicines Agency. EMA EPAR Bavencio. 2018;44(July):131.
52. EMA. Keytruda-H-C-3820-II-9942: EPAR - Assessment report - variation [internet]. London; 2018. Tilgængelig fra:
53. European Medicines Agency E. Assessment Report Sutent. 2011;44(January):1–6.
54. European Medicines Agency E. Votrient, INN-pazopanib - WC500131044.pdf. 2012;44(May). Tilgængelig fra:
55. European Medicines Agency EMA. Fotivda : EPAR - Public assessment report [internet]. EMA. 2017. Tilgængelig fra:
56. EMA. Cabozantinib EPAR- variation report EMEA/H/C/004163/II/0005 [internet]. 2019.
57. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2007;356(2):125–34.
58. RM B, Eisen T, Szczylik C. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* [internet]. 2007;25 suppl:Abstract 5023.
59. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2009;27(20):3312–8.
60. Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010;27(3):899–906.
61. J MR, Bernard E, Stephane O, E HT, Camillo P, Sergio B, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Davis I, Gurney H, Pittman K, Goldstein D, Mainwaring P, Knox J, et al., red. [Comment *Lancet* 2008 Aug

- 9;372(9637)427-9; PMID 18653227 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653227>][Comment Eur Urol 2009 Jun;55(6)1482-4; PMID 19650239 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650239>][Comment Eur Urol 2009 Jun;55(6 [internet]. 2008;372(9637):449–56.
62. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116(18):4256–65.
  63. Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, et al. Patient-Reported Outcomes in a Phase III Study of Everolimus Versus Placebo in Patients with Metastatic Carcinoma of the Kidney That Has Progressed on Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Oncologist*. 2011;16(5):632–40.
  64. Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, et al. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*. 2012;61(4):826–33.
  65. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England) [internet]*. 2011;378(9807):1931–9.
  66. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *Br J Cancer [internet]*. 2013;108(8):1571–8.
  67. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol [internet]*. 2013;14(6):552–62.
  68. Escudier B, Michaelson MD, Motzer RJ, Hutson TE, Clark JI, Lim HY, et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial. *Br J Cancer [internet]*. 2014;110(12):2821–8. Tilgængelig fra:
  69. Bracarda S, Bamias A, Casper J, Negrier S, Sella A, Staehler M, et al. Is Axitinib Still a Valid Option for mRCC in the Second-Line Setting? Prognostic Factor Analyses From the AXIS Trial. *Clin Genitourin Cancer [internet]*. 2019;17(3):e689–703.
  70. E HT, Bernard E, Emilio E, A BG, Yeong LH, B PK, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. [Comment *Nat Rev Clin Oncol* 2014 Feb;11(2)64; PMID 24343669 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343669>][Comment *J Clin Oncol* 2014 Mar 10;32(8)722-4; PMID 24516015 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24516015>][Comment *Nat Rev Urol [internet]*. 2014;32(8):760–7.
  71. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med [internet]*. 2015;373(19):1803–13.
  72. David C, Viktor G, Paul N, Justin D, Homa D, Fiona T, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. [Comment *Lancet Oncol* 2016 Jul;17 (7)862-863; PMID 27283861 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283861>][Erratum *Lancet Oncol* 2016 Jul;17 (7)e270; PMID 27733293 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733293>] [internet]. 2016;17(7):994–1003.
  73. Escudier B, Sharma P, DF M, George S, HJ H, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in



- Advanced Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol* [internet]. 2017;72(6):962-971. Tilgængelig fra:
74. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(7):917–27.
  75. David C, Bernard E, M TN, Thomas P, Frede D, Katriina P, et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantinib Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* [internet]. 2018;36(8):757–64.
  76. Escudier B, Powles T, Motzer RJ, Olencki T, Frontera OA, Oudard S, et al. Cabozantinib, a new standard of care for patients with advanced renal cell carcinoma and bone metastases? Subgroup analysis of the METEOR trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):765–72.
  77. J MR, Bernard E, Thomas P, Christian S, K CT. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* [internet]. 2018;118(9):1176–8.
  78. Powles T, Motzer RJ, Escudier B, Pal S, Kollmannsberger C, Pikiel J, et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* [internet]. 2018;119(6):663–9.
  79. European Medicines Agency E. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency. Nevaxar assessment report. 2014. 2014;44(April).
  80. EMA. Informe EPAR everolimus - extenso. 2016;44(April):80.
  81. European Medicines Agency E. Assessment report Torisel. EMA EPAR. 2013;44(September 2012):258–68.
  82. European Medicines Agency. European Public Assessment Report - Inlyta (axitinib). 2012;44(May).
  83. EMA. Opdivo (Nivolumab) EPAR Assessment Report. 2015;44(September):1–78.
  84. Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological Subtype is an Independent Predictor of Outcome for Patients With Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2010;183(4):1309–16.
  85. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93–105.
  86. Martínez Chanzá N, Xie W, Asim Bilen M, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman DM, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(4):581–90.
  87. Campbell MT, Bilen MA, Shah AY, Lemke E, Jonasch E, Venkatesan AM, et al. Cabozantinib for the treatment of patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: A retrospective analysis. *Eur J Cancer* [internet]. 2018;104:188–94.
  88. Buti S, Bersanelli M, Maines F, Facchini G, Gelsomino F, Zustovich F, et al. First-Line Pazopanib in Non-clear-cell Renal cArcinoMA: The Italian Retrospective Multicenter PANORAMA Study. *Clin Genitourin Cancer* [internet]. 2017;15(4):e609–14.
  89. Matrana MR, Baiomy A, Campbell M, Alamri S, Shetty A, Teegavarapu P, et al. Outcomes of Patients With Metastatic Non-Clear-Cell Renal Cell Carcinoma Treated With Pazopanib. *Clin Genitourin Cancer* [internet]. 2017;15(2):e205–8.
  90. Twardowski PW, Tangen CM, Wu X, Plets MR, Plimack ER, Agarwal N, et al. Parallel

(Randomized) Phase II Evaluation of Tivantinib (ARQ197) and Tivantinib in Combination with Erlotinib in Papillary Renal Cell Carcinoma: SWOG S1107. *Kidney Cancer*. 2017;1(2):123–32.

91. J AA, Susan H, Tim E, Samuel B, M SW, J JR, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. [Comment *Nat Rev Urol* 2016 Mar;13(3)124; PMID 26832163 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26832163>]][Comment *Lancet Oncol* 2016 Mar;17(3)270-1; PMID 26972852 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972852>]] [internet]. 2016;17(3):378–88.
92. M TN, Eric J, Laurence A, Emre A, S NC, F MS, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. [Comment *Eur Urol* 2016 May;69(5)875-6; PMID 26626618 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626618>]][Comment *Eur Urol* 2017 Jan;71(1)e23-e24; PMID 27344295 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27344295>]] [internet]. 2016;69(5):866–74.
93. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II Randomized Trial Comparing Sequential First-Line Everolimus and Second-Line Sunitinib Versus First-Line Sunitinib and Second-Line Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(25).
94. Knox JJ, Barrios CH, Kim TM, Cosgriff T, Srimuninnimit V, Pittman K, et al. Final overall survival analysis for the phase II RECORD-3 study of first-line everolimus followed by sunitinib versus first-line sunitinib followed by everolimus in metastatic RCC Original article. 2017;(February):1339–45.
95. RH G, TK C, DY H, Albiges L, JJ H, WM L, et al. Recommendations for the Management of Rare Kidney Cancers. *Eur Urol* [internet]. 2017;(no pagina).
96. Poprach A, Rumanova K, Lakomý R, Chloupková R, Stanik M, Pokrivcak T, et al. Tyrosine kinase inhibitors in the first-line treatment for metastatic nonclear cell renal carcinoma: A retrospective analysis of a national database. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2019;37(4):294.e1-294.e8.
97. Vivek Agarwala, Anant Ramaswamy, Amit Joshi, Vijay Maruti Patil, Vanita Noronha, Santosh Menon, B. Palak Papat, Nilesh Sable KP. Treatment outcomes of metastatic nonclear cell renal cell carcinoma: A single institution retrospective analysis. *South Asian J cancer* [internet]. 2018;7(3):171–4.
98. ESMO Congress 2019; Barcelona S 27 SO. KEYNOTE-427 updates confirm pembrolizumab benefit for advanced RCC [internet].
99. Park I, Lee SH, Lee JL. A Multicenter Phase II Trial of Axitinib in Patients With Recurrent or Metastatic Non-clear-cell Renal Cell Carcinoma Who Had Failed Prior Treatment With Temsirolimus. *Clin Genitourin Cancer* [internet]. 2018;16(5):e997–1002.
100. Chahoud J, Msaouel P, Campbell MT, Bathala T, Xiao L, Gao J, et al. Nivolumab for the Treatment of Patients with Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (nccRCC): A Single-Institutional Experience and Literature Meta-Analysis. *Oncologist*. 2019;theoncologist.2019-0372.



## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Frede Donskov Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Anne Kirstine Hundahl Møller Overlæge	Region Hovedstaden
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
Jakob Nørgaard Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jønsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet</b>	<b>Udpeget af</b>
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden
Casper Kierulf Lassen Læge, ph.d., hoveduddannelsesstilling i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Hjalte Holm Andersen (projekt- og metodeansvarlig) fra den 17. april 2020 Anne Sofie Gram (projekt- og metodeansvarlig) indtil den 17. april 2020 Tina Klitmøller Agander (projektdeltager) indtil den 1. marts 2020 Pernille Kofoed Arrevad (projektdeltager) Jan Odgaard (biostatistik)er) Nicholas Fitzhugh (biostatistik)er) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

## Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	10. september 2020	Rettelse af fejl vedr. dosis af avelumab i det kliniske sammenligningsgrundlag.
1.2	7. oktober 2020	Præciseringen af sammenligningsdosis for axitinib i det kliniske sammenligningsgrundlags. Rettelse af krydshenvisninger til afsnit 6.7 og 6.8 samt til visse tabeller.

## 11 Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

### Primærlitteratur, søgestreng

Søgningerne er kørt 29. juni 2019, og opdateret 11. september 2019.

Database: Embase <1974 to 2019 June 28>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to June 27, 2019> (multifile search)

Set	Search terms	Results
1	exp Carcinoma, Renal Cell/	(38790)
2	exp kidney carcinoma/	(66389)
3	((renal cell* or kidney) adj3 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	(117213)
4	(collecting duct adj5 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	(1001)
5	grawitz tumo*r or hypernephroma* or hypernephroid carcinoma*).ti,ab.	(2664)
6	or/1-5	(144791)
7	Nivolumab/	(13384)
8	(nivolumab or Opdivo* or BMS 936558 or BMS936558 or MDX1106 or MDX 1106 or ONO4538 or ONO-4538).ti,ab.	(9828)
9	pembrolizumab.nm.	(1006)
10	pembrolizumab/	(9807)
11	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or MK 3475 or MK3475).ti,ab.	(7350)
12	Axitinib/	(4714)
13	(axitinib or Inlyta* or "AG 013736" or AG013736 or AG 13736 or AG13736).ti,ab.	(2395)
14	pazopanib.nm.	(758)
15	pazopanib/	(7011)
16	(pazopanib or Votrient* or GW 780604 or GW 780604 or GW 786034B or GW786034B).ti,ab.	(4405)
17	Sunitinib/	(24443)
18	(sunitinib or Sutent* or PHA 2909040* or PHA2909040* or "SU 010398" or SU010398 or SU10398 or su10398 or "SU 011248" or SU011248 or SU 11248 or SU11248 or SUO 11248 or SUO11248).ti,ab.	(15411)
19	19 Sorafenib/	(30960)
20	20 (sorafenib or Nexavar* or BAY 43 9006 or BAY43 9006 or BAY439006).ti,ab.	(21321)
21	21 tivozanib.nm.	(49)

22	22	tivozanib/	(502)
23	23	(tivozanib or Fotivda* or AV 951 or AV951 or KRN 951 or KRN951).ti,ab.	(301)
24	24	cabozantinib.nm.	(285)
25	25	cabozantinib/	(2809)
26	26	(cabozantinib or Cabometyx* or Cometriq* or BMS 907351 or BMS907351 or "XL 184" or XL184).ti,ab.	(1925)
27	27	Everolimus/	(29383)
28	28	(everolimus or Afinitor* or Certican* or Zortress* or Votubia* or "RAD 001" or RAD001).ti,ab.	(20423)
29	29	or/7-28	(103057)
30	30	6 and 29	(18546)
31	31	exp animals/ not humans/	(17621428)
32	32	exp animal/ not human/	(9201005)
33	33	(Comment or Editorial or News).pt.	(1931371)
34	34	(Abstract Report or Conference Abstract or Letter or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.	(8586408)
35	35	case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/	(4510340)
36	36	or/31-35	(26228386)
37	37	30 not 36	(5580)
38	38	limit 37 to (english or danish or swedish or norwegian)	(5175)
39	39	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.	(2578711)
40	40	crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	(3842719)
41	41	39 or 40	(4146650)
42	42	38 and 41	(1218)
43	43	review.pt.	(4986374)
44	44	42 not 43	(718)
45	45	remove duplicates from 44	(632)

**Database: CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform**

Set	Search terms	Results
1	("renal cell" or kidney) near/1 carcinoma):kw	1793
2	((("renal cell*" or kidney) near/2 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab	2630
3	("collecting duct" near/4 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab	15
4	("grawitz tumo*r" or hypernephroma* or "hypernephroid carcinoma*"):ti,ab	6
5	{or #1-#4}	2950
6	(nivolumab or Opdivo* or "BMS 936558" or BMS936558 or MDX1106 or "MDX 1106" or ONO4538 or "ONO 4538"):ti,ab,kw	1274
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or "MK 3475" or MK3475):ti,ab,kw	1016
8	(axitinib or Inlyta* or "AG 013736" or AG013736 or "AG 13736" or AG13736):ti,ab,kw	263
9	(pazopanib or Votrient* or "GW 780604" or "GW 780604" or "GW 786034B" or GW786034B):ti,ab,kw	500
10	(sunitinib or Sutent* or "PHA 2909040*" or PHA2909040* or "SU 010398" or SU010398 or SU10398 or su10398 or "SU 011248" or SU011248 or "SU 11248" or SU11248 or "SUO 11248" or SUO11248):ti,ab,kw	1068
11	(sorafenib or Nexavar* or "BAY 43 9006" or "BAY43 9006" or BAY439006):ti,ab,kw	1634
12	(tivozanib or Fotivda* or "AV 951" or AV951 or "KRN 951" or KRN951):ti,ab,kw	62
13	(cabozantinib or Cabometyx* or Cometriq* or "BMS 907351" or BMS907351 or "XL 184" or XL184):ti,ab,kw	251
14	(everolimus or Afinitor* or Certican* or Zortress* or Votubia* or "RAD 001" or RAD001):ti,ab,kw	3681
15	{or #6-#14}	8427
16	#5 and #15	1267
17	("conference abstract" or review):pt	175185
18	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	256664
19	nct*:au	139230
20	#17 or #18 or #19	431913
21	#16 not #20 in Trials	469

Opdatering, 11. september 2019

Databases: Embase <1974 to 2019 September 10>, Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to September 10, 2019> (multifile)

Set	Search terms	Results
1	1 exp Carcinoma, Renal Cell/	(40150)
2	2 exp kidney carcinoma/	(67497)
3	3 ((renal cell* or kidney) adj3 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab	(119135)
4	4 (collecting duct adj5 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)).ti,ab.	(1006)
5	5 (grawitz tumo*r or hypernephroma* or hypernephroid carcinoma*).ti,ab.	(2665)
6	6 or/1-5	(147069)
7	7 Nivolumab/	(14668)
8	8 (nivolumab or Opdivo* or BMS 936558 or BMS936558 or MDX1106 or MDX 1106 or ONO4538 or ONO-4538).ti,ab.	(10806)
9	9 pembrolizumab.nm.	(1125)
10	10 pembrolizumab/	(10843)
11	11 (pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or MK 3475 or MK3475).ti,ab.	(8204)
12	12 Axitinib/	(4843)
13	13 (axitinib or Inlyta* or "AG 013736" or AG013736 or AG 13736 or AG13736).ti,ab.	(2473)
14	14 pazopanib.nm.	(783)
15	15 pazopanib/	(7174)
16	16 (pazopanib or Votrient* or GW 780604 or GW 780604 or GW 786034B or GW786034B).ti,ab.	(4515)
17	17 Sunitinib/	(24844)
18	18 (sunitinib or Sutent* or PHA 2909040* or PHA2909040* or "SU 010398" or SU010398 or SU10398 or su10398 or "SU 011248" or SU011248 or SU 11248 or SU11248 or SUO 11248 or SUO11248).ti,ab.	(15684)
19	19 Sorafenib/	(31619)
20	20 (sorafenib or Nexavar* or BAY 43 9006 or BAY43 9006 or BAY439006).ti,ab.	(21856)
21	21 tivozanib.nm.	(49)
22	22 tivozanib/	(511)

23	23 (tivozanib or Fotivda* or AV 951 or AV951 or KRN 951 or KRN951).ti,ab.	(309)
24	24 cabozantinib.nm.	(296)
25	25 cabozantinib/	(2952)
26	26 (cabozantinib or Cabometyx* or Cometriq* or BMS 907351 or BMS907351 or "XL 184" or XL184).ti,ab.	(2029)
27	27 Everolimus/	(29929)
28	28 (everolimus or Afinitor* or Certican* or Zortress* or Votubia* or "RAD 001" or RAD001).ti,ab.	(20823)
29	29 or/7-28	(106841)
30	30 6 and 29	(19031)
31	31 exp animals/ not humans/	(17990912)
32	32 exp animal/ not human/	(9279441)
33	33 (Comment or Editorial or News).pt.	(1962718)
34	34 (Abstract Report or Conference Abstract or Letter or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey).pt. or conference abstract.st.	(8749033)
35	35 case report.ti. or Case Reports.pt. or case report/ or case study/	(4559469)
36	36 or/31-35	(26654143)
37	37 30 not 36	(5697)
38	38 limit 37 to (english or danish or swedish or norwegian)	(5285)
39	39 (randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.ab. or trial.ti.	(2620974)
40	40 crossover procedure/ or double blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single blind procedure/ or (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,kw.	(3906904)
41	41 39 or 40	(4213692)
42	42 38 and 41	(1246)
43	43 review.pt.	(5046507)
44	44 42 not 43	(739)
45	45 remove duplicates from 44	(650)
46	46 ("20190628" or "20190629" or "20190630" or 201907* or 201908* or 201909*).dt,dc	(784745)

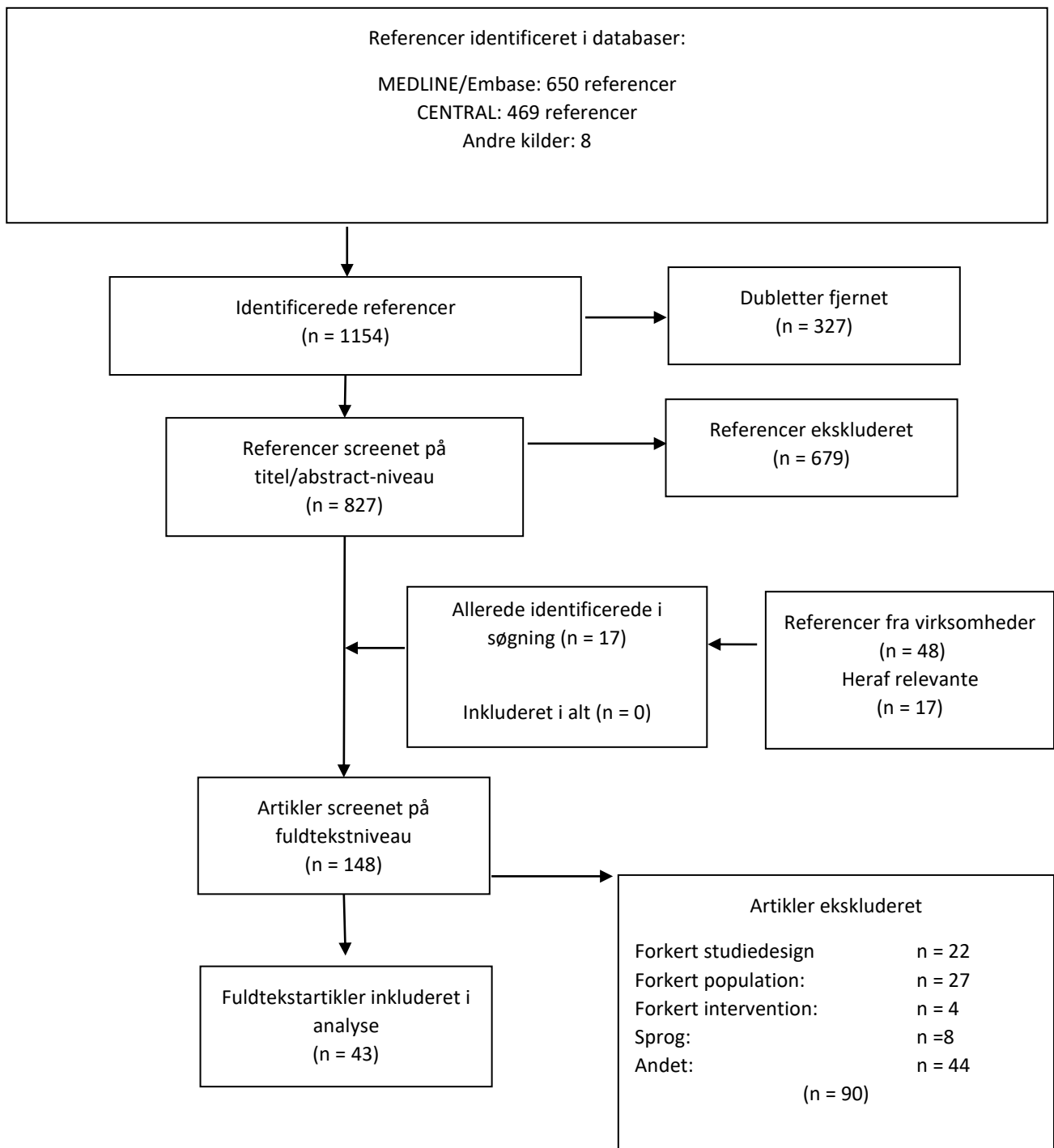


47	47 45 and 46	(18)
----	--------------	------

**Database: CENTRAL, via Cochrane Library, Wiley platform**

Set	Search terms	Results
1	((("renal cell" or kidney) near/1 carcinoma):kw	1819
2	((("renal cell*" or kidney) near/2 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab	2669
3	("collecting duct" near/4 (carcinoma* or cancer* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma*)):ti,ab	15
4	("grawitz tumo*r" or hypernephroma* or "hypernephroid carcinoma*"):ti,ab	6
5	{or #1-#4}	2994
6	(nivolumab or Opdivo* or "BMS 936558" or BMS936558 or MDX1106 or "MDX 1106" or ONO4538 or "ONO 4538"):ti,ab,kw	1344
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or Keytruda* or "MK 3475" or MK3475):ti,ab,kw	1076
8	(axitinib or Inlyta* or "AG 013736" or AG013736 or "AG 13736" or AG13736):ti,ab,kw	269
9	(pazopanib or Votrient* or "GW 780604" or "GW 780604" or "GW 786034B" or GW786034B):ti,ab,kw	508
10	(sunitinib or Sutent* or "PHA 2909040*" or PHA2909040* or "SU 010398" or SU010398 or SU10398 or su10398 or "SU 011248" or SU011248 or "SU 11248" or SU11248 or "SUO 11248" or SUO11248):ti,ab,kw	1087
11	(sorafenib or Nexavar* or "BAY 43 9006" or "BAY43 9006" or BAY439006):ti,ab,kw	1669
12	(tivozanib or Fotivda* or "AV 951" or AV951 or "KRN 951" or KRN951):ti,ab,kw	62
13	(cabozantinib or Cabometyx* or Cometriq* or "BMS 907351" or BMS907351 or "XL 184" or XL184):ti,ab,kw	259
14	(everolimus or Afinitor* or Certican* or Zortress* or Votubia* or "RAD 001" or RAD001):ti,ab,kw	3737
15	{or #6-#14}	8659
16	#5 and #15	1295
17	("conference abstract" or review):pt	179214
18	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	264523
19	nct*:au	142310
20	#17 or #18 or #19	443812
21	#16 not #20 with Cochrane Library publication date Between Jun 2019 and Sep 2019, in Trials	23

## 12 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



### 13 Bilag 3: Studiekarakteristika

Der er ikke søgt systematisk efter litteratur til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 og 2. De vurderede data fremgår i gennemgangen af spørgsmålene.

**Tabel 1: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang – klinisk spørgsmål 3 (1. linjebehandling af patienter med mRCC i IMDC- god prognosegruppe).**

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Follow-up tider	Setting	Effekt mål
<b>Studienavn:</b> A6181034  NCT-kode: <a href="#">NCT00098657</a> .og <a href="#">NCT00083889</a> . Forfatter og årstal: Cella et al 2008 Motzer 2007	Sunitinib (n=375) IFN- $\alpha$ (n=375)	Samlet population: n=750	Fase 3 RCT	2007	11 cykler á 28 dage.	101 centre (USA, Canada, Australien, Rusland, Brasilien, Frankrig, Tyskland, Italien, Polen, Spanien, England)	Livskvalitet målt med FACT-G, FKSI-DSR, FKSI-15 og EQ-5D.
<b>Studienavn:</b> VEG105192  NCT-kode: NCT00334282  <b>Forfatter og årstal:</b> Sternberg 2010 Cella 2012 Sternberg 2013	Pazopanib (n=290) Placebo (n=145)	Samlet population, n=435  Tidligere cytokin behandlede: n=202 Behandlings naive: n=233, Pazopanib, n=155; placebo, n=78)	Dobbeltblindet placebo-kontrolleret Fase 3 RCT	2006	Data cut-off: Marts 2010 Opfølgning: 24 måneder	80 centre (Europa, Asien, Sydamerika, Nord Afrika, Australien og New Zealand)	PFS, Proportion PFS, OS, responsrate, Adverse events, Livskvalitet målt med EORTC QLQ 30 og EQ5D

<b>Studienavn:</b> Tivo-1 <b>NCT-kode:</b> NCT01076010  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2013	Tivozanib (n=260) Sorafenib (n=257)	Samlet population, n=517	Open-label fase 3 studie	2010	Data cut-off: December 2011	76 centre (Bulgarien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Ungarn, Italien, Polen, Rusland, Serbien, Ukraine, England USA).	PFS, OS, ORR, Adverse events, HRQOL
<b>Studienavn:</b> <b>Comparz</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT01147822  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2013 Motzer 2014	Pazopanib: n=557 Sunitinib: n=553	Samlet population, n=1110	Open-label fase 3 RCT, non-inferiør studie	2008	Data cut-off: September 2013 (24 måneder)	Centre I 14 lande (Nord Amerika, Europa, Australien, Asien).	PFS, ORR, OS. Bivirkninger, livskvalitet målt med FACIT-F, CTSQ, SQLQ, FKSI-19.
<b>Studienavn:</b> <b>PISCES</b>  <b>NCT-kode:</b> ??  <b>Forfatter og årstal:</b>  Escudier 2014	Pazopanib, n=86  Sunitinib, n=82	Samlet population, n=168	Dobbeltblindet cross-over fase 3b studie (pazopanib-sunitinib eller sunitinib-pazopanib)	??	??	??	AE, Livskvalitet målt ved FACT-F og SQLQ, patientpræferencer.
<b>Studienavn:</b> <b>SWITCH</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT00732914  <b>Forfatter og årstal:</b>  Eichelberg 2015	Sorafenib, n=182  Sunitinib, n=183	Samlet population, n=365	Open-label fase 3 RCT  (Sorafenib-sunitinib eller sunitinib-pazopanib)	2009	Januar 2014	72 centre (Tyskland, Østrig og Holland)	PFS, OS, AE

<b>Studienavn:</b> <b>JAVELIN Renal 101</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02684006  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Motzer 2019</b>	Avelumab+Axitinib, n=442 Sunitinib: n=444	Samlet population, n= 886	Open-label fase 3 RCT	2016	Januar 2019	Australien, Østrig, Belgien, Canada, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexico, Holland, New Zealand, Rumænien, Rusland, Spanien, Sverige, England, USA	PFS, ORR, AE, OS
<b>Studienavn:</b> <b>KEYNOTE-426</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02853331.  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Rini 2019</b>	Pembrolizumab+axitinib, n=432  Sunitinib, n=429	Samlet population, n=861	Open-label fase 3 RCT	2016	Oktober 2018	Brasilien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Irland, Japan, Korea, Polen, Rusland, Spanien, Taiwan, Ukraine, England, USA	PFS, OS, ORR, AE

**Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang – klinisk spørgsmål 4 (1. linjebehandling af patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe).**

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Follow-up tider	Setting	Effekt mål
<b>Studienavn:</b> A6181034  <b>NCT-kode:</b> <a href="#">NCT00098657</a> .og <a href="#">NCT00083889</a> . <b>Forfatter og årstal:</b> Cella et al 2008 Motzer 2007	Sunitinib (n=375) IFN- $\alpha$ (n=375)	Samlet population: n=750	Fase 3 RCT	2007	11 cykler á 28 dage.	101 centre (USA, Canada, Australien, Rusland, Brasilien, Frankrig, Tyskland, Italien, Polen, Spanien, England)	Livskvalitet målt med FACT-G, FKSI-DSR, FKSI-15 og EQ-5D.

<b>Studienavn:</b> VEG105192  <b>NCT-kode:</b> NCT00334282  <b>Forfatter og årstal:</b> Sternberg 2010 Cella 2012 Sternberg 2013	Pazopanib (n=290) Placebo (n=145)	Samlet population, n=435  Tidligere cytokin behandlede: n=202 Behandlings naive: n=233, Pazopanib, n=155; placebo, n=78)	Dobbelblindet placebo-kontrolleret Fase 3 RCT	2006	Data cut-off: Marts 2010 Opfølgning: 24 måneder	80 centre (Europa, Asien, Sydamerika, Nord Afrika, Australien og New Zealand)	PFS, Proportion PFS, OS, responsrate, Adverse events, Livskvalitet målt med EORTC QLQ 30 og EQ5D
<b>Studienavn:</b> Tivo-1 <b>NCT-kode:</b> NCT01076010  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2013	Tivozanib (n=260) Sorafenib (n=257)	Samlet population, n=517	Open-label fase 3 studie	2010	Data cut-off: December 2011	76 centre (Bulgarien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Ungarn, Italien, Polen, Rusland, Serbien, Ukraine, England USA).	PFS, OS, ORR, Adverse events, HRQOL
<b>Studienavn:</b> <b>Comparz</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT01147822  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2013 Motzer 2014	Pazopanib: n=557 Sunitinib: n=553	Samlet population, n=1110	Open-label fase 3 RCT, non-inferiør studie	2008	Data cut-off: September 2013 (24 måneder)	Centre I 14 lande (Nord Amerika, Europa, Australien, Asien).	PFS, ORR, OS. Bivirkninger, livskvalitet målt med FACIT-F, CTSQ, SQLQ, FCSI-19.

<b>Studienavn:</b> <b>PISCES</b>  <b>NCT-kode:</b> ??  <b>Forfatter og årstal:</b>  Escudier 2014	Pazopanib, n=86  Sunitinib, n=82	Samlet population, n=168	Dobbelblindet cross-over fase 3b studie (pazopanib-sunitinib eller sunitinib-pazopanib)	??	??	??	AE, Livskvalitet målt ved FACT-F og SQLQ, patientpræferencer.
<b>Studienavn:</b> <b>SWITCH</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT00732914  <b>Forfatter og årstal:</b>  Eichelberg 2015	Sorafenib, n=182  Sunitinib, n=183	Samlet population, n=365	Open-label fase 3 RCT  (Sorafenib-sunitinib eller sunitinib-pazopanib)	2009	Januar 2014	72 centre (Tyskland, Østrig og Holland)	PFS, OS, AE
<b>Studienavn:</b> <b>CABOSUN</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT01835158  <b>Forfatter og årstal:</b>  Choueiri 2017 Choueiri 2018	Cabozantinib, n=79  Sunitinib, n=78	Samlet population, n=157	Face 2 RCT	2013	April 2016 (12 og 24 måneders opfølgning)	USA	PFS, OS, ORR, AE



<b>Studienavn:</b> <b>Checkmate-214</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02231749  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2018 Cella 2019 Motzer 2019	Nivolumab+ipilimumab, n=550 (425 i intermediær og dårlig prognosegruppe) Sunitinib, n=546 (422 i intermediær og dårlig prognosegruppe)	Samlet population, n=1096 (n=847 i intermediær og dårlig prognosegruppe)	Open-label fase 3 RCT	2014	August 2017, Median follow-up 25,2 måned. Extended follow-up: 32,4 måneder.	USA, Argentina, Australien Østrig, Belgien, Brasilien, Canada, Chile Colombia, Tjekkiet, Finland, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Irland, Israel, Italien, Japan, Mexico, Holland Polen, Spanien, Sverige, Taiwan, Tyrkiet, England.	PFS, OS, ORR, AE og livskvalitet målt med FKSI-19, FACT-G og EQ5D.
<b>Studienavn:</b> <b>JAVELIN Renal 101</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02684006  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Motzer 2019</b>	Avelumab+Axitinib, n=442 Sunitinib: n=444	Samlet population, n= 886	Open-label fase 3 RCT	2016	Januar 2019	Australien, Østrig, Belgien, Canada, Danmark, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Israel, Italien, Japan, Korea, Mexico, Holland, New Zealand, Rumænien, Rusland, Spanien, Sverige, England, USA	PFS, ORR, AE, OS
<b>Studienavn:</b> <b>KEYNOTE-426</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02853331.  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Rini 2019</b>	Pembrolizumab+axitinib, n=432  Sunitinib, n=429	Samlet population, n=861	Open-label fase 3 RCT	2016	Oktober 2018	Brasilien, Canada, Tjekkiet, Frankrig, Tyskland, Ungarn, Irland, Japan, Korea, Polen, Rusland, Spanien, Taiwan, Ukraine, England, USA	PFS, OS, ORR, AE

**Tabel 2: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang – klinisk spørgsmål 5 (2. linjebehandling af patienter med mRCC)**

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Follow-up tider	Setting	Effekt mål
<b>Studienavn:</b> <b>TARGET</b> NCT-kode: NCT00073307 Forfatter og årstal: Escudier et al, 2007 Bukowski et al, 2007 Escudier et al, 2009 Negrier et al, 2010	Sorafenib (Nexavar, BAY43-9006) Placebo	Alle patienter: 903 Sorafenib:451 Placebo: 452	Fase 3 Dobbelt-blindet RCT	November 2003	September 2006 (Final data collection date for primary outcome measure) December 2011 (Results first posted) Februar 2014 (Last update posted)	Argentina, Australia, Belgium, Brazil, Canada, Chile, France, Germany, Hungary, Israel, Italy, Netherlands, Poland, Russian Federation, South Africa, Spain, Ukraine, United Kingdom, United States	OS, PFS, ORR, Livskvalitet (FKSI-10, FACT-G), AE
<b>Studienavn:</b> <b>RECORD-1</b> NCT-kode: NCT00410124 <b>Forfatter og årstal:</b> Motzer et al, 2008 Motzer et al, 2010 Beaumont et al, 2011 Porta et al, 2012	Everolimus (RAD001) Placebo	Alle patienter: 416 Everolimus: 272 Placebo: 138	Fase 3 Dobbelt-blindet RCT	November 2006	Actual Primary Completion Date : February 2008 Actual Study Completion Date : October 2011	Australia, Canada, France, Germany, Italy, Japan, Netherlands, Poland, Spain, United States	OS, ORR, DOR, livskvalitet (EORTC QLQ-30, FKSI-DRS, AE)
<b>Studienavn:</b> <b>AXIS</b> NCT-kode: NCT00678392 <b>Forfatter og årstal:</b> Rini et al, 2011 Cella et al, 2013 Motzer et al, 2013 Escudier et al, 2014 Bracarda et al, 2019	Axitinib sorafenib	Alle patienter: 723 Axitinib: 361 Sorafenib: 362	Fase 3 Open-label RCT	September 2008	Actual Primary Completion Date : August 31, 2010 Actual Study Completion Date : February 25, 2016	USA, Austria, Brazil, Canada, China, France, Germany, Greece, India, Ireland, Italy, Japan, Korea, Poland, Russia, Singapore, Spain, Sweden, Taiwan, UK,	PFS, OS, ORR, DOR, AE, Livskvalitet (FKSI-15, FKSI-DRS, EQ-5D)

<b>Studienavn:</b> <b>INTORSECT</b> <b>NCT-kode:</b> <b>NCT00474786</b> <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Hutson et al, 2013</b>	Sorafenib temsirolimus	Alle patienter: 512 Sorafenib: 253 Temsirolimus: 259	Fase III openlabel RCT	September 2007	Actual Primary Completion Date : January 2012 Actual Study Completion Date : January 2013	USA, Argentina, Australia, Austria, Canada, Chile, China, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Korea, Netherlands, Singapore, Spain, Sweden, Switzerland, UK,	PFS, ORR, OS, DOR, AE
<b>Studienavn:</b> <b>CheckMate 025</b> <b>NCT-kode:</b> <b>NCT01668784</b> <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Motzer et al, 2015</b> <b>Cella et al, 2016</b> <b>Escudier et al, 2017</b>	Nivolumab Everolimus	Alle patienter: 821 Nivolumab: 410 Everolimus: 411	Fase III open- label RCT	August 2012	Results First Posted : April 29, 2016 Last Update Posted : August 9, 2019	Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Czechia, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Ireland, Israel, Italy, Japan, Norway, Poland, Romania, Russian Federation, Spain, Sweden, United Kingdom, United States	OS, ORR, DOR, PFS, AE, livskvalitet (
<b>Studienavn:</b> <b>METEOR</b> <b>NCT-kode:</b> <b>NCT01865747</b> <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Choueiri et al, 2016</b> <b>Cella et al, 2018</b> <b>Escudier et al, 2018</b> <b>Motzer et al, 2018</b> Powles et al, 2018	Cabozantinib everolimus	Alle patienter: 658 Cabo:330 Evero:328	Fase III open- label RCT	May 2013	Results First Posted : July 18, 2017 Last Update Posted : May 22, 2018	USA, Argentina, Australia, Austria, Belgium, Canada, Chile, Czechia, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Korea, Netherlands, Poland, Portugal, Russia, Slovakia, Spain, Sweden, Taiwan, Turkey, UK	PFS, OS, ORR, livskvalitet (FKSI- 19, EQ-5D-5L, FKSI-DRS)

**Table 3: Studiekarakteristika af studier inkluderet i den systematiske gennemgang – klinisk spørgsmål 6 (Patienter med non clearcell mRCC)**

Studie	Interventioner	Antal randomiserede patienter	Design	Opstart, årstal	Follow-up tider	Setting	Effektmål
<b>Studienavn:</b> ASPEN <b>NCT-kode:</b> NCT01108445 <b>Forfatter og årstal:</b> Armstrong et al, 2016	Everolimus sunitinib	Alle patienter: 108 sunitinib (n=51) everolimus (n=57)	Fase II RCT open label	september 2010	Actual Primary Completion Date : February 2015 Actual Study Completion Date : April 2015	USA, Canada, UK,	PFS, ORR, SD, OS, DOR, AE, livskvalitet (FACT-KSI)
<b>RECORD3</b> <b>NCT00903175</b> <b>Forfatter og årstal:</b> Motzer et al, 2014 Knox et al, 2017 Giles et al, 2017	Everolimus Sunitinib	Alle: 66	Fase II RCT open label	October 2009	Actual Primary Completion Date : May 2015 Actual Study Completion Date : May 2015	USA, Argentina, Australia, Brasilia, Canada, Denmark, France, Germany, Hong Kong, Italy, Korea, Mexico, Netherlands, Peru, Spain, Taiwan, Thailand, Turkey, UK	
<b>Studienavn:</b> INTORSECT <b>NCT-kode:</b> NCT00474786 <b>Forfatter og årstal:</b> Hutson et al, 2013	Sorafenib temsirolimus	Alle patienter: 512 Sorafenib: 253 Temsirrolimus: 259 Non-clear-cell/tem: 45 (17) Non-clear-cell/sor: 45 (18)	Fase III open label RCT	September 2007	Actual Primary Completion Date : January 2012 Actual Study Completion Date : January 2013	USA, Argentina, Australia, Austria, Canada, Chile, China, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Italy, Korea, Netherlands, Singapore, Spain, Sweden, Switzerland, UK,	PFS, ORR, OS, DOR, AE

<b>Studienavn:</b> <b>Retrospektivt studie</b> <b>NCT-kode:</b>  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Matrana et al, 2016</b>	pazopanib	Alle patienter: 29	Retrospektivt studie	November 2009 - November 2012		The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.	PFS, OS, ORR, AE
<b>Studienavn:</b> <b>NCT-kode:</b>  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Molina et al, 2012</b>	sunitinib	Alle patienter: 23	Singelarm studie	March 2007 to October 2009		Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	AE, ORR,
<b>Studienavn:</b> <b>ECOG-ACRIN E2805 Trial</b>  <b>NCT-kode:</b> <b>NCT 00326898</b>  <b>Forfatter/årstal:</b> <b>Narayan et al, 2018</b>	Sorafenib Tosylate Sunitinib Malate	Alle patienter: 1943 Non-clearcelle: 403	Fase III dobbeltblindet RCT	April 24, 2006	Actual Primary Completion Date : December 29, 2010 Actual Study Completion Date : August 27, 2015	987 Study Locations	DFS, OS, FACIT, PROMIS,
<b>Studienavn:</b> <b>ESPN</b> <b>NCT-kode:</b> <b>NCT01185366</b> <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Tannir et al, 2016</b>	Everolimus sunitinib	Alle patienter: 108	RCT openlabel fase II	August 2010	Estimated Primary Completion Date : August 2019 Estimated Study Completion Date : August 2019	USA	PFS

## 14 Bilag 4: Baselinekarakteristika

**Table 1: Baseline characteristics of patients in studies included in the systematic review – clinical question 3 (1. line good group)**

Studie	Lægemidler	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	IMDC, prognosegruppe:  God  Intermediær  Dårlig  Ukendt n (%)	Knoglemetastaser, n(%)	Tidligere nefrektomi, n(%)	Tidligere strålebehandlet, n(%)	Karnofsky performance status, n(%)  70 eller 80  90 eller 100
<b>Studienavn:</b> A6181034  NCT-kode: <a href="#">NCT00098657</a> .og <a href="#">NCT00083889</a> . Forfatter og årstal: Cella et al 2008 Motzer 2007	Sunitinib (n=375)	Median: 62	267 (71,2%)	MSKCC prognosegruppe: God: 143 (38%) Intermediær: 209 (56%) Dårlig: 23 (6%)	112 (30%)	340 (91%)	53 (14%)	ECOG PS: 0: 231 (61,6%) 1: 144 (38,4%) 2: 0 (0%)
	IFN-α (n=375)	Median: 59	269 (71,7%)	MSKCC prognosegruppe: God: 121 (34%) Intermediær: 212 (59%) Dårlig: 25 (7%)	112 (30%)	335 (89%)	54 (14%)	ECOG PS: 0: 229 (61,1%) 1:142 (37,9%) 2: 4 (1,1%)
<b>Studienavn:</b> VEG105192  NCT-kode: NCT00334282  Forfatter og årstal: Sternberg 2010 Cella 2012 Sternberg 2013	Pazopanib (n=290) (N=155 behandlingsnaive )	59 (28-85)	198 (68%)	MSKCC prognosegruppe: God: 113 (39%) Intermediær: 159 (55%) Dårlig: 9 (3%)	81 (28%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 123 (42%) 1: 167 (58%)
	Placebo (n=145) (n=78 behandlingsnaive )	60 (25-81)	109 (75%)	MSKCC prognosegruppe: God: 57 (39%) Intermediær:77 (53%)	38 (26%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 60 (41%) 1: 85 (59%)

				Dårlig: 5 (3%)				
<b>Studienavn:</b> Tivo-1 <b>NCT-kode:</b> NCT01076010  <b>Forfatter og årstal:</b>	Tivozanib (n=260)	53 (28-83)	185 (71%)	MSKCC prognosegruppe:  God: 70 (27%) Intermediær: 173 (67%) Dårlig: 17 (7%)	61 (23%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 116 (45%) 1: 144 (55%)
Motzer 2013	Sorafenib (n=257)	59 (23-85)	189 (74%)	MSKCC prognosegruppe:  God: 87 (24%) Intermediær: 160 (62%) Dårlig: 10 (4%)	52 (20%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 139 (54%) 1: 118 (46%)
<b>Studienavn:</b> <b>Comparz</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT00720941  <b>Forfatter og årstal:</b>	Pazopanib (n=557)	61 (18-88)	398 (71)	IMDC- prognosegruppe: God: 142 (25) Dårlig: 299 (54) Intermediær: 106 Ukendt: (19) 10 (2)	7 (47)	459 (82)	46 (8)	70 eller 80: 141 (25)  90 eller 100: 416 (75)
Motzer 2013	Sunitinib (n=553)	62 (23-86)	415 (75)	IMDC- prognosegruppe God: 137 (25) Intermediær: 308 (56) Dårlig: 94 (17) Ukendt: 14 (3)	8 (53)	465 (84)	42 (8)	70 eller 80: 130 (24)  90 eller 100 465 (84)
<b>Studienavn:</b> <b>PISCES</b>  <b>NCT-kode:</b> ??  <b>Forfatter og årstal:</b>	Sunitinib, n=82	62 (NR)	52 (63%)	NR	NR	70 (85%)	3 (4%)	ECOG PS: 0: 61 (74%) 1: 21 (26%)
Escudier 2014	Pazopanib, n=86	64 (NR)	61 (71%)	NR	NR	79 (92%)	11 (13%)	ECOG PS:  0: 60 (70%) 1: 26 (30%)
<b>Studienavn:</b> <b>SWITCH</b>  <b>NCT-kode:</b>	Sorafenib, n=182	64 (39-84)	139 (76%)	MSKCC prognosegruppe: God: 71 (39%) Intermediær: 108 (59%)	22 (12%)	167 (92%)	16 (8,8%)	ECOG PS:  0: 116 (66%) 1: 55 (31%) 2: 0 (0%)



NCT00732914				Dårlig: 1 (0,5%) Ukendt: 2 (1,1%)				
<b>Forfatter og årstal:</b>  Eichelberg 2015	Sunitinib, n=183	65 (40-83)	135 (74%)	MSKCC prognosegruppe: God: 82 (45%) Intermediær:94 (51%) Dårlig: 1 (0,5%) Ukendt: 4 (2,2%)	30 (17%)	168 (92%)	23 (13%)	0: 106 (60%) 1: 66 (38%) 2: 3 (1,7%)
<b>Studienavn:</b> <b>JAVELIN Renal 101</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02684006  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Motzer 2019</b>	Avelumab+axitinib, n=444	62 (29-83)	316 (71,5%)	IMDC- prognosegruppe: God: 96 (31,7%) Intermediær:283 (64%) Dårlig:51 (11,5%) Ukendt: 12 (2,7%)	NR	352 (79,6%)	355 (80%)	NR
	Sunitinib, n=442	31 (27-88)	344 (77,5%)	IMDC- prognosegruppe: God:100 (22,5%) Intermediær: 293 (66%) Dårlig: 45 (10,1%) Ukendt: 6 (1,4%)	NR	90 (20,4%)	89 (20%)	NR
<b>Studienavn:</b> <b>KEYNOTE-426</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02853331.  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Rini 2019</b>	Pembrolicumab+axitinib, n=432	62 (30-89)	308 (71,3%)	IMDCprognosegruppe: God:138 (31,9%) Intermediær:106 (24,5%) Dårlig: 56 (13%)	103 (23,8%)	357 (82,6%)	41 (9,5%)	NR
	Sunitinib, n=429	61 (26-90)	320 (74,6%)	IMDC prognosegruppe: God:131 (30,5%) Intermediær:246 (57,3%) Dårlig: 52 (12,1%)	103 (24%)	358 (83,4%)	40 (9,3%)	NR

**Tabel 2: Baselinekarakteristika af patienter i studier inkluderet i den systematiske gennemgang – klinisk spørgsmål 4**

Studie	Lægemidler	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	IMDC, prognosegruppe:  God  Intermediær  Dårlig  Ukendt n (%)	Knoglemetastaser, n(%)	Tidligere nefrektomi, n(%)	Tidligere strålebehandlet, n(%)	Karnofsky performance status, n(%)  70 eller 80  90 eller 100
<b>Studienavn:</b> A6181034  NCT-kode: <a href="#">NCT00098657</a> .og <a href="#">NCT00083889</a> . Forfatter og årstal: Cella et al 2008 Motzer 2007	Sunitinib (n=375)	Median: 62	267 (71,2%)	MSKCC prognosegruppe: God: 143 (38%) Intermediær: 209 (56%) Dårlig: 23 (6%)	112 (30%)	340 (91%)	53 (14%)	ECOG PS: 0: 231 (61,6%) 1: 144 (38,4%) 2: 0 (0%)
	IFN-α (n=375)	Median: 59	269 (71,7%)	MSKCC prognosegruppe: God: 121 (34%) Intermediær: 212 (59%) Dårlig: 25 (7%)	112 (30%)	335 (89%)	54 (14%)	ECOG PS: 0: 229 (61,1%) 1:142 (37,9%) 2: 4 (1,1%)
<b>Studienavn:</b> VEG105192  NCT-kode: NCT00334282  Forfatter og årstal: Sternberg 2010 Cella 2012 Sternberg 2013	Pazopanib (n=290) (N=155 behandlingsnaive)	59 (28-85)	198 (68%)	MSKCC prognosegruppe: God: 113 (39%) Intermediær: 159 (55%) Dårlig: 9 (3%)	81 (28%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 123 (42%) 1: 167 (58%)
	Placebo (n=145) (n=78 behandlingsnaive)	60 (25-81)	109 (75%)	MSKCC prognosegruppe: God: 57 (39%) Intermediær:77 (53%) Dårlig: 5 (3%)	38 (26%)	NR	NR	ECOQ PS: 0: 60 (41%) 1: 85 (59%)
<b>Studienavn:</b> Tivo-1 <b>NCT-kode:</b>	Tivozanib (n=260)	53 (28-83)	185 (71%)	MSKCC prognosegruppe:	61 (23%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 116 (45%) 1: 144 (55%)

NCT01076010				God: 70 (27%) Intermediær: 173 (67%) Dårlig: 17 (7%)				
<b>Forfatter og årstal:</b> Motzer 2013	Sorafenib (n=257)	59 (23-85)	189 (74%)	MSKCC prognosegruppe: God: 87 (24%) Intermediær: 160 (62%) Dårlig: 10 (4%)	52 (20%)	NR	NR	ECOG PS: 0: 139 (54%) 1:118 (46%)
<b>Studienavn: Comparz</b> <b>NCT-kode:</b> NCT01147822 <b>Forfatter og årstal:</b> Motzer 2013 Motzer 2014	Pazopanib (n=557)	61 (18-88)	398 (71)	IMDC prognosegruppe: God: 142 (25) Dårlig: 299 (54) Intermediær: 106 Ukendt: (19) 10 (2)	7 (47)	459 (82)	46 (8)	70 eller 80:141 (25) 90 eller 100: 416 (75)
	Sunitinib (n=553)	62 (23-86)	415 (75)	IMDC prognosegruppe God: 137 (25) Intermediær: 308 (56) Dårlig: 94 (17) Ukendt: 14 (3)	8 (53)	465 (84)	42 (8)	70 eller 80: 130 (24) 90 eller 100 465 (84)
<b>Studienavn: PISCES</b> <b>NCT-kode: ??</b> <b>Forfatter og årstal:</b> Escudier 2014	Sunitinib, n=82	62 (NR)	52 (63%)	NR	NR	70 (85%)	3 (4%)	ECOG PS: 0: 61 (74%) 1:21 (26%)
	Pazopanib, n=86	64 (NR)	61 (71%)	NR	NR	79 (92%)	11 (13%)	ECOG PS: 0: 60 (70%) 1: 26 (30%)
<b>Studienavn: SWITCH</b> <b>NCT-kode:</b> NCT00732914 <b>Forfatter og årstal:</b> Eichelberg 2015	Sorafenib, n=182	64 (39-84)	139 (76%)	MSKCC prognosegruppe: God: 71 (39%) Intermediær:108 (59%) Dårlig: 1 (0,5%) Ukendt: 2 (1,1%)	22 (12%)	167 (92%)	16 (8,8%)	ECOG PS: 0: 116 (66%) 1:55 (31%) 2: 0 (0%)
	Sunitinib, n=183	65 (40-83)	135 (74%)	MSKCC prognosegruppe: God: 82 (45%)	30 (17%)	168 (92%)	23 (13%)	0: 106 (60%) 1: 66 (38%) 2: 3 (1,7%)

				Intermediær:94 (51%) Dårlig: 1 (0,5%) Ukendt: 4 (2,2%)				
<b>Studienavn:</b> <b>CABOSUN</b>	Cabozantinib, n=79	63 (40-82)	66 (83,5%)	IMDC prognosegruppe: Intermediær: 64 (81%) Dårlig: 15 (19%)	29 (36,7%)	57 (72,2%)	NR	ECOG PS: 0:36 (45,6%) 1:33 (41,8%) 2:10 (12,7%)
<b>NCT-kode:</b> NCT01835158								
<b>Forfatter og årstal:</b>  Choueiri 2017 Choueiri 2018	Sunitinib, n=78	64 (31-87)	57 (73,1%)	IMDC prognosegruppe: Intermediær:63 (80,8%) Dårlig: 15 (19,2%)	28 (35,9%)	60 (76,9%)	NR	ECOG PS: 0:36 (46,2%) 1:32 (41%) 2:10 (12,8%)
<b>Studienavn:</b> <b>Checkmate-214</b>	Nivolumab+ipilimumab, n=550 (425 i intermediær og dårlig prognosegruppe)	62 (26-85)	314 (74%)	IMDC prognosegruppe: Intermediær: 334 (79%) Dårlig: 91 (21%)	95 (22%)	341 (80%)	52 (12%)	NR
<b>NCT-kode:</b> NCT02231749								
<b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2018 Cella 2019 Motzer 2019	Sunitinib, n=546 (422 i intermediær og dårlig prognosegruppe)	61 (21-85)	301 (71%)	IMDC prognosegruppe:  Intermediær: 333 (79%) Dårlig: 89 (21%)	97 (23%)	319 (76%)	70 (13%)	NR
<b>Studienavn:</b> <b>JAVELIN Renal 101</b>	Avelumab+axitinib, n=444	62 (29-83)	316 (71,5%)	IMDC prognosegruppe: God: 96 (31,7%) Intermediær:283 (64%) Dårlig:51 (11,5%) Ukendt: 12 (2,7%)	NR	352 (79,6%)	355 (80%)	NR
<b>NCT-kode:</b> NCT02684006								
<b>Forfatter og årstal:</b> <b>Motzer 2019</b>	Sunitinib, n=442	31 (27-88)	344 (77,5%)	IMDC prognosegruppe: God:100 (22,5%) Intermediær: 293 (66%)	NR	90 (20,4%)	89 (20%)	NR

				Dårlig: 45 (10,1%) Ukendt: 6 (1,4%)				
<b>Studienavn:</b> <b>KEYNOTE-426</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02853331.  <b>Forfatter og årstal:</b> <b>Rini 2019</b>	Pembrolizumab+axitinib, n=432	62 (30-89)	308 (71,3%)	IMDC prognosegruppe: God:138 (31,9%) Intermediær:106 (24,5%) Dårlig: 56 (13%)	103 (23,8%)	357 (82,6%)	41 (9,5%)	NR
	Sunitinib, n=429	61 (26-90)	320 (74,6%)	IMDC prognosegruppe: God:131 (30,5%) Intermediær:246 (57,3%) Dårlig: 52 (12,1%)	103 (24%)	358 (83,4%)	40 (9,3%)	NR

**Table 3: Baseline characteristics of patients in studies included in the systematic review – clinical question 5**

Studie	Lægemidler	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	IMDC, prognosegruppe:  God  Intermediær  Dårlig  Ukendt n (%)	Knoglemetastaser, n(%)	Tidligere nefrektomi, n(%)	Tidligere strålebehandlet, n(%)	performance status, n(%)
NCT-kode: NCT00073307 Forfatter og årstal: Escudier et al, 2007 Bukowski et al, 2007	sorafenib	58 (19-86)	315 (70)	<b>MSKCC</b> Low 233 (52) Intermediate 218 (48) Missing data 0	N/A	422 (94)	124 (27)	ECOG 0: 219 (49) 1: 223 (49) 2: 7 (2) Data missing: 2 (<1)
	placebo	59 (29-84)	340 (75)	Low 228 (50) Intermediate 223 (49) Missing data 1 (<1)	N/A	421 (93)	108 (24)	ECOG 0: 210 (46) 1: 236 (52) 2: 4 (1) Data missing: 2 (<1)

NCT-kode: NCT00410124 Forfatter og årstal: Motzer et al, 2008 Motzer et al, 2010 Beaumont et al, 2011 Porta et al, 2012	everolimus	61 (27–85)	212 (78%)	MSKCC Favourable 79 (29%) Intermediate 153 (56%) Poor 40 (15%)	100 (37%)	262 (96%)	83 (31%)	Karnofsky 100 75 (28%) 90 98 (36%) 80 70 (26%) 70 28 (10%) Missing 1 (<1%)
	placebo	60 (29–79)	105 (76%)	Favourable 39 (28%) Intermediate 78 (57%) Poor 21 (15%)	43 (31%)	131 (95%)	38 (28%)	100 40 (29%) 90 53 (38%) 80 30 (22%) 70 15 (11%) Missing 0
NCT-kode: NCT00678392 Forfatter og årstal: Rini et al, 2011 Cella et al, 2013 Motzer et al, 2013 Escudier et al, 2014 Bracarda et al, 2019	axitinib	61 (20–82)	265 (73%)	MSKCC Favourable 100 (28%) Intermediate 134 (37%) Poor 118 (33%) NA 9 (2%)	N/A	N/A	N/A	ECOG 0 195 (54%) 1 162 (45%) >1 1 (<1%)
	sorafenib	61 (22–80)	258 (71%)	Favourable 101 (28%) Intermediate 130 (36%) Poor 120 (33%) NA 11 (3%)	N/A	N/A	N/A	0 200 (55%) 1 160 (44%) >1 0
NCT-kode: NCT00474786 Forfatter og årstal: Hutson et al, 2013	Temsirolimus	60 (19-82)	193 (75)	MSKCC Favorable: 50 (19) intermediate: 178 (69) poor: 31(12)	N/A	223 (86)	N/A	ECOG 0: 103 (40) 1: 150 (58) Andet: 6 (2)
	sorafenib	61 (21-80)	192 (76)	Favorable: 44 (17) intermediate: 177 (70) poor: 32(13)	N/A	219 (87)	N/A	0: 113 (45) 1: 139 (55) Other: 1 (<1)
NCT-kode: NCT01668784 Forfatter og årstal: Motzer et al, 2015 Cella et al, 2016 Escudier et al, 2017	nivolumab	62 (23–88)	315 (77)	MSKCC Favorable: 145 (35) Intermediate: 201 (49) Poor: 64(16)	76 (19)	364 (89)	N/A	Karnofsky <70: 2 (<1) 70: 22 (5) 80:110(27) 90:150(37) 100:126(31)
	everolimus	62 (18–86)	304 (74)	Favorable: 148 (36) Intermediate: 203 (49)	70 (17)	359 (87)	N/A	<70: 1 (<1) 70: 30 (7) 80:116(28) 90:130(32)

				Poor: 60(15)				100:134(33)
NCT-kode: NCT01865747 Forfatter og årstal: Choueiri et al, 2016 Cella et al, 2018 Escudier et al, 2018 Motzer et al, 2018 Powles et al, 2018	cabozantinib	63 (56–68)	253 (77%)	MSKCC Favourable: 150 (45) Intermediate 139 (42) Poor: 41 (12)	77 (23%)	283 (86%)	110 (33%)	ECOG 0:226 (68) 1: 104 (32)
	everolimus	62 (55–68)	241 (73%)	Favourable: 150 (46) Intermediate 135 (41) Poor: 43 (13)	65 (20%)	279 (85%)	108 (33%)	0: 217 (66) 1: 111 (34)

**Table 4: Baseline characteristics of patients included in the systematic review – clinical question 6**

Studie	Lægemidler	Alder, gns. ± SD og/el. median (IQR)	Mænd, n (%)	IMDC, prognosegruppe:  God  Intermediær  Dårlig  Ukendt n (%)	Knoglemetastaser, n(%)	Tidligere nefrektomi, n(%)	Tidligere strålebehandlet, n(%)	performance status, n(%)
NCT-kode: NCT01108445 Forfatter og årstal: Armstrong et al, 2016	everolimus	64 (29–90)	44 (77%)	MSKCC 0: 14 (25) 1-2: 32 (56) ≥3: 11 (19)	15 (26%)	45 (79%)	N/A	N/A
	sunitinib	59 (24–100)	37 (73%)	MSKCC 0: 15 (29) 1-2: 32 (63) ≥3: 4 (8)	12 (24%)	41 (80%)	N/A	N/A
RECORD3 NCT00903175 Forfatter og årstal:	Everolimus N=31	62 (20–89)	70%	N/A	N/A	67%	N/A	KPS 90: 66% 80: 26% 70: 8%



Motzer et al, 2014 Knox et al, 2017 Giles et al, 2017	Sunitinib N=35	62 (29–84)	76%	N/A	N/A	67%	N/A	KPS 90: 78% 80: 19% 70: 3%
NCT-kode: NCT00474786 Forfatter og årstal: Hutson et al, 2013	Temsirolimus	60 (19-82)	193 (75)	MSKCC Favorable: 50 (19) intermediate: 178 (69) poor: 31(12)	N/A	223 (86)	N/A	ECOG 0: 103 (40) 1: 150 (58) Andet: 6 (2)
	sorafenib	61 (21-80)	192 (76)	Favorable: 44 (17) intermediate: 177 (70) poor: 32(13)	N/A	219 (87)	N/A	0: 113 (45) 1: 139 (55) Other: 1 (<1)
Studienavn: Retrospektivt studie NCT-kode:  Forfatter og årstal: Matrana et al, 2016	pazopanib	66 (26-86)	18 (62)	MSKCC Favorable 5 (17) Intermediate 20 (69) Poor 4 (14)	N/A	22 (76)	N/A	N/A
Studienavn:  NCT-kode:  Forfatter og årstal: Molina et al, 2012	sunitinib	Median: 55	N/A	N/A	N/A	18 (78%)	N/A	Karnofsky performance status (KPS) ≥70%
Studienavn: ESPN NCT-kode: NCT01185366 Forfatter og årstal: Tannir et al, 2016	everolimus	58 (23–73)	24 (69)	IMDC Good: 4 Intermed: 24 Poor: 7	7	N/A	N/A	ECOG O: 15 1:20
	sunitinib	60 (28–76)	19 (58)	IMDC Good:3 Intermed: 26 Poor: 4	11	N/A	N/A	ECOG 0:18 1:15

## 15 Bilag 5: Oversigt over studier af lægemidler til behandling af non-clearcelle mRCC

Lægemiddel	Design	Antal patienter	Median follow-up, mdr.	Af rapporterede effektmål
<b>Cabozantinib</b> Martínez Chanzá N et al, Lancet Oncol. 2019 [86]  Campbell et al, Eur J Cancer. 2018 [87]	Retrospektivt multicenter kohorte studie af patienter med non-clearcelle RCC, 2015-18 Pooled resultater samt data opdelt på histologiske typer.	112	11 mdr. (IQR 6–18)	OS, PFS, ORR, grad 3-4 bivirkninger
	Retrospektivt kohorte studie, 2013- 17, Pooled resultater.	30	20.6 mdr (95% [CI]: 11.4-28.8)	OS, PFS, ORR, grad 3-4 bivirkninger
<b>Pazopanib</b> Buti s et al, Clin Genitourin Cancer. 2017 [88] Matrana MR et al, Clin Genitourin Cancer. 2017 [89]	Retrospektivt multicenter studie af patienter med non-clearcelle RCC, 2010-17 Pooled resultater samt data opdelt på histologiske typer.	37	24.4 mdr. (95% CI, 16.6-31.1)	OS, PFS, ORR, grad 3-4 bivirkninger
	Retrospektivtk kohorte studie, 2009- 12	29	N/A	OS, PFS, ORR, grad 3-4 bivirkninger
<b>Tivozanib</b> <b>SWOG1107</b> [90] NCT01688973	Fase II, open-label studie, tivozanib vs. tivozanib +erlotinib, pooled resultater samt data på histologisk undertype	50	start: aug 2012 slut maj 2014 analyse: juni 2017	OS, PFS, ORR,
<b>Sunitinib</b>	Se analyseplan			
<b>Pebrolizumab + axitinib</b>	NA			
<b>Avelumab + axitinib</b>	NA			
<b>Nivolumab + ipilimumab</b> NCT03075423 Suniforecast    NCT03177239 ANZUP1602	Randomiseret, open-Label Fase 2 studie, nivolumab/ ipilimumab Versus “standard of care” hos tidligere ubehandlede patienter med fremskredent non-clearcelle RCC (nccRCC)		Start: Nov. 2017 Primær dataanalyse: Dec. 2021 Slut: Dec. 2022	Endnu ikke publicerede data
	Et fase 2 studie af sekventiel behandling: primær monoterapibehandling med nivolumab efterfulgt af kombinationsbehandling med ipilimumab + nivolumab hos patienter med metastatisk eller inoperabel non-clearcelle RCC		Start: okt. 2017 Primær dataanalyse:: Dec.2021 Slut: Dec. 2022	Endnu ikke publicerede data

**Tabel 1: Studier, som indgår i analyse af effekten af sunitinib til behandling af non-cc-RCC**

Studie ID	Intervention, n patienter	Komparator, n patienter	Median follow-up, mdr.	Afrapporterede effektmål
ASPEN NCT01108445 Armstrong et al, 2016 [91]	Sunitinib (51)	Everolimus (57)	12 mdr. [6–19]	OS, PFS, bivirkninger og ORR
ESPN NCT01185366 Tannir et al, 2016 [92]	Sunitinib (34)	Everolimus (38)	23.6 mdr. (95% [CI], 15.7–30.2)	Median OS, PFS, bivirkninger og ORR
RECORD3 NCT00903175 Motzer et al, 2014 [93] Knox et al, 2017 [94] Giles et al, 2017 [95]	Sunitinib (35)	Everolimus (31)	NA	OS, PFS

**Tabel 2: Studier af lægemidlers effekt på histologiske undertyper af non-clearcelle RCC**

Lægemiddel	Design	Antal patienter, n /histologiske undertyper, %	Median Follow up, mdr.	Effektmål
Cabozantinib Martínez et al. 2019 [86]	Retrospektivt multicenter kohorte studie	(n=112)/ 59% papillær/ 15% Xp11.2 translokation/ 13% uklassificeret/ 9% kromofob/ 4% samlerør	11 mdr. (IQR 6–18)	OS-rate 12 mdr. ORR
Pazopanib Panorama et al.[88]	Retrospektivt multicenter kohorte studie 2010-15	37/ 51% papillær 24% kromofob 22% uklassificeret 3% Xp11.2 translokation	24.4 mdr. (95% CI, 16.6-31.1)	ORR for papillært og chromophob
A. Poprach 2019 [96]	Retrospektivt nationalt registerstudie 2006-15	93/ 87 pt. Papillær 6 pt. chromophob	21,6 mdr.	Median OS og PFS samt 12 mdr rate for OS og PFS for papillært og chromophob samlet
V.Agarwala 2019 [97]	Retrospektivt cohorte studie 2013-15	40/ 62,5% papillær 15% sarkomatoid 12,5% kromofob	11,8 mdr.	Median OS og ORR

		4% Xp11.2 translokation 12% uklassificeret		
Tivozanib SWOG1107 [90], NCT01688973	Fase II, openlabel studie, tivozanib vs. tivozanib +erlotinib,	50/ 80% papillær 20% blandet histologi	start: aug 2012 slut maj 2014 analyse: juni 2017	ORR, median PFS, median OS
Sunitinib  Heng 2009 [11]	Retrospektivt multicenter studie 2004-8	35 / 70% papillær 30% kromofob	23,6 mdr	OS, PFS
V. Agarwala 2019[97]	Retrospektivt kohorte studie 2013-15	40/ 62,5% papillær 15% sarkomatoid 12,5% kromofob 4% Xp11.2 translokation 12% uklassificeret	11,8 mdr.	Median OS og ORR
Pembrolizumab	KEYNOTE-427 (NCT02853344) [98] Fase II singel-arm open-label monoterapi studie	165/ 72% papillær 13% kromofob 16% uklassificeret	11,1 mdr.	ORR
Axitinib	Park 2018 [99] Fase II open-label multicenter studie	40/ 2,5% papillær type 1 60% papillær type 2 2,5% papillær NOS 10% chromophob 17,5% Xp11.2 translokation 7,5% Andet	14,7 mdr.	ORR, median PFS, median OS
Nivolumab	Chahoud 2019 [100] Retrospektiv kohorte studie 2010- 2017 kombineret med litteratur meta-analyse (2012-2018)	30% papillær (type 1: 15%, type 2: 15%) 27,5% uklassificeret 20% sarkomatoid (ccRCC) 12,5% kromofob 7,5% Xp11.2 translokation 2,5% mucinøs tubulær spindelcelle karcinom	NA	ORR, PFS, OS

**Table 3: Effekt af lægemidler for non-clearcelle RCC afhængig af histologisk undertype**

Lægemiddel	Effektmål	Papillært	Kromofob	Sarkomatoid	Xp11.2 translokation	Uklassificeret	Samlerør
<b>Cabozantinib</b> Martínez Chanzá2019 [86]	<b>OS-rate 12 mdr.</b>	46% (31–60)	60% (16–87)	25% (8–47)	69% (36–87)	36% (8–67)	N/A
	<b>PFS</b>						
	<b>ORR</b>	27% (17–40)	30% (7–65)	20% (8–39)	29% (10–56)	13% (2–40)	50% (7–93)
<b>Pazopanib</b> Panorama*[88] A. Poprach et al 2019** [96] Vivek Agarwala 2019 [97]#	<b>OS-median/OS-rate 12 mdr.</b>	22.0 months (14.6–29.4)** 67,0%[57.0-77.1]**		4.17 mdr <sup>#</sup>	21.4 mdr <sup>#</sup>	7.9 mdr <sup>#</sup>	
	<b>PFS-median/ rate 12 mdr</b>	6.5 months (2.5–10.5)** 39,2% (28.9-49.5)**					
	<b>ORR</b>	21%*	44%*	PR: 16,7% <sup>#</sup>	PR: 0% <sup>#</sup>	PR: 33% <sup>#</sup>	
<b>Tivozanib</b> SWOG1107* [90]	<b>OS-median</b>	10.3 (95% CI 7.3, 15.7) mdr*					
	<b>PFS-median</b>	2,0 (95% CI 1.8, 3.0) mdr*					
	<b>ORR</b>	0*					
<b>Sunitinib</b> ESPN* [11] Vivek Agarwala 2019#[97]	<b>OS-median</b>	16.6 mdr (CI 95%: 5.9 ;NA)*	31.6 mo (CI 95%: 14.2 to NA)*	4.17 mdr <sup>#</sup>	21.4 mdr <sup>#</sup>	7.9 mdr <sup>#</sup>	
	<b>PFS-median</b>	5.7 mdr*	8.9 mdr.*				
	<b>ORR</b>	PR: 16%#	PR: 0%#	PR: 16,7% <sup>#</sup>	PR: 0% <sup>#</sup>	PR: 33% <sup>#</sup>	
<b>Pembrolizumab Monoterapi</b> KEYNOTE-427 (NCT02853344) [98]	<b>OS</b>						
	<b>PFS</b>						
	<b>ORR</b>	28.0% (20.1-37.0)	9.5% (1.2-30.4)	42.1% (26.3-59.2)		30.8% (14.3-51.8)	
<b>Axitinib monoterapi</b> Park et al 2018 [99]	<b>OS</b>	Type 1: 8.3 mdr (4.1-12.5) Type 2: N/A	22.2 mdr		16.9 mdr		
	<b>PFS</b>	Type 1: 3.5 mdr (0-10.9) Type 2: N/A	11.0 mdr		11.1 mdr (7.6-14.6)		
	<b>ORR</b>	PR:type 1: 0% type 2: 38%	25%		57%		
<b>Nivolumab monotherapy</b> Chahoud et al 2019 [100]	<b>OS-median /rate 12 mdr</b>	Type 1: 3.6 mdr (3.2-NA)/33% Type 2: NA (15.4-NA)/83%	6.9 (4.3-NA)/38%	14.9 (6.1-NA)/50%	NA	17.3 (11.6-NA)/62%	
	<b>PFS-median /rate 12 mdr</b>	Type 1: 3.2 (2.2-NA)/N/A Type 2: 9.8 (4.7-NA)/50%	4.3 (3.2-NA)/N/A	4.8 (3.5-NA)/38%	NA (3.5-NA)/67%	5.5 (2.0-NA)/38%	
	<b>ORR</b>	Type 1: 25% Type 2: 0	0	28%	0	44%	

## 16 Bilag 6: Kvantitativt effektdata klinisk spørgsmål 3-5

### Klinisk spørgsmål 3 og 4:

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I/N	C/N	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi
				<b>Studienavn:</b> <b>Tivo-1</b> NCT-kode: Forfatter og årstal: Motzer 2013	Tivozanib	Sorafenib	<b>OS (data-cut off august 2012)</b> Number of events /181 /181 God Ej opdelt i grupper eller linjer Intermediær Ej opdelt i grupper eller linjer dårlig Ej opdelt i grupper eller linjer Median OS Subgruppe af behandlingsnaive patienter (alle prognosegrupper): Tivozanib: 27,1 mdr Sorafenib: 29,5 mdr OS rate ved 2 år NA <b>PFS (data cut dec. 2011)</b> Number of events God: 21/48 I/P: 83/133 God: 37/60 I/P: 81/121 God: HR: 0,498 Median PFS Subgruppe af behandlingsnaive patienter (alle prognosegrupper): Tivozanib: 12,7mdr (9,1-15,0) Sorafenib: 9,1 mdr (7,3-10,8) God Events: 21/48 Events: 37/60 Events: HR: 0,498 Intermediær Events: Events: Events:

				73/121	75/112	HR: 0,818	
			Dårlig	Events: 10/12	6/9	HR: 1,22	
			PFS rate ved 1 år	NA			
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Mean (SD)	Se bilag 7			
			<b>Bivirkninger</b>			<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Ej opdelt i prognosegrupper eller behandlingslinjer (resultater er for hele gruppen)	166/259 (64 %)	181/257 (70 %)		
			<b>Responsrate (ORR) Independent</b>	Ej opdelt i grupper eller linjer			
			<b>ORR Investigator</b>	Ej opdelt i grupper eller linjer			
<i>I:intervention; C:komparator, O:Effektmål</i>							

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I/N (suni)	C/N (pazo)	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi
				<b>Studienavn: COMPARZ</b>	Sunitinib	Pazopani b	<b>OS</b>
NCT-kode:			Number of events	NA			
Forfatter og årstal: Motzer 2013			God	/152	/151		
			Intermediær	/328	/322		
			dårlig	/52	/67		
			Ukendt	/21	/17		
			Median OS	God: 42,5 mdr	God: 43,6	God: HR (for	



			Intermediær: 26,1 Dårlig: 7,7	Intermediær: 26,9 Dårlig: 9,9	pazo): 0,88 (0,63-1,21) Intermediær (for pazo): 0,90 (0,74- 1,09)		
			OS rate ved 2 år	NA			
			<b>PFS</b>				
			Number of events				
			Median PFS	NA			
			God	NA	NA	Events: HR: kan aflæses på et forrest-plot i appendix	
			Intermediær	NA	NA	Events: HR: kan aflæses på et forrest-plot i appendix	
			Dårlig	NA			
			PFS rate ved 1 år	NA			
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Mean (SD)	Se bilag 7			
			<b>Bivirkninger</b>			<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Ej opdelt i prognosegrupper. Ingen patienter har tidligere modtaget systemisk behandling	402/548 (73,3 %)	412/554 (74,3 %)		
			<b>Responstrate (ORR) Independent</b>	Ej opdelt i grupper eller linjer			
			<b>ORR Investigator</b>	Ej opdelt i grupper eller linjer			
*NA: not available; I:intervention; C:komparator, O:Effekt mål							

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I/N (SO-SU)	C/N (SU-SO)	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi
				<b>Studienavn:</b> <b>SWITCH</b>  <b>NCT-kode:</b>  <b>Forfatter og årstal:</b>  <a href="#">LINK</a>  <b>Link til appendix:</b> <a href="#">LINK</a>	Sorafenib - Sunitinib (SO-SU)	Sunitinib-Sorafenib (SU-SO)	
Number of events	/74	/100					
God	/24	/43	HR: 1,24 90 % CI (0,68-2,28) n:150	0,8			
Intermediær	/48	/52	HR: 0,83 90 % CI (0,57-1,22) N: 194	0,2			
Dårlig	/1	/1	NA				
Ukendt	/1	/4	NA				
Median OS	NA						
OS rate ved 2 år	NA						
<b>PFS</b>							
Number of events	NA						
Median PFS							
God (efter skift)	NA	NA	HR: 0,98 90 % CI (0,63-1,51) n:150	0,5			
Intermediær (efter skift)	NA	NA	HR: 1,01 90 % CI (0,72-1,42) N: 194	0,2			
Dårlig (efter skift)	NA						
1. linje PFS:	NA						
God	NA	NA	HR: 1,30				

						CI 90 % (0,87-1,94)	
			Intermediær	NA	NA	HR: 1,14 CI 90 % (0,82-1,57)	
			Dårlig	NA			
			PFS rate ved 1 år	NA			
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Mean (SD)	Se bilag 7			
			<b>Bivirkninger Grad 3-4</b>			<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
				First linje SO: 117/177 Second linje SU: 90/103	Førte linje SU: 118/176 Second linje: 27/76		
			<b>Responstrate (ORR) Independent</b>	NA			
			<b>ORR Investigator</b>	NA			
<b>Studie</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>				
				<b>Resultater pr. studiearm</b>			
				<b>I/N</b>	<b>C/N</b>	<b>HR/RR/OR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
<b>Studienavn: Keynote-426</b>	Pembroli zumab/axitinib	Sunitinib	<b>OS</b>				
Number of events							
God			95,2 % /138	93,8 % /131	HR: 0,64 95 % CI (0,24-1,68)		
Intermediær			91,4 % /238	76,7 % /246	HR: 0,53 95 % CI (0,35-0,82)		
NCT-kode:			Dårlig	70,3 % /56	45,2 % /52	HR: 0,43 95 CI (0,23-0,81)	
Forfatter og årstal: Rini 2019							

			Ukendt	-	-	-	-
			Median OS	NA			
			OS rate ved 2 år	NA			
			<b>PFS</b>				
			Number of events	NA			
			Median PFS	NA			
			God	17,7 mdr (15,2-NE)	12,7 (11,5- NE)	HR: 0,81 95 % CI (0,53- 1,24)	
			Intermediær	14,5 mdr (12,4-18,0)	9,5 mdr (8,0- 12,5)	HR: 0,70 (0,54-0,91)	
			Dårlig	4,9 mdr (2,9-12,4)	2,9 mdr (2,7-4,2)	HR: 0,58 (0,35-0,94)	
			PFS rate ved 1 år	NA			
			<b>Responsrate (ORR)</b>				
			<b>God</b>	66,7 (58,1;74,5) 92/138	49,6 (40,8;58,54) 65/131		
			<b>Intermediær/dårlig</b>	55,8% 164/294	29,5% 88/298		
<b>Studie</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>				
				<b>Resultater pr. studiearm</b>			
				<b>I/N</b>	<b>C/N</b>	<b>HR/RR/OR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
<b>JAVELIN Renal 101</b>	Aveluma b/axitinib	Sunitinib	<b>OS</b>				
			Number of events	Ej opgivet pr. prognosegruppen			
<b>NCT-kode:</b>			God			HR:0,81 [0,34;1,96]	0.643
			Intermediær				

NCT02684006  <b>Forfatter og årstal: Motzer 2019</b>  Link: <a href="#">appendix</a> <a href="#">artikel</a>			Dårlig				
			Ukendt	-	-	-	-
			Median OS				
			OS rate ved 2 år				
			<b>PFS</b>				
			Number of events	NA			
			Median PFS	NA			
			God	25/94	36/96	HR: 0,54 (0,321-0,907)	
			Intermediær	112/271	129/276	HR: 0,74 (0,570-0,950)	
			Dårlig	41/72	50/71	HR: 0,57 (0,375-0,880)	
			PFS rate ved 1 år	NA			
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Mean (SD)	Se bilag 7			
			<b>Bivirkninger</b>			<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Ej opdelt i grupper eller linjer	309/434 Grad 3 eller derover*	314/439 Grad 3 eller derover*	RR: 1,01 [0,89;1,14] - god prognose gruppe vs. sunitinib	
		<b>ORR, events</b>					
		God	64/94	36/96			
		Intermediær	139/271	70/276			
		Dårligt	22/72	8/71			
		<b>ORR</b>					
		God	68,1	37,5	HR: 3,56 (1,874;6,771)		
		Intermediate	51,3	25,4	HR: 3,10 (2,127;4,523)		
		Dårligt	30,6	11,3	HR: 3,47		

						(1,334;9,716)	
--	--	--	--	--	--	---------------	--

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I/N	C /N	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi
				<b>Studienavn:</b> <b>CABOSUN</b>	Cabozant inib	Sunitinib	<b>OS</b>
Number of events	43/70	47/79					
Intermediær							
dårlig							
Ukendt	-	-	-	-			
Median OS	26,6 mdr. 95 % CI (14,6- NE)	21,2 mdr. 95 % CI (16,3- 27,4)	HR: 0,80 (0,53-1,21)				
OS rate ved 2 år							
<b>PFS</b>							
Number of events	43/70	49/79 (78?)					
Median PFS	8,6 mdr (6,8- 14,0)	5,3 mdr (3,0- 8,2)	HR: 0,48 (0,31-90,74)	P:0,0008			
Intermediær	NA						
Dårlig	NA						
PFS rate ved 1 år	NA						
<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>			
Mean (SD)	Ikke undersøgt						
<b>Bivirkninger</b>			<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>			
<b>Adverse events (3-4)</b>	53/70 (68 %)	47/79 (65 %)					
<b>Responstrate (ORR) Independent</b>	20 % (12-31)	9 % (4-18 %)					
<b>ORR Investigator</b>	NA						

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I/N	C/N	HR/RR/OR (95% CI)	p-værdi
<b>Studienavn:</b> <b>Checkmate-214</b>  <b>NCT-kode:</b> NCT02231749  <b>Forfatter og årstal:</b>  Motzer 2018  Cella 2019  Motzer 2019	Nivolumab/ipilimumab	Sunitinib	<b>OS</b>				
			Number of events	182/425 (43 %)	227/422 (54 %)		
			Ukendt	-	-	-	-
			Median OS	median not reached [95% CI 35.6–not estimable]	26.6 months [22.1–33.4];	HR] 0.66 [95% CI 0.54–0.80]	p<0.0001
			OS rate ved 2 år	66 %	53 %		
			OS rate ved 30 mdr (opgivet)	60 %	47 %		
			<b>PFS</b>				
			Number of events	275/425 (65 %)	304/422 (72 %)		
			Median PFS	median 8.2 months [95% CI 6.9–10.0]	8.3 months [7.0–8.8];	HR 0.77 [95% CI 0.65–0.90],	p=0.0014)
			PFS rate ved 1 år	41 %	36 %		
			PFS rate ved 2 år	30 %	17 %		
			PFS rate ved 30 mdr.	28 %	12 %		
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			<b>Bivirkninger</b>	<b>RR (95% CI)</b>	<b>p-værdi</b>		
			<b>Events grad 3-4</b>				
			Ej opdelt på prognosegrupper – data indeholder derfor også fra god gruppe (samlet ITT)	255/547	342/535		



		<b>ORR, (events og response rate)</b>	178/425 (42 %)	124/422 (29 %)		p=0.0001
--	--	---	-------------------	----------------	--	----------

**Klinisk spørgsmål 5:**

Studie	I	C	O	Resultater pr. studiearm			
				I	C	HR/RR/OR (95%CI)	p-værdi
<b>Studienavn:</b> <b>TARGET</b> NCT-kode: NCT00073307 Forfatter og årstal: Escudier et al, 2007 Bukowski et al, 2007 Escudier et al, 2009 Negrier et al, 2010	Sorafenib	Placebo	OS				
			Number of events before cross over	97/451	123/452		
			Number of events 6 mdr efter cross over	171/451	196/452		
			Number of events 16 mdr efter crossover	278/451	283/452		
			Placebo-censored secondary OS analysis	424/903			
			Median OS før cross-over	NR	14,7	HR: 0,71 (0,54-0,94)	0,015
			Median OS 6 mdr efter cross-over	19,3	15,9	HR:0,77 (0,63-0,95)	0,015
			Median OS 16 mdr efter cross- over	17,8	15,2	HR: 0,88 (0,74-1,04)	0,146
			Placebo-censored secondary OS analysis	17,8	14,3	HR: 0,78 (0,62-0,97)	0,029
			OS rate ved 2 år	NA	NA	NA	NA
PFS							

			Number of events	147/384	195/385		
			Median PFS	5,5	2,8	HR: 0,44 (0,35;0,55)	<0,01
			PFS rate ved 1 år	N/A	N/A	N/A	N/A
			<b>Livskvalitet</b>			<b>Mean difference (95%CI)</b>	<b>p-værdi</b>
			Mean (SD)	Se bilag 7			
			<b>Bivirkninger gr. 3-4</b>				
				99/451	22/451		
			<b>Responstrate</b>			I: % (95% CI)	C: % (95% CI)
			OR	44/451	8/452		
			CR	1/451	0/452	<1 (0–1)	0 (0–1)
			PR	43/451	8/452	10 (7–13)	2 (1–4)
<b>Studienavn: RECORD-1</b>  NCT-kode: NCT00410124 Forfatter og årstal: Motzer et al, 2008 Motzer et al, 2010 Beaumont et al, 2011 Porta et al, 2012	Everolimus	Placebo	OS				
			Number of events	42/277	26/139		
			Median OS	14,8 måneder	14,4 måneder	HR, 0.87 (0.65-1.15)	0,162
			OS rate ved 2 år	N/A	N/A	N/A	N/A
			PFS				
			Number of events	101/272	90/138		
			Median PFS	4.9 months (95% confidence interval [CI],	1.9 months (95% CI, 1.8-1.9 months)	HR, 0.33; 95% CI, 0.25-0.43	<0,001

				4.0-5.5 months)							
			PFS-rate ved 1 år	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			
			Livskvalitet	N/A							
			Bivirkninger grad 3-4								
				53/269	2/135						
			Responstrate								
			OR	5/272	0/138						
			CR	0/272	0/138						
			PR	5/272	0/138						
<b>AXIS</b> NCT-kode: NCT00678392 Forfatter og årstal: Rini et al, 2011 Cella et al, 2013 Motzer et al, 2013 Escudier et al, 2014 Bracarda et al, 2019	Axitinib	Sorafenib	OS								
			Number of events	N/A	N/A						
			Median OS	20.1 (16.7 to 23.4)	19.2 (17.5 to 22.3)	HR: 0,97 (0,80-1,17)	0.3744				
			OS rate ved 2 år	N/A	N/A						
			PFS								
			Number of events	N/A	N/A						
			Median PFS	6,7 (6,3-8,6)	4,7 (4,6-5,6)	HR: 0,67 (0,54-0,81)	<0,0001				
			PFS-rate ved 1 år	N/A	N/A						
			Livskvalitet								
			Se bilag 7								
			Bivirkninger grad 3-4								
				241/359	199/355						
			Responstrate								
OR	19.4 % (15.4 to 23.9) 70/361	9.4 (6.6 to 12.9) 34/362	RR: 2,056 (1,408-3,003)	0,0001							

			CR	0	0		
			PR	19.4 % (15.4 to 23.9) 70/361	9.4 (6.6 to 12.9) 34/362		
<b>INTORSECT</b>  NCT-kode: NCT00474786 Forfatter og årstal: Hutson et al, 2013	Temsirolimus	Sorafenib	OS				
			Number of events				
			Median OS	12.27 (10.13 to 14.80)	16.64 (13.55 to 18.72)	HR: 1,31 (1,05-1,63)	0.0144
			OS rate ved 2 år				
			PFS				
			Number of events	/259	/253		
			Median PFS	4.28  (4.01 to 5.43)	3.91  (2.80 to 4.21)	HR: 0.87 (0.71to 1.07)	0.1933
			PFS-rate ved 1 år				
			Livskvalitet	N/A	N/A		
			Mean (SD)				
			Bivirkninger grad 3-4	103/249	86/252		
			Responstrate				
			OR	7.7% (4.8 to 11.7)	7.9% (4.9 to 11.9)		
CR	0/259	0/253					
PR	20/259	19/253					
<b>CHECKMATE-025</b>  NCT-kode: NCT01668784 Forfatter og årstal:	Nivolumab	Everolimus	OS				
			Number of events	183/410	215/411	HR: 0.73 (98.5% CI, 0.57 to 0.93)	0.002
			Median OS	25.00 (21.75 to NA)	19.55 (17.64 to 23.06)	HR: 0,73 (0,57-0,93)	0.0018

Motzer et al, 2015 Cella et al, 2016 Escudier et al, 2017			OS rate ved 2 år				
			PFS				
			Number of events	318/410	322/411		
			Median PFS	4.60 (3.71 to 5.39)	4.44 (3.71 to 5.52)	HR: 0,88 (0,75-1,03)	0.1135
			PFS-rate ved 1 år				
			Livskvalitet				
			Se bilag 7				
			Bivirkninger grad 3-4	19%	37%		
				76/406	145/397		
			Responstrate				
			OR	25.1% (21.0 to 29.6)	5.4 % (3.4 to 8.0)	OR: 5,98 (3,86-9,72)	<0,0001
CR	4/410	2/411					
PR	99/410	20/411					
<b>METEOR</b>  NCT-kode: NCT01865747 Forfatter og årstal: Choueiri et al, 2016 Cella et al, 2018 Escudier et al, 2018 Motzer et al, 2018 Powles et al, 2018	Cabozantinib	Everolimus	OS				
			Number of events	140/330	180/328		
			Median OS	21.4 (18.7 to NA)	16.5 (14.7 to 18.8)	HR: 0.66 (0,53-0,83)	0.0003
			OS rate ved 2 år	55%	30%		
			PFS				
			Number of events	180/330	214/328		
			Median PFS	7.4 (6.6 to 9.1)	3.8 (3.9 to 5.1)	HR: 0.51 (0.41- 0.62)	<0.0001
			PFS-rate ved 1 år	35%	15%		
			Livskvalitet	N=324	N=313		
			Se bilag 7				
Bivirkninger grad 3-4							

			235/331	193/322		
		Response rate				
		OR	24% (19-29)	4 % (2-7)		<0.0001
		CR	0	0		
		PR	57/330	11/328		

## 17 Bilag 7 Livskvalitetsdata

**Tabel 1: Nedenstående studier er anvendt i vurderingen af livskvalitet for klinisk spørgsmål 3 og 4**

Studie ID	Intervention	Komparator	QoL score, intervention	QoL score, komparator,	Angivet effektforskel
Checkmate-214*	Nivolumab +ipilimumab	Sunitinib	FKSI-19 (mean change from baseline) 4,00 95 % CI (1,91-6,09) FACT-G (total score) 4,77 95 % CI (1,73-7,82)	FKSI-19 (mean change from baseline) -3,14 95 % CI(-6,03- -0,25) FACT-G (total score) -4,32 95 % CI(-8,54- -0,11)	FKSI-19: 7,14 point  FACT-G: 9,09 point
VEG105192	Pazopanib	Placebo	Global health status/change from baseline (mean±SD) Uge 6: -3.2 ± 19.66 Uge 12: -3.6 ± 20.16 Uge 18: -2.5 ± 21.70 Uge 24: 0.1 ± 19.81 Uge 48: -0.3 ± 18.36 EQ-5D VAS (mean change from baseline±SD) Uge 6: -0.9 ± 21.07 Uge 12: 0.4 ± 22.55 Uge 18: 0.1 ± 23.2 Uge 24: 2.6 ± 22.16 Uge 48: 2.4 ± 24.21	Global health status/ change from baseline (mean±SD) Uge 6: -2.6 ± 19.18 Uge 12: -0.5±17.55 Uge 18: -0.3±18.13 Uge 24: -0.5±18.67 Uge 48: 0.3 ± 15.63 EQ-5D VAS (mean change from baseline±SD) Uge 6: -3.6 ± 23.04 Uge 12: 0.2 ± 25.35 Uge 18: 0.1 ± 19.35 Uge 24: 5.4 ± 21.27 Uge 48: 8.8 ± 23.96	Global health status Uge 6: 0,6 point Uge 12:3,1point Uge 18:2,2point Uge 24:0,6point Uge 48:0,6point  EQ-5D VAS Uge 6: 2,7 point Uge 12:0,2point Uge 18: 0 point Uge 24:2,8point Uge 48:6,4point
Tivo-1	Tivozanib	Sorafenib	FACT-G(LS mean change from baseline ±SE): -2.83 ± 1,04 FKSI-DRS(LS mean change from baseline ±SE): -0,94±0,33 EQ-5D(LS mean change from baseline ±SE): -0,05±0,02	FACT-G( LS mean change from baseline ±SE): -3,10±1,02 FKSI-DRS(LS mean change from baseline ±SE): -0,93±0,34 EQ-5D(LS mean change from baseline ±SE): -0,06±0,02	FACT-G: 0,27 point  FKSI-DRS: 0,01 point

					EQ-5D: 0,01 point
Comparz	Pazopanib	Sunitinib	FACIT-F mean change from baseline±SD Uge 4: -5.3 (11.00) Uge 10: -4.0 (10.28) Uge 16: -3.8 (10.13) Uge 22: -2.9 (9.77) FKSI-19 mean change from baseline±SD Uge 4: -5.0 (10.82) Uge10: -4.2 (10.95) Uge16: -4.8 (11.13) Uge22: -3.7 (10.49)	FACIT-F mean change from baseline±SD Uge 4: -6.7 (10.93) Uge 10: -6.3(10.65) Uge 16: -6.9(11.16) Uge 22: -6.5(10.51) FKSI-19 mean change from baseline±SD Uge 4: -6.6 (10.55) Uge10:-6.3 (11.21) Uge16:-6.3 (10.67) Uge22:-5.5 (10.13)	FACIT-F Uge 4: 1,4 point Uge 10:2,3point Uge 16:3,1point Uge 22:3,6point  FKSI-19 Uge 4:1,6 point Uge 10:2,1point Uge 16:1,5point Uge 22:1,8point
JAVELIN Renal 101	Avelumab +Axitinib	Sunitinib	Ikke publiceret	Ikke publiceret	
Keynote-426	Pembrolizumab +axitinib	Sunitinib	Least Squares (LS) Mean Change From Baseline to Week 30 in EORTC QLQ-C30: -4.05 (-6.03 to -2.07)	Least Squares (LS) Mean Change From Baseline to Week 30 in EORTC QLQ-C30: -2.35 (-4.44 to -0.26)	EORTC QLQ-C30: 1,7 point
SWITCH	Sorafenib	Sunitinib	Ikke undersøgt	Ikke undersøgt	
CABOSUN	Cabozantinib	Sunitinib	Ikke undersøgt	Ikke undersøgt	

\*Intermediær og dårlig prognosegruppe.

**Tabel 2: Nedenstående studier er anvendt i vurderingen af livskvalitet for klinisk spørgsmål 5**

Studie ID	Intervention	Komparator	QoL score intervention	QoL score, komparator,	Angivet effektforskel
<b>Target</b>	Sorafenib	Placebo	FKSI-10 mean score Overall 27.19 (0.23) Baseline: 28,1 Cycle 2 day 1 27.77 (0.23) Cycle 3 day 1 27.27 (0.22) Cycle 4 day 1 26.77 (0.25) Cycle 5 day 1 26.27 (0.30)  FACT-G PWB mean score Overall* 20.65 (0.17) Cycle 2 day 1 21.16 (0.19)	FKSI-10 mean score Overall† 27.20 (0.23) Baseline: 27,8 Cycle 2 day 1 27.78 (0.22) Cycle 3 day 1 27.28 (0.23) Cycle 4 day 1 26.78 (0.26) Cycle 5 day 1 26.28 (0.31)  FACT-G PWB mean score Overall* 20.70 (0.17) Cycle 2 day 1 21.21 (0.17)	At baseline and over time, there were no differences in mean scores for either the FACT-G or FKSI between the sorafenib and placebo groups. FKSI single-item analysis showed that sorafenib-treated patients reported significantly fewer symptoms and concerns

			Cycle 3 day 1 20.72 (0.19) Cycle 4 day 1 20.28 (0.22) Cycle 5 day 1 19.84 (0.26)	Cycle 3 day 1 20.77 (0.17) Cycle 4 day 1 20.33 (0.19) Cycle 5 day 1 19.89 (0.24)	versus placebo
<b>RECORD-1</b>	Everolimus	Placebo	<b>Time to deterioration:</b> EORTC QLQ-C30: 5.06 mdr. (3.78 to 7.39)  Global Health Status/QoL Scale(QL) Scores: 4.76 mdr. (3.71 to 6.47)  FKS-DRS Risk Score: 4.76 mdr. (3.75 to 7.39)	<b>Time to deterioration:</b> EORTC QLQ-C30: 4.57 mdr. (2.79 to NA)  Global Health Status/QoL Scale(QL)Scores 3.91 mdr. (2.79 to NA)  FKS-DRS Risk Score: 3.84 mdr. (2.04 to 4.57)	<b>Time to deterioration:</b> EORTC QLQ-C30: HR= 0.94, 95% CI 0.64–1.39; global health status/quality-of-life score HR:1.02, 95% CI 0.70– 1.50; FKSI-DRS risk score: HR: 0.82, 95% CI: 0.57–1.18
<b>AXIS</b>	Axitinib	Sorafenib	FKSI-DRS: 28.56 EQ-5D: 68.11 (mean)	FKSI-DRS: 28.44 EQ-5D:68.64 (mean)	FKSI-DRS: Forskel:0.35 95%CI: -0.63, 1.34, P- værdi: 0.4833 EQ-5D: forskel:0.02 95%CI:-0.01, 0.05, p- værdi: 0.1903
<b>INTORSECT</b>	Temsirolimus	Sorafenib	N/A	N/A	N/A
<b>Checkmate-025</b>	Nivolumab	Everolimus	FKSI-DRS Baseline: 30.2 [SD 4.4] Improvement from week 20 (mean change, SD 0.6, 3.8; p=0.031) through to week 104 (3.5, 4.1; p=0.0011;	FKSI-DRS Baseline: 30.1 [SD 4.8] deterioration from baseline from week 4 (mean change -1.5, SD 4.5; p<0.0001) through to week 32 (-1.1, 4.7; p=0.019) and again from week 60 (-1.6, 4.4; p=0.016) through to week 64 (- 1.5, 4.8; p=0.040;	Between the nivolumab and everolimus arms, differences (p<0.001) in the mean change from baseline to week 84 favouring nivolumab were also observed using MMRM analysis (1.7 [1.2–2.1]) with standardised mean difference Hedges' g (95% CI) of 0.4 (0.3–0.6)
<b>METEOR</b>	Cabozantinib	Everolimus	FKSI-19:56.7 (10.51) Median (range) 58 (25-76) FKSI-DRS: 29,1 (5,08) Median (range): 30 (12-36) EQ-VAS: 73.6 (18.62)	FKSI-19: 57.1 (10.17) Median (range) 58 (22-76) FKSI-DRS: 29,3 (4,92) Median (range): 30 (13-36) EQ-VAS: 74.1 (17.50)	The QoL questionnaire completion rates remained ≥ 75% through week 48 in each arm. There was no difference over time for FKSI-19 Total, FKSI-



					DRS, or EQ-5D data between the cabozantinib and everolimus arms.
--	--	--	--	--	--

## 18 Bilag 8: Resultater fra alle parvise sammenligninger i netværksmetaanalyser

### Klinisk spørgsmål 3: 1. linjebehandling til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe

OS:

		Komparator			
		Sunitinib	Pazopanib	Pembrolizumab + Avelumab + axitinib	
Intervention	Sunitinib	-	1.14 (0.82; 1.57)	1.56 (0.59; 4.14)	1.26 (0.34; 4.66)
	Pazopanib	0.88 (0.64; 1.22)	-	1.38 (0.49; 3.83)	1.24 (0.52; 2.98)
	Pembrolizuma	0.64 (0.24; 1.69)	0.73 (0.26; 2.02)	-	1.09 (0.43; 2.78)
	Avelumab + ax	0.81 (0.34; 1.94)	0.92 (0.36; 2.33)	1.26 (0.34; 4.66)	-

PFS:

		Komparator			
		Sunitinib	Sorafenib	Pembrolizumab + Avelumab + axitinib	
Intervention	Sunitinib	-	0.77 (0.48; 1.24)	1.23 (0.81; 1.89)	<b>1.85 (1.10; 3.12)</b>
	Sorafenib	1.30 (0.81; 2.09)	-	1.61 (0.85; 3.04)	<b>2.41 (1.19; 4.89)</b>
	Pembrolizuma	0.81 (0.53; 1.24)	0.62 (0.33; 1.18)	-	1.50 (0.77; 2.93)
	Avelumab + ax	<b>0.54 (0.32; 0.91)</b>	<b>0.41 (0.20; 0.84)</b>	0.67 (0.34; 1.30)	-

Bivirkninger grad 3-4:

		Komparator					
		Tivozanib	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Pembrolizumab + axit	avelumab + axitinib
Intervention	Tivozanib	-	0.91 (0.80; 1.03)	0.90 (0.73; 1.09)	0.89 (0.72; 1.08)	0.83 (0.66; 1.03)	0.90 (0.72; 1.11)
	Sorafenib	1.10 (0.97; 1.24)	-	0.99 (0.85; 1.14)	0.97 (0.82; 1.15)	0.91 (0.76; 1.10)	0.99 (0.83; 1.17)
	Sunitinib	1.12 (0.92; 1.36)	1.01 (0.87; 1.18)	-	0.99 (0.92; 1.06)	0.92 (0.83; 1.03)	1.00 (0.92; 1.09)
	Pazopanib	1.13 (0.92; 1.40)	1.03 (0.87; 1.22)	1.01 (0.94; 1.09)	-	0.94 (0.82; 1.07)	1.02 (0.91; 1.14)
	Pembrolizumab	1.21 (0.97; 1.51)	1.10 (0.91; 1.32)	1.08 (0.97; 1.21)	1.07 (0.94; 1.22)	-	1.09 (0.95; 1.25)
	avelumab + ax	1.11 (0.90; 1.39)	1.01 (0.85; 1.20)	1.00 (0.91; 1.08)	0.98 (0.88; 1.10)	0.92 (0.80; 1.05)	-

Objektiv responsrate:

Bucher's indirect adjusted comparison			
	avelumab+axitinib	Sunitinib	Pembrolizumab + axitinib
avelumab+axitinib	-	1.82 (1.35; 2.43)	1.36 (0.95; 1.95)
Sunitinib	0.55 (0.41; 0.74)	-	0.75 (0.60; 0.92)
Pembrolizumab + axitinib	0.74 (0.51; 1.06)	1.34 (1.09; 1.66)	-

**Klinisk spørgsmål 4: 1. linjebehandling til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe**
*OS:*

		Komparator					
		Sunitinib	Pazopanib	Pembrolizumab + Cabozantinib	Nivoluman + ipilimu	Avelumab+axitinib	
Intervention	Sunitinib	-	1.11 (0.92; 1.35)	<b>2.00 (1.41; 2.83)</b>	1.25 (0.83; 1.89)	<b>1.52 (1.24; 1.85)</b>	1.39 (0.93; 2.07)
	Pazopanib	0.90 (0.74; 1.09)	-	<b>1.80 (1.21; 2.67)</b>	1.13 (0.71; 1.78)	<b>1.36 (1.03; 1.80)</b>	1.25 (0.80; 1.96)
	Pembrolizuma	<b>0.50 (0.35; 0.71)</b>	<b>0.56 (0.37; 0.83)</b>	-	0.62 (0.37; 1.07)	0.76 (0.51; 1.13)	0.69 (0.41; 1.18)
	Cabozantinib	0.80 (0.53; 1.21)	0.89 (0.56; 1.40)	1.60 (0.94; 2.74)	-	1.21 (0.77; 1.92)	1.11 (0.62; 1.97)
	Nivolumab + ip	<b>0.66 (0.54; 0.80)</b>	<b>0.73 (0.56; 0.97)</b>	1.32 (0.89; 1.97)	0.82 (0.52; 1.31)	-	0.92 (0.59; 1.43)
	Avelumab+axi	0.72 (0.48; 1.08)	0.80 (0.51; 1.25)	1.44 (0.85; 2.44)	0.90 (0.51; 1.60)	1.09 (0.70; 1.71)	-

*PFS:*

		Komparator					
		Sunitinib	Sorafenib	Pembrolizumab + Avelumab + axitinib	Cabozantinib	Nivolumab + ipilimumab	
Intervention	Sunitinib	-	0.88 (0.60; 1.30)	<b>1.49 (1.19; 1.88)</b>	<b>1.45 (1.16; 1.81)</b>	<b>2.08 (1.35; 3.22)</b>	<b>1.30 (1.10; 1.53)</b>
	Sorafenib	1.14 (0.77; 1.68)	-	<b>1.70 (1.08; 2.67)</b>	<b>1.65 (1.06; 2.58)</b>	<b>2.38 (1.33; 4.26)</b>	1.48 (0.97; 2.26)
	Pembrolizuma	<b>0.67 (0.53; 0.84)</b>	<b>0.59 (0.37; 0.92)</b>	-	0.97 (0.70; 1.34)	1.40 (0.85; 2.29)	0.87 (0.66; 1.16)
	Avelumab + ax	<b>0.69 (0.55; 0.86)</b>	<b>0.60 (0.39; 0.95)</b>	1.03 (0.75; 1.42)	-	1.44 (0.88; 2.34)	0.90 (0.68; 1.18)
	Cabozantinib	<b>0.48 (0.31; 0.74)</b>	<b>0.42 (0.23; 0.75)</b>	0.72 (0.44; 1.17)	0.70 (0.43; 1.14)	-	0.62 (0.39; 1.00)
	Nivolumab + ip	<b>0.77 (0.65; 0.91)</b>	0.68 (0.44; 1.03)	1.15 (0.87; 1.52)	1.12 (0.85; 1.47)	<b>1.60 (1.01; 2.56)</b>	-

Bivirkninger grad 3-4:

Intervention	Komparator								
	Tivozanib	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Pembolizumab + axitinib	Avelumab + axitinib	Cabozantinib	Nivolumab+ipilimumab	
Tivozanib	-	0.91 (0.80; 1.03)	0.90 (0.74; 1.08)	0.88 (0.72; 1.08)	0.83 (0.66; 1.03)	0.90 (0.73; 1.10)	0.78 (0.58; 1.03)	1.23 (0.99; 1.53)	
Sorafenib	1.10 (0.98; 1.25)	-	0.99 (0.85; 1.15)	0.97 (0.82; 1.15)	0.91 (0.76; 1.10)	0.99 (0.83; 1.17)	0.86 (0.66; 1.11)	<b>1.35 (1.12; 1.63)</b>	
Sunitinib	1.12 (0.93; 1.35)	1.01 (0.87; 1.18)	-	0.99 (0.92; 1.06)	0.92 (0.83; 1.03)	1.01 (0.92; 1.09)	0.87 (0.70; 1.07)	<b>1.37 (1.23; 1.53)</b>	
Pazopanib	1.13 (0.92; 1.39)	1.03 (0.87; 1.22)	1.01 (0.94; 1.09)	-	0.94 (0.82; 1.07)	1.02 (0.91; 1.14)	0.88 (0.70; 1.10)	<b>1.39 (1.22; 1.59)</b>	
Pembolizumab	1.21 (0.97; 1.51)	1.10 (0.91; 1.32)	1.08 (0.97; 1.21)	1.07 (0.94; 1.22)	-	1.09 (0.95; 1.25)	0.94 (0.74; 1.19)	<b>1.49 (1.27; 1.74)</b>	
Avelumab + ax	1.11 (0.91; 1.37)	1.01 (0.85; 1.20)	1.00 (0.91; 1.08)	0.98 (0.88; 1.10)	0.92 (0.80; 1.05)	-	0.87 (0.69; 1.09)	<b>1.37 (1.19; 1.57)</b>	
Cabozantinib	1.28 (0.97; 1.72)	1.17 (0.90; 1.52)	1.15 (0.93; 1.43)	1.13 (0.91; 1.42)	1.06 (0.84; 1.35)	1.16 (0.92; 1.46)	-	<b>1.58 (1.25; 2.01)</b>	
Nivolumab+ipi	0.81 (0.65; 1.01)	<b>0.74 (0.61; 0.89)</b>	<b>0.73 (0.65; 0.81)</b>	<b>0.72 (0.63; 0.82)</b>	<b>0.67 (0.58; 0.79)</b>	<b>0.73 (0.64; 0.84)</b>	<b>0.63 (0.50; 0.80)</b>	-	

Objektiv responsrate:

Intervention	Komparator					
	Sunitinib	Avelumab + axitinib	Nivolumab + ipilumab	Cabozantinib	Pembrolizumab+axitinib	
Sunitinib	-	<b>0.48 (0.38; 0.60)</b>	<b>0.70 (0.58; 0.84)</b>	<b>0.43 (0.17; 0.99)</b>	<b>0.53 (0.43; 0.64)</b>	
Avelumab + ax	<b>2.09 (1.68; 2.64)</b>	-	<b>1.47 (1.10; 1.96)</b>	0.91 (0.35; 2.15)	1.11 (0.82; 1.50)	
Nivolumab + ipi	<b>1.43 (1.19; 1.72)</b>	<b>0.68 (0.51; 0.91)</b>	-	0.62 (0.24; 1.45)	<b>0.75 (0.57; 0.99)</b>	
Cabozantinib	<b>2.31 (1.01; 5.88)</b>	1.11 (0.47; 2.90)	1.62 (0.69; 4.19)	-	1.22 (0.52; 3.17)	
Pembrolizuma	<b>1.89 (1.55; 2.33)</b>	0.90 (0.67; 1.23)	<b>1.33 (1.01; 1.75)</b>	0.82 (0.32; 1.93)	-	

**Klinisk spørgsmål 5: 2. linjebehandling af patienter med mRCC**
*OS:*

		Komparator						
		Placebo	Sorafenib	Temsirolimus	Axitinib	Everolimus	Cabozantinib	Nivolumab
Intervention	Placebo	-	1.14 (0.96; 1.35)	0.87 (0.66; 1.15)	1.17 (0.91; 1.51)	1.15 (0.86; 1.53)	<b>1.74 (1.21; 2.51)</b>	<b>1.57 (1.11; 2.23)</b>
	Sorafenib	0.88 (0.74; 1.04)	-	<b>0.76 (0.61; 0.95)</b>	1.03 (0.85; 1.25)	1.01 (0.72; 1.41)	<b>1.53 (1.03; 2.29)</b>	1.38 (0.94; 2.04)
	Temsirolimus	1.15 (0.87; 1.52)	<b>1.31 (1.05; 1.63)</b>	-	<b>1.35 (1.01; 1.81)</b>	1.32 (0.89; 1.97)	<b>2.00 (1.27; 3.17)</b>	<b>1.81 (1.16; 2.82)</b>
	Axitinib	0.85 (0.66; 1.10)	0.97 (0.80; 1.17)	<b>0.74 (0.55; 0.99)</b>	-	0.98 (0.67; 1.44)	1.48 (0.95; 2.32)	1.34 (0.87; 2.06)
	Everolimus	0.87 (0.65; 1.16)	0.99 (0.71; 1.38)	0.76 (0.51; 1.13)	1.02 (0.70; 1.50)	-	<b>1.52 (1.21; 1.90)</b>	<b>1.37 (1.13; 1.67)</b>
	Cabozantinib	<b>0.58 (0.40; 0.83)</b>	<b>0.65 (0.44; 0.97)</b>	<b>0.50 (0.32; 0.79)</b>	0.67 (0.43; 1.05)	<b>0.66 (0.53; 0.83)</b>	-	0.90 (0.67; 1.22)
	Nivolumab	<b>0.64 (0.45; 0.90)</b>	0.72 (0.49; 1.06)	<b>0.55 (0.35; 0.86)</b>	0.75 (0.48; 1.15)	<b>0.73 (0.60; 0.89)</b>	1.11 (0.82; 1.49)	-

*PFS:*

		Komparator						
		Placebo	Sorafenib	Temsirolimus	Axitinib	Everolimus	Cabozantinib	Nivolumab
Intervention	Placebo	-	<b>2.28 (1.81; 2.85)</b>	<b>2.61 (1.93; 3.55)</b>	<b>3.39 (2.50; 4.60)</b>	<b>3.02 (2.31; 3.98)</b>	<b>5.93 (4.23; 8.36)</b>	<b>3.44 (2.51; 4.71)</b>
	Sorafenib	<b>0.44 (0.35; 0.55)</b>	-	1.15 (0.94; 1.41)	<b>1.49 (1.22; 1.83)</b>	1.33 (0.94; 1.89)	<b>2.61 (1.73; 3.93)</b>	<b>1.51 (1.03; 2.22)</b>
	Temsirolimus	<b>0.38 (0.28; 0.52)</b>	0.87 (0.71; 1.07)	-	1.30 (0.97; 1.73)	1.16 (0.77; 1.74)	<b>2.27 (1.44; 3.59)</b>	1.32 (0.85; 2.03)
	Axitinib	<b>0.29 (0.22; 0.40)</b>	<b>0.67 (0.55; 0.82)</b>	0.77 (0.58; 1.03)	-	0.89 (0.59; 1.34)	<b>1.75 (1.11; 2.76)</b>	1.01 (0.65; 1.57)
	Everolimus	<b>0.33 (0.25; 0.43)</b>	0.75 (0.53; 1.07)	0.86 (0.58; 1.30)	1.12 (0.75; 1.69)	-	<b>1.96 (1.60; 2.41)</b>	1.14 (0.97; 1.33)
	Cabozantinib	<b>0.17 (0.12; 0.24)</b>	<b>0.38 (0.25; 0.58)</b>	<b>0.44 (0.28; 0.69)</b>	<b>0.57 (0.36; 0.90)</b>	<b>0.51 (0.41; 0.63)</b>	-	<b>0.58 (0.45; 0.75)</b>
	Nivolumab	<b>0.29 (0.21; 0.40)</b>	<b>0.66 (0.45; 0.97)</b>	0.76 (0.49; 1.18)	0.99 (0.64; 1.53)	0.88 (0.75; 1.03)	<b>1.73 (1.33; 2.24)</b>	-

Bivirkninger grad 3-4:

		Komparator						
		Placebo	Sorafenib	Temsirolimus	Axitinib	Everolimus	Cabozantinib	Nivolumab
Intervention	Placebo	-	<b>0.22 (0.15; 0.31)</b>	<b>0.18 (0.11; 0.28)</b>	<b>0.19 (0.12; 0.29)</b>	<b>0.05 (0.00; 0.19)</b>	<b>0.04 (0.00; 0.16)</b>	<b>0.10 (0.01; 0.37)</b>
	Sorafenib	<b>4.62 (3.19; 6.75)</b>	-	0.82 (0.65; 1.03)	0.88 (0.73; 1.06)	<b>0.24 (0.02; 0.90)</b>	<b>0.20 (0.02; 0.76)</b>	0.47 (0.05; 1.79)
	Temsirolimus	<b>5.63 (3.63; 8.71)</b>	1.22 (0.97; 1.53)	-	1.07 (0.80; 1.44)	0.29 (0.03; 1.11)	<b>0.24 (0.02; 0.94)</b>	0.57 (0.06; 2.20)
	Axitinib	<b>5.26 (3.47; 8.03)</b>	1.14 (0.94; 1.37)	0.93 (0.69; 1.26)	-	0.28 (0.03; 1.04)	<b>0.23 (0.02; 0.87)</b>	0.54 (0.05; 2.05)
	Everolimus	<b>19.23 (5.36; 212.20)</b>	<b>4.12 (1.11; 42.36)</b>	3.42 (0.90; 34.76)	3.63 (0.96; 38.11)	-	<b>0.84 (0.75; 0.93)</b>	<b>1.95 (1.54; 2.50)</b>
	Cabozantinib	<b>23.04 (6.39; 252.40)</b>	<b>4.94 (1.32; 50.87)</b>	<b>4.09 (1.07; 41.33)</b>	<b>4.36 (1.15; 45.95)</b>	<b>1.20 (1.07; 1.34)</b>	-	<b>2.34 (1.80; 3.07)</b>
	Nivolumab	<b>9.85 (2.70; 107.80)</b>	2.12 (0.56; 21.87)	1.75 (0.45; 17.86)	1.87 (0.49; 19.43)	<b>0.51 (0.40; 0.65)</b>	<b>0.43 (0.33; 0.55)</b>	-

Objektiv responsrate:

		Komparator						
		Placebo	Sorafenib	Temsirolimus	Axitinib	Everolimus	Cabozantinib	Nivolumab
Intervention	Placebo	-	<b>0.18 (0.08; 0.36)</b>	<b>0.17 (0.06; 0.43)</b>	<b>0.08 (0.03; 0.19)</b>	0.04 (0.00; 1.06)	<b>0.01 (0.00; 0.20)</b>	<b>0.01 (0.00; 0.23)</b>
	Sorafenib	<b>5.68 (2.81; 13.28)</b>	-	0.97 (0.52; 1.80)	<b>0.48 (0.32; 0.70)</b>	0.23 (0.00; 6.43)	0.04 (0.00; 1.26)	0.05 (0.00; 1.43)
	Temsirolimus	<b>5.84 (2.31; 16.76)</b>	1.03 (0.55; 1.91)	-	0.49 (0.24; 1.03)	0.23 (0.00; 7.02)	0.04 (0.00; 1.36)	0.05 (0.00; 1.55)
	Axitinib	<b>11.79 (5.30; 29.89)</b>	<b>2.07 (1.43; 3.09)</b>	2.02 (0.97; 4.20)	-	0.49 (0.00; 13.64)	0.08 (0.00; 2.66)	0.10 (0.00; 3.05)
	Everolimus	24.34 (0.95; 33390.00)	4.27 (0.16; 6673.00)	4.27 (0.14; 6569.00)	2.06 (0.07; 3301.00)	-	<b>0.17 (0.08; 0.32)</b>	<b>0.22 (0.13; 0.33)</b>
	Cabozantinib	<b>141.60 (4.98; 210100.00)</b>	25.01 (0.79; 39470.00)	24.78 (0.74; 38080.00)	12.16 (0.38; 19870.00)	<b>5.73 (3.09; 11.87)</b>	-	1.23 (0.57; 2.84)
	Nivolumab	<b>113.80 (4.29; 156100.00)</b>	20.02 (0.70; 31060.00)	19.92 (0.64; 30710.00)	9.72 (0.33; 15290.00)	<b>4.65 (3.06; 7.42)</b>	0.81 (0.35; 1.76)	-

## 19 Bilag 9: Evidensens kvalitet og GRADE

### Klinisk spørgsmål 3 og 4:

”Risk of Bias” vurderet for studier inkluderet i klinisk spørgsmål 3 og 4:

**SWITCH:** Eichelberg et al.2015:

<b>Ref or Label</b>	Eichelberg2015	<b>Aim</b>	Assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
<b>Experimental</b>	So-Su	<b>Comparator</b>	Su-So	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	PFS/OS/HR/ORR/TTP	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	The allocation sequence was generated by a third party, who did not additionally take part in the trial.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	Any difference in baseline statistics appear to be due to chance.
	<b>Risk of bias judgment</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	The trial was open-label.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI	It is unclear to what extent blinding of physicians was implemented.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			PN	

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Efficacy data were analyzed in the intention-to-treat.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	The amount of missing data appears to be small, based on the number of patients enrolled, and the number of patients from the analysis (missing data was not imputed)
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Outcomes were prespecified.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Not for objective outcomes (death etc.)  This could be the case for subjective outcomes, as assessors were not blinded.



	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	The open-label character of the study, included the assessors not being blinded.
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	Progression was confirmed radiologically, by assessors aware of the arm assignment.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	There is, however, no evidence of this having an effect
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	The only concern is a post-hoc subgroup analysis undertaken.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

**CABOSUN:** Choueiri et al. 2018, Choueiri et al. 2017 – cabozantinib vs. sunitinib

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low risk</b>	Randomly assigned at 1:1 allocation and stratified by IMDC risk risk and metastases.
Allocation concealment	<b>Low risk</b>	Patient centrally interactive assignment to groups permuted in blocks of 4.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	<b>Low</b>	As the outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee, there is a low risk of bias regarding the performance bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS,	<b>Low</b>	Responsa data were evaluated by independent review.
Safety and tolerability	<b>Low</b>	Adverse events were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, version 3.0.11 There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	ITT analysis were performed.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Intention-to-treat analysis are performed and data were reported for all prespecified primary (PFS) and secondary pitcomes (ORR, OS, safety). Data for time to response and duration of response are not reported as prespecified in the study protocol.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall, there is a low risk of bias.

**COMPARZ:** Motzer et al. 2013 og 2014 – pazopanib vs. sunitinib.

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low risk</b>	Patients were randomly assigned to one of the two study drugs in a 1:1 ratio in permuted blocks of four. Randomization was stratified according to Karnofsky performance- status score (70 or 80 vs. 90 or 100), level of lac- tate dehydrogenase (>1.5 vs. ≤1.5 times the upper limit of the normal range), and nephrectomy (yes vs. no).
Allocation concealment	<b>High</b>	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	<b>Low</b>	As the outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee, there is a low risk of bias regarding the performance bias.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	<b>Some concerns</b>	Due to the nature of the measurement (a questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS,	<b>Low</b>	We performed disease assessments with the use of computed tomography or magnetic resonance imaging at baseline, every 6 weeks until week 24, and every 12 weeks thereafter until progression of disease. Imaging data were reevaluated by an independent review committee whose members were unaware of the treatment assignments to assess the primary end point and tumor response according to RECIST, version 1.0. Patient follow- up continued until death or withdrawal from the study.
Safety and tolerability	<b>Low</b>	Adverse events were graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute, version 3.0.11 Cardiac function was monitored on echocardiograms or multigated ac- quisition scans obtained every three cycles. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Subjective outcome: Quality of life (FACT-G, FKSI-DRS and EuroQol-5D questionnaire)	<b>Some concerns</b>	As the quality of life was measured via a questionnaire, there are by definition some concerns of bias. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	A total of 8 patients (3 patients in the pazopanib group and 5 in the sunitinib group) did not receive any study therapy for vari- ous reasons, including withdrawal of consent. Efficacy data were analyzed in the intention- to-treat population (all patients who underwent randomization).

Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Some concerns</b>	Intention-to-treat analysis are performed and data were reported for all prespecified primary (PFS) and secondary pitcomes (ORR, OS, safety). Data for time to response and duration of response are not reported as prespecified in the study protocol.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Some concerns</b>	There some concerns of bias due to the selection, detection, performance and reporting bias. The overall risk of bias is perceived as ‘Some concerns’.

**Tivo-1: - Tivozanib vs. sorafenib**

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Some concerns</b>	Patients were randomly assigned 1:1 to either tivozanib or sorafenib as their initial targeted therapy. Random assignment of patients was stratified by geographic region, number of prior treatments for metastatic disease, and number of metastatic sites/organs involved.
Allocation concealment	<b>High</b>	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	<b>Low</b>	As the outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee, there is a low risk of bias regarding the performance bias.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	<b>Some concerns</b>	Due to the nature of the measurement (a questionnaire), there are some concerns of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS,	<b>Low</b>	All imaging scans were evaluated by independent radiology review blinded to study treatment. Tumor response was evaluated according to RECIST version 1.0. Patients with radiologic evidence of PD, as assessed by the investigator, had confirmation by blinded independent radiology review within 48 hours. This independent review to confirm investigator-called PD was a separate process from the third-party review of response performed by the core imaging laboratory to assess the primary end point. Confirmation of PD was

		not required if significant clinical deterioration, appearance of new lesions, or > 50% increase in measurable disease per RECIST was noted by the investigator. 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.
Safety and tolerability	<b>Low</b>	AEs were collected throughout the patients' participation, including a period of 30 days after the last dose of study drug. AEs were graded according to the National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Subjective outcome: Quality of life (FACT-G, FKSI-DRS and EuroQol-5D questionnaire)	<b>Some concerns</b>	As the quality of life was measured via a questionnaire, there are by definition some concerns of bias. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	All randomized patients (minus one in the tivozanib group) in both groups received study treatment.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Some concerns</b>	Results of duration of response is not reported in the publication.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Some concerns</b>	There some concerns of bias due to the selection, detection and performance bias. The overall risk of bias is perceived as 'Some concerns'.

**Javelin renal 101: Motzer et al 2019 - avelumab/axitinib vs. sunitinib**

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>High</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Some concerns</b>	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	<b>Low</b>	No data are reported for quality of life.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	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'.

**Keynote 426:** Rini et al. 2019 - pembrolizumab/axitinib vs sunitinib

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	The subjects were randomized randomly assigned in a 1:1 ratio to receive pembrolizumab (200 mg) intravenously once every 3 weeks plus axitinib (5 mg) orally twice daily or sunitinib (50 mg) orally once daily for the first 4 weeks of each 6-week cycle. Randomization was stratified according to IMDC risk score and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world).
Allocation concealment	<b>High</b>	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	<b>Low</b>	Outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	-	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	<b>Some concerns</b>	The data were 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	<b>Low</b>	No data are reported for quality of life.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	<b>Low</b>	The risk of bias is judged as low as 99% of the intervention and comparator group received treatment as assigned.
Reporting bias: selective reporting outcome data	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	There are some concerns of bias due to the selection 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'.

**CABOSUN: Choueiri 2017, Choueiri 2018**

<b>Experimental</b>	Cabozantinib	<b>Comparator</b>	Sunitinib	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/PFS/AE/ORR	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	The randomisation appears to be adequate. Randomisation was stratified by IMDC risk group (intermediate or poor), and the

<b>process</b>	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	presence of bone metastases (yes or no) using the dynamic allocation method.
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Baseline statistics appear to be well balanced, with any difference being due to chance.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	The trial was open-label, and thus the patients were aware of their allocation.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	It is unclear whether personnel administering treatment were aware of allocation, but this is deemed likely based on the trial being open-label.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	No sign that this is the case.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	The analysis was retrospective and blinded.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Baseline tumour response is missing in both studies, more so in the Sunitinib arm.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	It is reported that censoring was utilised to ensure these patients did not affect the result.



	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN	As the trial was open label, the assesment of adverse events is deemed inappropriate.  There is no concern regarding PFS, OS and OR, as blinded personel was used here.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Only deemed the case for AE.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	This is the case for assessers of AEs.
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	This is deemed to be the case for AE.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	There is no evidence that this bias influenced the results.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
	<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

**CHECKMATE-214: Motzer et al 2018/2019, Cella et al 2019**

<b>Experimental</b>	Nivolumab/Ipilimumab	<b>Comparator</b>	Sunitinib	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/PFS/ORR/AE	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	"Randomization (in a 1:1 ratio) was performed with a block size of 4 with stratification according to IMDC risk score (0 vs. 1 or 2 vs. 3 to 6) and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world)."
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	The trial was open-label.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			NI	It is not clear whether or not carers were blinded.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N	It appears that no deviations are present, except a protocol amendment later in the trial, which allowed patients in the comparator arm til crossover. This was only allowed after the primary endpoint.

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	There some patients for which the response was not reported/determined, but this is deemed negligible.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	PN	It is unclear to what extent the assessors were blinded. To assess response an independent committee was used, which was probably blinded but this is not reported.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	See above.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	NI	Blinding of assessors is not reported.

	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PY	This may be the case for outcomes such as AEs.
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Outcomes and endpoints are reported to follow protocol.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

### Klinisk spørgsmål 5:

**TARGET:** Motzer et al 2017

<b>Experimental</b>	Sorafenib	<b>Comparator</b>	PBO	<b>Source</b>	Journal article(s) with results of the trial
<b>Outcome</b>	OS/PFS/ORR/AE	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>

<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	The randomisation was stratified on country and MSKCC prognostic score.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Any differences in baseline characteristics appear to be down to chance.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	The trial was double-blind. Open-label use of the intervention was allowed after confirmed (and documented) progression.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Analysis was performed for the ITT population. Interim analysis was performed as prescribed in the study protocol.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Data for the ORR was missing for 11% for the sorafenib arm and 15% in the control arm.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	The amount of missing data is approximately evenly distributed between the arms. The missingness of data is

			deemed to not have affected the estimated effect.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Assessors were blinded, and therefore the measurements are deemed appropriate.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	Analysis were preplanned, with exception to an analysis of the overall survival carried out at the time of crossover.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	

<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
---------------------	-------------------------------	------------	--

**INTORSECT: Hutson et al 2014:**

<b>Experimental</b>	Temsirolimus	<b>Comparator</b>	Sorafenib	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	PFS/OS/ORR	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	Randomization was stratified according to baseline factors:  prior nephrectomy (yes or no), duration of sunitinib therapy (or180 days), tumor histology (clear or non-clear cell), and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic group (favorable, intermediate, or poor).  Baseline characteristics appear balanced.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	The trial was open-label.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			N	No deviations are reported.

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Data is missing for 7 % of the population in both arms.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	Missingness deemed to be balanced and likely unrelated to treatment.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Death is an objective outcome. Progression was determined by a committee, lowering the risk of bias.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PY	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	



	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	No deviation from the protocol is reported.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Multiple analysis not reported.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	

**Checkmate-025: Motzer et al 2015**

<b>Experimental</b>	Nivolumab	<b>Comparator</b>	Everolimus	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/ORR/PFS/AE/QoL	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	Randomization (in a 1:1 ratio) was performed with a block size of 4, with stratification according to region (United States or Canada, Western Europe, and the rest of the world), Memorial Sloan
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	

			<p>Kettering</p> <p>Cancer Center (MSKCC) prognostic risk group,</p> <p>and the number of previous antiangiogenic therapy regimens (one or two) for advanced renalcell carcinoma.</p>
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No problem suggested by baseline characteristics.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	The trial was open-label, and no personnel blinding is reported.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	None reported.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	It appears that there is no missing data at all.

	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	For QoL: This is a subjective outcome, and may therefore be inappropriate in an open-label trial.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	No difference in the way outcomes are measured has been reported.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	Y	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	This is mostly the case for QoL. Death is an objective outcome, and therefore the same concern does not exist. There may also be some concern with regard to progression, as it is not described to what extent blinding is used to assess progression.
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	N	The data was never blinded for analysts.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Some concerns</b>	

**RECORD-1: Motzer et al 2018**

<b>Experimental</b>	Everolimus	<b>Comparator</b>	PBO	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/PFS/ORR/QoL/AE	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	Patients were randomly stratified according to MSKCC prognostic score and previously cancer treatment.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	Baseline characteristics appear balanced.
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	The trial was double-blinded, and adequate concealment measures were undertaken, with treatment delivered in identical tablets.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			NA	

	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Analysis was performed on a ITT basis.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	Response could not be determined for 17 and 22% of the patients in the Everolimus and PBO arms, respectively.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Y	The missingness is deemed to be balanced enough to be negligible.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Independent committee were used to assess progression and response.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	The Independent review committee was blinded.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	The study is double-blinded
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	An additional analysis was planned, but the trial was cut short for ethical and treatment reasons. This does not cause concern, and no other deviations are reported.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	

**METEOR: Powles et al 2018**

<b>Experimental</b>	Cabozantinib	<b>Comparator</b>	Everolimus	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/PFS/ORR	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	Randomisation was done in blocks, stratifying on MSKCC and number of previous VEGFR tyrosinekinase inhibitor treatments.  The assignment was done using a centralised interactive voice and web response system.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	

	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	Baseline characteristics appear balanced.
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	The trial was open-label.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	Patients and investigators were aware of assignment, but study personnel were not.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	N	This does not appear to be the case.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y	Analysis was performed for the ITT population.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	There is little to no missing data.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	

	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	The outcomes in the study is death, which is not subjective, and progression for which a independent committee was used for assesment.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	But the outcome is not subjective. (NB: see above reasons also.)
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	The analysis was not preplanned, but the manor in which the analysis was performed, follow a planned analysis scheduled later in the course of the study.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	



<b>Experimental</b>	Axitinib	<b>Comparator</b>	Sorafenib	<b>Source</b>	
<b>Outcome</b>	OS/PFS/ORR	<b>Results</b>		<b>Weight</b>	1
<b>Domain</b>	<b>Signalling question</b>			<b>Response</b>	<b>Comments</b>
<b>Bias arising from the randomization process</b>	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	Randomisation was done in a 1:1 basis, with stratification using ECOG-score and previous treatment. Randomisation lists were generated by an independent party, in permuted blocks.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	Baseline characteristics appear balanced.
	<b>Risk of bias judgement</b>			<b>Low</b>	
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Y	The trial was open-label
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			PN	Blinding of carers is not described, but given the context of trial it is unlikely.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?			Y	There were a negligible amount of protocol deviations.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?			N	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?			NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?			Y	The analysis was performed in the ITT population.

	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias due to missing outcome data</b>	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y	There is little to no missing data.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Bias in measurement of the outcome</b>	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Y	
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	NB: The assesment of AEs is the only outcome that could cause concern, as neither assessors or patients were blinded. The use of systematic grading of AE lower this concern somewhat.

<b>Bias in selection of the reported result</b>	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y	No deviations reported.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	
	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	
<b>Overall bias</b>	<b>Risk of bias judgement</b>	<b>Low</b>	

### GRADE-tabeller for direkte sammenligninger – Klinisk Spørgsmål 3

#### Pazopanib vs. Sunitinib

Bibliography: COMPARZ: Motzer et al. 2013 & 2014

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

Median OS (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>HR 0.88</b> (0.64 to 1.22) [Median OS]	<b>-- per 1,000</b> (from -- to -- -)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	---	---	-------------	----------

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

Bivirkninger grad 3-4 (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none		0.0%	<b>RR 1.01</b> (0.94 to 1.09)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	------	----------------------------------	---	-------------	-----------

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

### Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- Konfidensintervallerne tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at intervention og komparator har ens effekt.

### Tivozanib vs. Sorafenib

Bibliography: TIVO-1: Motzer et al. 2013

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

Bivirkninger (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tivozanip	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			Rate ratio 0.91 (0.80 to 1.03)	-- per 1000 patient(s) per years (from -- to --)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval

### Explanations

- a. Der er nedgraderet for "risk of bias" på baggrund af, at RoB af studiet er "some concern".
- b. Nedgraderet, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- c. Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en gavnlige eller ens effekt.

### Pembrolizumab/Axitinib vs. Sunitinib

Bibliography: Keynote-426: Rini 2019

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab/Axitinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.64 (0.24 to 1.68) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Overall Survival (assessed with: HR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab/Axitinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

**Progression Free Survival (assessed with: HR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>HR 0.81</b> (0.53 to 1.24) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

**Bivirkninger (assessed with: Relative Risk)**

1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none			<b>Rate ratio 1.08</b> (0.97 to 1.21)	-- per 1000 patient(s) per years (from -- to --)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	--	--	------------------	----------

**Objective Response Rate (assessed with: RR)**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab/Axitinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			Rate ratio <b>1.34</b> (1.09 to 1.66)	-- per <b>1000</b> patient(s) per years (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

#### Explanations

- Der er nedgraderet, da dette studie er det eneste, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- Baseret på konfidensintervallet kan hverken en skadelig, gavnlig eller ens effekt udelukkes.
- Der nedgraderet på baggrund af "Risk of Bias" vurdering af studiet.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der en skadelig eller ens effekt.

#### Avelumab/Axitinib vs. Sunitinib

**Bibliography:** Javelin renal 101: Motzer et al. 2019

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)		

Median OS (assessed with: HR)

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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>HR 0.81</b> (0.34 to 1.94) [Median OS]	-- per <b>1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%		-- per <b>1,000</b> (from -- to --)		

**Progression Free Survival (assessed with: HR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>HR 0.54</b> (0.32 to 0.91) [Progression Free Survival]	-- per <b>1,000</b> (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%		-- per <b>1,000</b> (from -- to --)		

**Bivirkninger (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>Rate ratio 1.00</b> (0.91 to 1.08)	-- per <b>1000 patient(s)</b> <b>per years</b> (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	--	--	-------------	-----------

**Objektiv Response Rate (assessed with: RR)**



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 <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			Rate ratio 1.82 (1.35 to 2.43)	-- per 1000 patient(s) per years (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

#### Explanations

- a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- b. Konfidensintervallet tillader ikke at nogle konklusion udelukkes.
- c. OIS er ikke opfyldt.

### Sorafenib vs. Sunitinib

**Bibliography:** SWITCH: Eichelberg 2015

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

Bivirkninger (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			Rate ratio 0.99 (0.85 to 1.14)	-- per 1000 patient(s) per years (from -- to --)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

**Progression Free Survival (assessed with: HR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			HR 1.30 (0.80 to 2.09) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

**Explanations**

- Der er nedgraderet på baggrund af "Risk of Bias" vurdering af studiet.
- Der er nedgraderet, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt ved disse lægemidler.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en skadelig, ens eller gavnlige effekt.

## GRADE-tabeller for klinisk spørgsmål 4

### Pembrolizumab/Axitinib vs. Sunitinib

Bibliography: Keynote-426: Rini 2019

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab/Axitinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

#### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.50 (0.35 to 0.71) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

#### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.67 (0.53 to 0.84) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

#### Bivirkninger (assessed with: Relative Risk)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pembrolizumab/Axitinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none	0/0	0/0	<b>RR 1.21</b> (0.97 to 1.51)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

**Objective Response Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	0/0	0/0	<b>RR 1.89</b> (1.55 to 2.33)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 2 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

*Explanations*

- Der er nedgraderet, da dette studie er det eneste, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- Der nedgraderet på baggrund af "Risk of Bias" vurdering af studiet.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en skadelig eller lige god effekt.

## Avelumab/Axitinib vs. Sunitinib

Bibliography: Javelin renal 101: Motzer et al. 2019

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)		

### Median OS (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.72 (0.48 to 1.08) [Median OS]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.69 (0.55 to 0.86) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
							-	0.0%				

### Objektiv Response Rate (assessed with: RR)

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 <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	0/0	0/0	Rate ratio <b>2.09</b> (1.68 to 2.64)	-- per <b>1000</b> patient(s) per years (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

#### Explanations

a. Der nedgraderes, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.

b. Konfidensintervallet indikerer, at ingen konklusioner kan udelukkes.

## Pazopanib vs. Sunitinib

**Bibliography:** COMPARZ: Motzer et al. 2013 & 2014

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Median OS (assessed with: HR)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.90 (0.74 to 1.09) [Median OS]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

### Explanations

- Der nedgraderes, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.
- Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.

## Nivolumab/Ipilimumab

**Bibliography:** Checkmate-214: Motzer et al 2018 & 2019, Cella 2019

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)		

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.66 (0.54 to 0.80) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.77 (0.65 to 0.91) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)



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	serious <sup>b</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none		0.0%	<b>RR 0.73</b> (0.65 to 0.81)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 1.43</b> (1.19 to 1.72)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	--

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

*Explanations*

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne effekt mellem disse lægemidler.

b. Nedgraderet på baggrund af RoB-vurderingen af studiet.

## Cabozantinib vs. Sunitinib

Bibliography: CABOSUN: Choueiri 2017 & 2018

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.80 (0.53 to 1.21) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progressions Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.48 (0.31 to 0.74) [Progressions Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>c</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none			<b>RR 1.15</b> (0.93 to 1.43)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none			<b>RR 2.31</b> (1.01 to 5.88)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 6 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	-----------

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

*Explanations*

- Der er kun ét studie, der belyser denne effekt mellem disse lægemidler.
- Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusioner udelukkes.
- Der er nogen bekymring vedr. blinding af personale til vurdering af dette outcome.
- Baseret på konfidensintervallet kan en skadelig eller ens effekt ikke udelukkes.
- OIS er ikke opfyldt for dette effektmål.

## Sorafenib vs. Sunitinib

**Bibliography:** SWITCH: Eichelberg 2015

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Progression Free Survival (assessed with: HR)</b>												
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 1.14 (0.77 to 1.68) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

**CI:** Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

### Explanations

a. Der er nedgraderet, da der kun er et studie, der beskriver denne effekt ved disse lægemidler.

b. Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusion udelukkes.

## GRADE-tabeller for klinisk spørgsmål 5

### Temsirolimus vs. Sorafenib

Bibliography: INTORSECT: Hutson et al 2013

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

#### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 1.31 (1.05 to 1.63) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

#### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	none			HR 0.87 (0.71 to 1.07) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%		-- per 1,000 (from -- to --)		

#### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Temsirolimus	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>d</sup>	none			<b>RR 1.22</b> (0.97 to 1.53)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	none			<b>RR 1.03</b> (0.55 to 1.91)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--	--	----------------------------------	---	-------------	-----------

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

*Explanations*

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- OIS er ikke nået for dette effektmål.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en positiv eller ens effekt.
- Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en skadelig eller ens effekt.
- Konfidensintervallet tillader ikke, at nogle konklusioner udelukkes.

## Nivolumab vs. Everolimus

**Bibliography:** Checkmate 025: Motzer et al 2015

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.73 (0.60 to 0.89) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.88 (0.75 to 1.03) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 0.51</b> (0.40 to 0.65)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 4.65</b> (3.06 to 7.42)	<b>5 fewer per 1,000</b> (from 7 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

*Explanations*

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

b. Baseret på konfidensintervallet kan en ens eller positiv effekt ikke udelukkes.



## Axitinib vs. Sorafenib

Bibliography: AXIS: Rini et al 2012

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.97 (0.80 to 1.17) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.67 (0.55 to 0.82) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axitinib	Sorefenib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			<b>RR 1.14</b> (0.94 to 1.37)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 2.07</b> (1.43 to 3.09)	<b>2 fewer per 1,000</b> (from 3 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

*Explanations*

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

b. Baseret på konfidensintervallet kan det ikke udelukkes, at der er en skadelig, gavnlig eller ens effekt.

## Cabozantinib vs. Everolimus

**Bibliography:** METEOR: Escudier et al 2007, Powles et al 2018.

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.66 (0.53 to 0.83) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.51 (0.41 to 0.63) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 1.20</b> (1.07 to 1.34)	<b>1 fewer per 1,000</b> (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 5.73</b> (3.09 to 11.87)	<b>6 fewer per 1,000</b> (from 12 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	--	------------------	-----------

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

*Explanations*

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

## Sorafenib vs. Placebo

**Bibliography:** TARGET: Escudier et al 2007

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.88 (0.74 to 1.04) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.44 (0.35 to 0.55) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorefenib	PBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 4.62</b> (3.19 to 6.75)	<b>5 fewer per 1,000</b> (from 7 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			<b>RR 5.68</b> (2.81 to 13.28)	<b>6 fewer per 1,000</b> (from 13 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	-----------------------------------	--	------------------	-----------

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

*Explanations*

a. Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.

b. Baseret på konfidensintervallet, kan det ikke udelukkes, at der er en ens eller gavnlig effekt.

## Everolimus vs. Placebo

Bibliography: RECORD-1: Motzer et al 2008

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

### Overall Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>b</sup>	none			HR 0.87 (0.65 to 1.16) [Overall Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
							-	0.0%				

### Progression Free Survival (assessed with: HR)

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none			HR 0.33 (0.25 to 0.43) [Progression Free Survival]	-- per 1,000 (from -- to --)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
							-	0.0%				

### Bivirkninger af grad 3-4 (assessed with: RR)

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus	PBO	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none		0.0%	<b>RR 19.23</b> (5.36 to 212.20)	<b>0 fewer per 1,000</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

**Objektiv Respons Rate (assessed with: RR)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	very serious <sup>c</sup>	none			<b>RR 24.34</b> (0.95 to 33390.00)	<b>24 fewer per 1,000</b> (from 33,390 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	---------------------------	------	--	--	---------------------------------------	---	------------------	-----------

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

**Explanations**

- Der er kun ét studie, der beskriver denne sammenligning.
- Baseret på konfidensintervallet kan ingen konklusion udelukkes.
- Grundet den manglende præcision vurderes det, at der er belæg for at nedgradere to niveauer. Derudover noteres det, at OIS er langt fra nået.