

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende
nivolumab/ipilimumab
som mulig
standardbehandling til
nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	43473
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi	4
6	Høring.....	4
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Opdivo og Yervoy
Generisk navn	Nivolumab og ipilimumab i kombination
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC17 + L01XC11
Virkningsmekanisme	Anti-PD-1 (nivolumab) og CTLA-4 hæmmer (ipilimumab)
Administration/dosis	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 hver fjerde uge (vægtjusteret 6 mg/kg eller max 480 mg). Enkeltstofbehandlingen fortsættes så længe, der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** nivolumab i kombination med ipilimumab som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem lægemidlets kliniske merværdi og omkostningerne ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med sunitinib og pazopanib, som er dansk standardbehandling.

Det kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

Hvad er den kliniske merværdi ved 1. linjebehandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nivolumab/ipilimumab som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrerne – og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark. Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde årligt i Danmark. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser.

Patienter med mRCC inddeles i 3 prognosegrupper: god, intermediær og dårlig. Der er ca. 240 danske patienter årligt, som er i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Heraf vil ca. 150 patienter være kandidater til behandling med nivolumab/ipilimumab.

Nivolumab/ipilimumab er indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom”, bilag 4.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 26. januar 2018, og protokollen blev sendt til ansøger den 14. april 2018.

Den endelige ansøgning blev modtaget og godkendt den 4. december 2018 (kliniske og økonomiske del), men lægemidlet fik først endelig EC-godkendelse den 14. januar 2019. Medicinrådet har derfor gennemført vurderingen af nivolumab/ipilimumab på 8 uger og 3 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligning med sunitinib er moderat.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer.

6 Høring

Ansøger har indsendt hørings svar den 26. februar 2019. Ansøger havde ikke bemærkninger til kategoriseringen af klinisk merværdi. Øvrige bemærkninger fra ansøger fremgår af bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med sunitinib og pazopanib, som er dansk standardbehandling (1. linjebehandling).

Amgros har indgået en aftale med ansøger om indkøb af nivolumab og ipilimumab til en pris, der er lavere end AIP. Med den nuværende SAIP på nivolumab og ipilimumab finder Amgros, at omkostningerne er rimelige sammenlignet med den vigtige kliniske værdi, som lægemidlet tilbyder.

Yderligere oplysninger vedrørende det økonomiske beslutningsgrundlag (Bilag 1 og 2).

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

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

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til nyrecellekarcinom
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til nyrecellekarcinom

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som mulig standardbehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	13-03-2019
Firma	Bristol-Myers Squibb (ansøger)
Lægemiddel	Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®)
Indikation	1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

Amgros' vurdering

- Amgros vurderer at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som mulig standardbehandling til voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med de mulige komparatorer giver en **vigtig klinisk merværdi**.

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med pazopanib eller sunitinib. Amgros vurderer at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning er acceptabelt.

Amgros har indgået en aftale med BMS om indkøb af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) til en SAIP, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på SAIP for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®).

Andre overvejelser

Da der er tale om en indikationsudvidelse har Amgros allerede en aftale med ansøger om køb af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) til en aftalepris, der er lavere end AIP. Aftalen for nivolumab (Opdivo) er gældende til og med 30.06.2019 med mulighed for forlængelse. Aftalen for ipilimumab (Yervoy®) er gældende til og med 30.04.2019, hvorefter en ny aftale har kontraktstart.

I forbindelse med denne ansøgning har ansøger tilbudt Amgros en yderligere rabat til den eksisterende aftalepris på nivolumab (Opdivo).

Konklusion for populationen

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier	Pazopanib	Vigtig klinisk merværdi	Moderat evidenskvalitet	Rimeligt
	Sunitinib			Rimeligt

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på AIP for nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®). Fortages analyserne på baggrund af SAIP og ikke på baggrund af AIP reduceres de inkrementelle omkostninger. Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (AIP)

I tabel 2 og tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og komparatorer.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib på ca. 545.000 DKK.

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og pazopanib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	183.927	459.504
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	475	-64
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	392.642	545.290

For sammenligningen mellem behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og sunitinib resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 510.000 DKK.

Tabel 3: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og sunitinib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	219.717	423.714
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	1.112	-700
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	429.068	508.863

Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (AIP)

Amgros vurderer at anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser ca. 65 mio. DKK per år.

NIVOLUMAB (OPDIVO) + IPILIMUMAB (YERVOY®)

AVANCERET RENALCELLEKARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Omkring 300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Bristol-Myers Squibb.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib eller sunitinib som 1.-linje behandling af patienter med avanceret renalcellekarcinom.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib ca. 545.000 DKK, og for sammenligningen med sunitinib ca. 510.000 DKK.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling vil være ca. 60-70 mio. DKK uanset hvilken komparator man benytter til sammenligning.

Konklusion

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med pazopanib eller sunitinib. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Samlet overlevelse
PD	Progredieret sygdomsstadie
PFS	Progressionsfri overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris
SPC	Produktresumé
TTD	Tid til behandlingsstop

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
Omkostninger til administration, kontrol og monitorering	10
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	15
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18
4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	19

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

6 Referencer	22
---------------------	-----------

7 Bilag	23
----------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Bristol-Myers Squibb
Handelsnavn:	Opdivo + Yervoy®
Generisk navn:	Nivolumab + ipilimumab
Indikation:	1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
ATC-kode:	L01XC17 + L01XC11

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	16-01-2019
Endelig rapport færdig:	14-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	29 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret som 1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium's (IMDC) kriterier. Bristol-Meiers Squibb (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) og har den 16.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) med behandling med paxopanib eller sunitinib.

1.2 Patientpopulation

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af nyrekræft - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark (1). RCC opstår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) (1). RCC opdeles i forskellige histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC (2).

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. 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 ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnostidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser (3). Fagudvalget vedr. nyrekræft vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye tilfælde af mRCC i alle prognosegrupper, som vil være egnede til behandling.

Patienter i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet kurativ behandling med kirurgi (4). Er kirurgisk behandling ikke en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling. Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af IMDC (1). IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler, på baggrund af seks risikofaktorer, patienterne i tre prognosegrupper; god, intermediaær og dårlig.

1.3 Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®)

Indikation

Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er indiceret som 1.-linje behandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediaær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er en immuncheckpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af nivolumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, som kræftcellerne ellers inducerer ved produktion af proteinet PD-L1, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes (5).

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel (5).

Dosering

Nivolumab og ipilimumab er begge beregnet til intravenøs anvendelse og skal administreres som intravenøs infusion over 30 minutter per lægemiddel (5).

Behandlingen af RCC, med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), består af to faser. I behandlingens første fase er den anbefalede dosis af nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge. De første fire doser af nivolumab gives i kombination med 1 mg/kg ipilimumab. Dette efterfølges af fase 2, hvor 480 mg nivolumab administreres hver 4. uge i monoterapi. Den første dosis af nivolumab som monoterapi skal administreres tre uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination.

1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret pazopanib og sunitinib som komparatorer.

Pazopanib administreres oralt i 800 mg dagligt, mens sunitinib ligeledes administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) som 1.-linje behandling for voksne patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC-kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) med behandling med pazopanib eller sunitinib til voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (RCC) i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

Ansøger har i modellen inkluderet de sundhedsøkonomiske omkostninger ved 1.-linje behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib eller sunitinib, hvilket er i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med potentielle efterfølgende 2.-linje behandlinger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population, samt efterfølgende 2.-linje behandling.

Patienter i modellen allokeres til enten behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) eller pazopanib eller sunitinib, hvorefter de overgår til progressionsfri overlevelse (PFS). Ansøger benytter Kaplan-Meier-data fra Checkmate 214-studiet (6), der er et direkte head-to-head studie mellem nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og sunitinib. Ansøger har ekstrapoleret overlevelseskurver til 5 år. De ekstrapolerede Kaplan-Meier kurver kan ses i bilag.

Da direkte sammenligning mellem nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og pazopanib ikke foreligger, antager ansøger, at behandlingsslængden (TTD) for pazopanib er tilsvarende sunitinib. Antagelsen bygger på COMPARZ-studiets (7) non-inferiore resultater mellem de to lægemidler. Denne antagelse er forbundet med en vis usikkerhed, da der i studiet sammenlignes mediane behandlingsslængder.

Ansøger argumenterer desuden for, at det vil være klinisk plausibelt, at patienterne stopper på behandling efter 2 år. Ansøger har derfor tilføjet en 2-års stopregel på kurverne over TTD, hvilket estimerer en gennemsnitlige behandlingsslængde for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) på 10,58 måneder, og for pazopanib og sunitinib på 9,02 måneder. Ansøger benytter PFS og overlevelseskurver (OS) til at estimere den gennemsnitlige tid patienterne er i progredieret sygdomsstadie (PD). Således estimerer ansøger en absolut overlevelsesgevinst for behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) på 5,59 måneder:

Nivolumab + ipilimumab: PFS = 20,77 måneder (heraf 10,58 måneder i aktiv behandling) → PD = 17,15 måneder (heraf tid på efterfølgende behandling) → død (efter 37,91 måneder)

Pazopanib/sunitinib: PFS = 16,24 måneder (heraf 9,21 måneder i aktiv behandling) → PD = 16,08 måneder (heraf tid på efterfølgende behandling) → død (efter 32,33 måneder)

Ved sygdomstilbagefald (PD) har ansøger inkluderet omkostninger forbundet med 2.-linje behandling. Fra Checkmate-studiet ses, at 39,5% af patienterne på nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) modtager efterfølgende behandling, mens 54% i komparatorarmen modtager efterfølgende behandling (6). Behandlingsslængderne af disse 2.-linje behandlinger er baseret på median- og studie gennemsnitsværdier fra forskellige kilder.

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til efterfølgende behandlingslinjer, selvom dette ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Amgros ekskluderer derfor omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer i Amgros' hovedanalyse.

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor terapiområdet, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede 2 klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros fundet det hensigtsmæssigt at ændre antagelsen om 2 års stopreglen, så denne ikke er gældende for pazopanib/sunitinib. Her benyttes i stedet 5 års ekstrapoleringsdata.

Når ansøger ekstrapolerer patientdata over 5 år, ser man, at der stadig er en lille andel af patienterne, der fortsat er i behandling ved 5 år (<10%). Proportionen af patienter er dog så lille, at Amgros vurderer, at 5 års ekstrapolering er tilstrækkelig og estimere et nogenlunde retvisende gennemsnit for behandlingens længde.

Amgros finder ikke ansøgers antagelse omkring ensartetheden for sunitinib og pazopanib hensigtsmæssig, uden at have belyst effekten med en indirekte sammenligning. I mangel på bedre estimater har Amgros dog anvendt estimaterne, men med forbehold for den store usikkerhed tilgangen er forbundet med.

Behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer er baseret på medianværdier eller "within trial means" fra sundhedsøkonomiske ansøgninger i andre lande eller fra unavngivne studier, hvilket ikke er repræsentativt for den faktiske gennemsnitlige behandlingens længde. Amgros vurderer, at antagelserne omkring efterfølgende behandlingslinjer er forbundet med store usikkerheder. Amgros har vendt problematikken med de udpegede klinikere, der har vurderet behandlingens længder for efterfølgende behandlingslinjer. Amgros vurderer, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse for at reflektere dansk klinisk praksis, til trods for, at effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke er inkluderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes. 2 års stopreglen ændres til kun at gælde for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®).

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt dosering af lægemidlerne jf. SPC'erne i analysen (5,8,9). Det betyder, at patienter, der modtager behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) starter med en indledende 12 ugers periode, hvor nivolumab (Opdivo) administreres á 3 mg/kg sammen med 1 mg/kg ipilimumab (Yervoy®) hver 3. uge. Den gennemsnitlige vægt er 75,6 kg jf. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi (10). Efter uge 12 administreres nivolumab (Opdivo) i monoterapi i 480 mg hver 4. uge.

Pazopanib administreres oralt i 800 mg dagligt, mens sunitinib ligeledes administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger.

Ansøger har inkluderet justering i dosisintensitet for alle lægemidlerne. Således reduceres dosis for nivolumab (Opdivo) med 3,7%, for ipilimumab (Yervoy®) med 4,9%, for pazopanib med 12,6% og for sunitinib med 12,6%. Ansøger har estimeret dosisreduktionen af nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy®) på baggrund af upublicerede data fra Checkmate-studiet (6), og af pazopanib og sunitinib fra en tidligere Amgros-afrapportering.

Ansøger har hentet lægemiddelpriiser fra Medicinpriser.dk, se tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	100 mg	1 stk.	10.145,34	Medicinpriser.dk
	40 mg	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk
	240 mg	1 stk.	24.348,80	Medicinpriser.dk
Ipilimumab	5 mg/ml	10 ml	28.387,60	Medicinpriser.dk
	5 mg/ml	40 ml	113.297,46	Medicinpriser.dk
Pazopanib	200 mg	90 stk.	14.207,11	Medicinpriser.dk
	400 mg	60 stk.	18.944,03	Medicinpriser.dk
Sunitinib	12,5 mg	28 stk.	7.921,48	Medicinpriser.dk
	25 mg	28 stk.	15.841,79	Medicinpriser.dk
	50 mg	28 stk.	31.682,40	Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret dosisreduktion for komparatorer på baggrund af en tidligere Amgros afrapportering. Tidligere afrapporteringer kan ikke benyttes som referencer, da de er Amgros' udlægning af en konkret sag. Efter som dosisreduktion fandt sted i Checkmate-studiet (6) hos 53% af patienterne behandlet med sunitinib, vurderer Amgros, at ansøgers estimerer muligvis underestimerer dosisreduktion. I mangel på bedre estimerer benytter Amgros ansøgers estimat for dosisreduktion i Amgros' hovedanalyse, og laver samtidig en følsomhedsanalyse, der ikke inkluderer dosisreduktion.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang i tråd med lægemidlernes SPC.

Omkostninger til administration, kontrol og monitorering

Ansøger har inkluderet omkostninger i form af relevante DRG-takster i forbindelse med administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Omkostningerne tildeles det stadie, som patienterne befinder sig i (PFS eller PD), og er således drevet af de ekstrapolerede Kaplan-Meier-kurver.

Amgros' vurdering

Amgros har fået ansøgers antagelser valideret af kliniske eksperter udpeget af regionerne. På baggrund af deres validering, ændrer Amgros på få estimerer i Amgros' hovedanalyse særligt angående frekvensen af kontrolbesøg. Ændringerne har dog begrænset indflydelse på resultaterne.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet grad 3+ bivirkninger med en incidens >1%, som vurderes ikke at blive håndteret ved rutinemæssige kontrolbesøg.

Bivirkningsfrekvenserne ses i tabel 2.

Tabel 2: Bivirkningsfrekvenser

Bivirkning	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Sunitinib
Træthed	6,2%	10%	10,1%
Diarré – konsultation hos specialist	4,6%	0%	6,2%
Diarré - akutmodtagelsen	4,6%	0%	6,2%

Ansøger har fået en kliniker til at estimere andelen af patienter, der oplever bivirkningerne vil kræve hospitalsbesøg, og prissat besøgene i form af relevante DRG-takster.

Ansøgers antagelser ses i tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering

Bivirkning	Andel, der kræver hospitalsbesøg	Pris [DKK]	Kilde
Træthed	100%	9.736,24	Klinikerestimat + DRG-takster
Diarré – konsultation hos specialist	89%	1.378,45	
Diarré - akutmodtagelsen	11%	11.601,86	

Amgros' vurdering

Amgros har fået ansøgers antagelser valideret af kliniske eksperter udpeget af regionerne. På baggrund af deres validering, ændrer Amgros på få estimater i Amgros' hovedanalyse særligt angående andelen af bivirkninger, der kræver hospitalsbesøg. Ændringerne har dog begrænset indflydelse på resultaterne.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for administration af lægemidler, kontrolbesøg og monitorering. Ansøger antager en 14 kilometer rejsedistance hvilket giver en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 DKK (jævnfør Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger). Ansøger har derudover inkluderet omkostninger forbundet med den tid en gennemsnitlig patient benytter til administration af lægemidler.

Amgros' vurdering

Ansøger har benyttet infusionstid fra SPC'et for behandling af modermærkekræft. Amgros ændrer derfor tiden benyttet på infusion, så dette stemmer overens med SPC'et (5).

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har, udover omkostninger forbundet med behandling i 1.-linje behandling, inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Valget af efterfølgende behandlingslinjer er baseret på Medicinrådets behandlingsvejledning for metastaserende nyrekræft (11). Ansøger har antaget, at den nuværende 2.-linje behandling ikke vil være gældende for patienter, der er blevet behandlet med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i 1.-linje behandling. Valget af 2.-linje behandling fremgår af tabel 4.

Tabel 4: Valg af efterfølgende behandlingslinjer

	Til 2.-linje ↓ → Fra 1.-linje	
	Nivolumab+Ipilimumab	Pazopanib/Sunitinib
Sunitinib	20%	0%
Nivolumab	0%	75%
Pazopanib	80%	0%
Cabozantinib	0%	25%

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 5.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser for efterfølgende behandlingslinjer, AIP (december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Nivolumab	40 mg	1 stk.	4.084,03	Medicinpriser.dk
Cabozantinib	20 mg	30 stk.	49.400,00	Medicinpriser.dk
Pazopanib	400 mg	60 stk.	18.944,03	Medicinpriser.dk
Sunitinib	50 mg	28 stk.	31.682,40	Medicinpriser.dk

Behandlingslængderne er estimeret baseret på median- og within trial mean-værdier fra studier og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE. Ansøger har inkluderet to scenarie-analyser, hvor behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer ændres.

Tabel 6: Estimerede behandlingslængder for efterfølgende behandlingslinjer

Lægemiddel	Estimeret behandlingslængde	Kilde
Sunitinib	3,90 måneder	Median fra cabozantinib NICE-ansøgning
Nivolumab	10,45 måneder	Within trial mean for 2.-linje
Pazopanib	3,60 måneder	Median fra cabozantinib NICE-ansøgning
Cabozantinib	12,09 måneder	Within trial mean fra NICE-ansøgning

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi. Omkostningerne ligger udenfor rammerne for det kliniske spørgsmål, hvilket betyder, at Amgros ikke inkluderer omkostningerne i Amgros' hovedanalyse. Dog vurderer Amgros, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse for at reflektere dansk klinisk praksis, til trods for, at effekten af efterfølgende behandlingslinjer ikke er inkluderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Amgros tilføjer en følsomhedsanalyse, der inkluderer omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, men understreger, at effekterne ikke er modelleret i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i de anvendte omkostninger forbundet med lægemiddeladministration, bivirkninger, monitorering og kontrol undersøges. Alle omkostninger angivet i følgende liste blev undersøgt ved variation med +/- 20%:

- Administrationsomkostninger forbundet med lægemiddelinfusion
- Administrationsomkostninger forbundet med orale lægemidler
- Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering
- Omkostninger forbundet med monitorering
- Omkostninger forbundet med kontrolbesøg i PFS
- Omkostninger forbundet med kontrolbesøg i PD

Amgros' vurdering

Amgros vurderer følsomhedsanalyserne relevante om end variation af de valgte parametre har lille betydning for det samlede resultat. Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes variation af behandlingslængden at være relevant. Amgros udarbejder derfor en følsomhedsanalyse, hvor ændring i behandlingslængden for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), pazopanib og sunitinib undersøges.

Som beskrevet ovenfor trækker Amgros omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer ud af Amgros' hovedanalyse, og tilføjer i stedet efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse. Amgros inkluderer følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden af valget af efterfølgende behandlingslinjer og behandlingslængden af efterfølgende behandlingslinjer.

Amgros udarbejder i tillæg egen følsomhedsanalyse, der undersøger betydningen for resultatet, hvis der ikke inkluderes dosisreduktion.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib på ca. 150.000 DKK, og sammenlignet med sunitinib på ca. 120.000 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 7 og tabel 8 for henholdsvis pazopanib og sunitinib.

Tabel 7: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og pazopanib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	643.431	149.943	493.488
Hospitalsomkostninger	167.147	125.638	41.509
Bivirkningsomkostninger	709	964	-255
Efterfølgende behandlingslinjer	19.947	442.552	-422.605
Patientomkostninger	95.774	55.492	40.282
Totale omkostninger	927.008	774.589	152.419

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og sunitinib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	643.431	179.120	464.311
Hospitalsomkostninger	167.147	125.638	41.509
Bivirkningsomkostninger	709	1.127	-418
Efterfølgende behandlingslinjer	19.947	442.552	-422.605
Patientomkostninger	95.774	55.492	40.282
Totale omkostninger	927.008	803.929	123.079

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ingen af ansøgers følsomhedsanalyser ændrer det samlede resultat væsentligt. Analyserne præsenteres derfor ikke her.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer er ekskluderet
- Behandlingsloft på pazopanib/sunitinib ekskluderes baseret på udsagn fra udpegede kliniske eksperter fra regionerne
- Diverse rettelser omhandlende frekvens af hospitalskontakter ændret en smule baseret på udsagn fra udpegede kliniske eksperter fra regionerne

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 9 og tabel 10.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignet med pazopanib på ca. 545.000 DKK.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og pazopanib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Pazopanib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	183.927	459.504
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	475	-64
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	392.642	545.290

For sammenligningen mellem behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) og sunitinib resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 510.000 DKK

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligning med nivolumab + ipilimumab og sunitinib, DKK

	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	643.431	219.717	423.714
Hospitalsomkostninger	194.599	149.234	45.365
Bivirkningsomkostninger	411	1.112	-700
Patientomkostninger	99.490	59.005	40.485
Totale omkostninger	937.931	429.068	508.863

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved valget af behandlingens længde og dosis-reducering. Amgros har derudover lavet to følsomhedsanalyser, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Behandlingslængder

Amgros udarbejder to følsomhedsanalyser, hvor behandlingens længden af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®), pazopanib og sunitinib undersøges.

I den ene følsomhedsanalyse benytter Amgros de ekstrapolerede data til estimering af behandlingsslængderne. Det vil sige, at behandlingsloftet på 2 år ekskluderes i begge arme.

I den anden følsomhedsanalyse undersøges meromkostningerne per gennemsnitlige patient, hvis både intervention og komparator har 2 års behandlingsloft.

Dosisreducering

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor der ikke justeres for dosisintensitet.

Efterfølgende behandlingslinjer

Amgros udarbejder følsomhedsanalyser, hvor der inkluderes omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer.

I den ene følsomhedsanalyse benyttes ansøgers estimer omhandlende efterfølgende behandlinger fra ansøgers hovedanalyse.

Baseret på Amgros' samtale med regionernes udpegede kliniske eksperter, udarbejder Amgros også en følsomhedsanalyse, hvor valget af efterfølgende behandlingslinjer ændres. Således vil patienter efter 1.-linje behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i 50% af tilfældene blive behandlet med pazopanib eller axitinib, og 50% vil blive behandlet med cabozantinib i 2.-linje behandling.

Amgros udarbejder ligeledes en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsslængden af efterfølgende behandlingslinjer ændres. Således vil alle patienter uanset efterfølgende behandling blive behandlet i 8,5 måneder i 2.-linje behandling.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 11.

Tabel 11: Resultater af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger vs. pazopanib	Inkrementelle omkostninger vs. sunitinib
Amgros' hovedanalyse	545.290	508.863
Behandlingsslængder baseret på ekstrapolering	922.766	902.883
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	675.191	658.855
Eksklusion af dosisreducering	545.387	503.802
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimer (behandlingsslængder)	483.917	464.034
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingsslængder)	525.383	505.501
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimer (behandlingsslængder)	496.014	476.131
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingsslængder)	553.919	534.036
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimer	385.262	365.380

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager, at 240 nye patienter årligt kandiderer til behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) eller komparatorer til patienter med avanceret renalcellekarcinom. Ansøger antager, at 35% af disse patienter vil blive behandlet med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) det første år, mens 55% af patienterne bliver behandlet med kombinationen de efterfølgende år. De resterende patienter modtager behandling med komparator.

Tabel 12 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt, hvis nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) bliver anbefalet som standardbehandling, og hvis kombinationen ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 12: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Nivolumab + ipilimumab anbefales					
Nivolumab + ipilimumab	63	132	132	132	132
Komparator	117	108	108	108	108
Nivolumab + ipilimumab anbefales ikke					
Nivolumab + ipilimumab	0	0	0	0	0
Komparator	180	240	240	240	240

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer, at estimatet virker nogenlunde retvisende. Amgros vælger derudover at undersøge budgetkonsekvenserne ved markedsoptag på 75% og 100%.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden diskontering af omkostninger. Patientomkostninger er inkluderet, selvom dette ikke er i tråd med Amgros' metodevejledning.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 20 mio. DKK ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 13 og tabel 14.

Tabel 13: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	38,6	139,3	175,5	195,5	213,1
Anbefales ikke	24,3	90,9	129,6	162,2	191,0
Totale budgetkonsekvenser	14,3	48,4	45,9	33,3	22,0

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	40,2	142,6	178,7	198,7	216,3
Anbefales ikke	26,6	97,6	136,7	169,3	198,1
Totale budgetkonsekvenser	13,6	45,0	42,0	29,4	18,1

Amgros' vurdering

Ansøgers estimater inkluderer patientomkostninger, hvilket ikke er i tråd med Amgros' metodevejledning. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse med udgangspunkt i antagelserne fra Amgros' hovedanalyse. Amgros ekskluderer patientomkostninger i budgetkonsekvensanalysen. Desuden undersøges budgetkonsekvenserne med ændring i markedsoptag på 75% og 100%.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros har benyttet omkostninger og antagelser benyttet i Amgros' hovedanalyse
- Patientomkostninger ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 60-70 mio. DKK ved år 5. Resultatet gælder for begge budgetkonsekvensanalyser, hvor nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) sammenlignes med pazopanib eller sunitinib.

Resultaterne af Amgros' budgetkonsekvensanalyser kan ses i tabel 15 og tabel 16.

Tabel 15: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	32,3	112,3	135,3	142,9	149,1
Anbefales ikke	16,8	54,3	67,0	75,5	81,8
Totale budgetkonsekvenser	15,6	58,0	68,2	67,3	67,2

Tabel 16: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	34,0	115,7	139,0	146,8	153,1
Anbefales ikke	19,1	61,3	75,1	84,1	90,7
Totale budgetkonsekvenser	14,9	54,4	63,9	62,7	62,4

4.2.1 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros har estimeret budgetkonsekvenserne ved et markedsoptag på 75% og 100%.

Med markedsoptag på 75% estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 90 mio. DKK ved år 5 i forhold til begge komparatorer.

Med markedsoptag på 100% estimerer Amgros, at anvendelse af nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 120 mio. DKK ved år 5 i sammenligningen med pazopanib, og ca. 115 mio. DKK ved år 5 i sammenligningen med sunitinib.

Derudover har Amgros lavet budgetkonsekvensanalyser på følsomhedsanalyserne præsenteret i tabel 11.

Resultaterne af Amgros' budgetkonsekvensanalyser kan ses i tabel 17 og tabel 18.

Tabel 17: Amgros' estimat af følsomhedsanalysen af budgetkonsekvenser for sammenligningen med pazopanib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' hovedanalyse	15,6	58,0	68,2	67,3	67,2
75% markedsoptag	32,1	86,9	92,5	91,7	91,7
100% markedsoptag	42,4	115,8	123,4	122,3	122,3
Behandlingslængder baseret på ekstrapolering	15,6	62,2	79,8	91,3	99,1
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	15,5	58,9	70,2	71,0	71,8
Eksklusion af dosisreducering	15,9	58,4	68,6	67,5	67,2
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,8	51,9	56,2	49,7	44,8
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	15,0	53,3	59,0	53,9	50,2
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,9	52,3	57,0	50,9	46,4
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbozantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	15,1	54,3	60,9	56,8	53,9
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimater	14,4	48,6	49,7	40,0	32,2

Tabel 18: Amgros' estimat af følsomhedsanalysen af budgetkonsekvenser for sammenligningen med sunitinib, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' hovedanalyse	14,9	54,4	63,9	62,7	62,4
75% markedsoptag	30,4	81,6	86,4	85,2	85,1
100% markedsoptag	40,1	108,8	115,3	113,6	113,4
Behandlingslængder baseret på ekstrapolering	14,9	58,6	75,5	86,6	94,2
2 års behandlingsloft på både nivolumab + ipilimumab og komparator	14,8	55,5	66,2	67,0	67,8
Eksklusion af dosisreducering	15,1	54,3	63,7	62,1	61,7
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbazantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,1	48,3	51,8	45,1	40,0
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% pazopanib, 50% carbazantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	14,3	49,7	54,7	49,3	45,3
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbazantinib), jf. ansøgers estimater (behandlingslængder)	14,1	48,7	52,6	46,3	41,5
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer (50% axitinib, 50% carbazantinib), jf. kliniske eksperter (behandlingslængder)	14,4	50,7	56,6	52,1	49,0
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, jf. ansøgers estimater	13,7	45,0	45,3	35,4	27,3

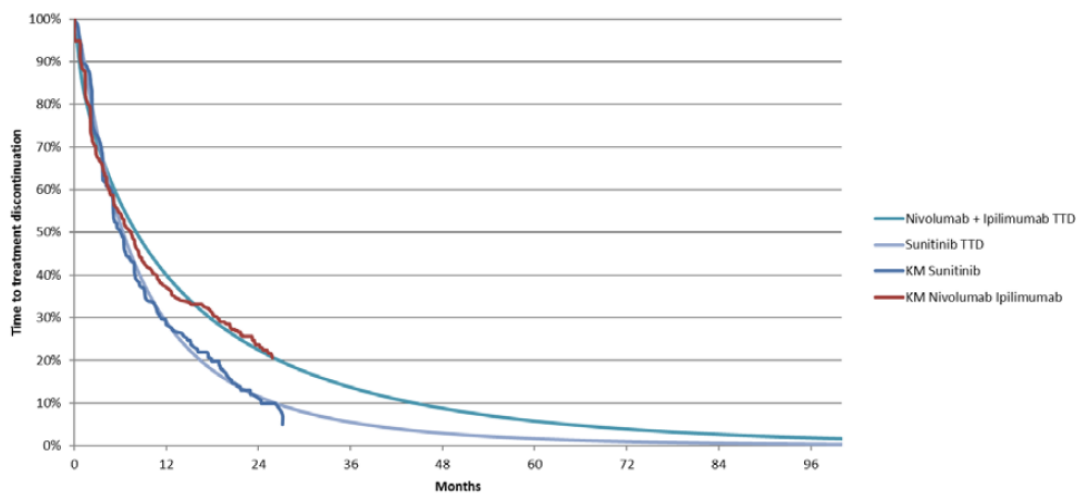
5 DISKUSSION

Behandling med nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med pazopanib eller sunitinib. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy®) i begge sammenligninger. Resultatet er derfor også i høj grad følsomt for den valgte behandlingens længde, og i mindre grad følsomt for dosisreduceringer. Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

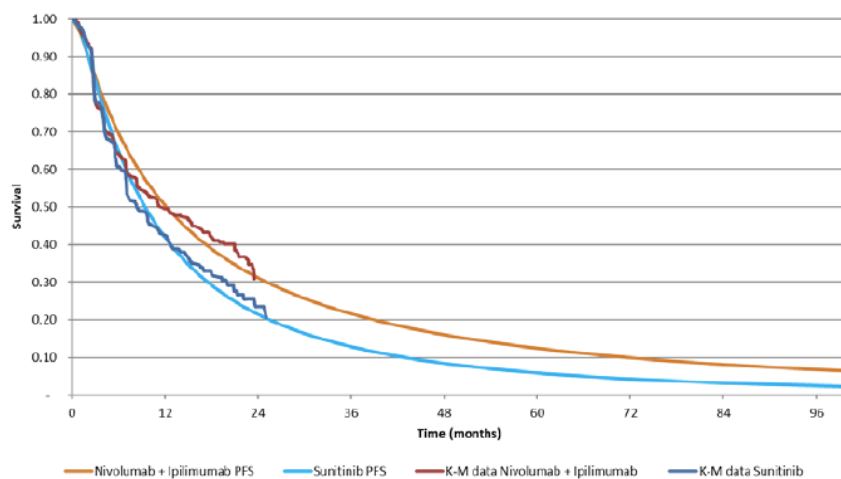
6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom. 2018;1–14.
2. Gruppe DRC. KLINISKE RETNINGSLINIER NYRECANCER 2013 Betaenkning fra Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) under Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013; Available from: http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/DARENCA_retningslinjer_2013.pdf
3. Kromann-Andersen B, Petersen A, et al. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCa). Dansk Urologisk Cancer Gruppe. National årsrapport. 2018;(august 2016):1–105. Available from: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_aarsrapport-dansk-renal-cancer-database-2017.pdf
4. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for terapiområdet HIV / AIDS Formål. 2016;1–6.
5. EMA - European Medicines Agency. Opdivo + Yervoy Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
6. R.J. Motzer, N.M. Tannir, D.F. McDermott, O. Arén Frontera, B. Melichar, T.K. Choueiri, E.R. Plimack PB, C. Porta, S. George, T. Powles, F. Donskov, V. Neiman, C.K. Kollmannsberger, P. Salman, H. Gurney RH, A. Ravaud, M.-O. Grimm, S. Bracarda, C.H. Barrios, Y. Tomita, D. Castellano, B.I. Rini, A.C. Chen, S. Mekan MBM, M. Wind-Rotolo, J. Doan, P. Sharma, H.J. Hammers and BE. Re: Nivolumab plus Ipilimumab Versus Sunitinib in Advanced Renal-cell Carcinoma. Eur Urol. 2018;74(5):679–80.
7. Sun M, Trinh QD, Perrotte P, Karakiewicz PI. Re: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. Eur Urol. 2014;65(5):1014–5.
8. EMA - European Medicines Agency. Votrient Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
9. EMA - European Medicines Agency. Sutent Summary of Product Characteristics. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
10. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi af pembrolizumab til adjuverende behandling af modermærkekræft. 2018;1–13.
11. Medicinrådet Danmark. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–7.

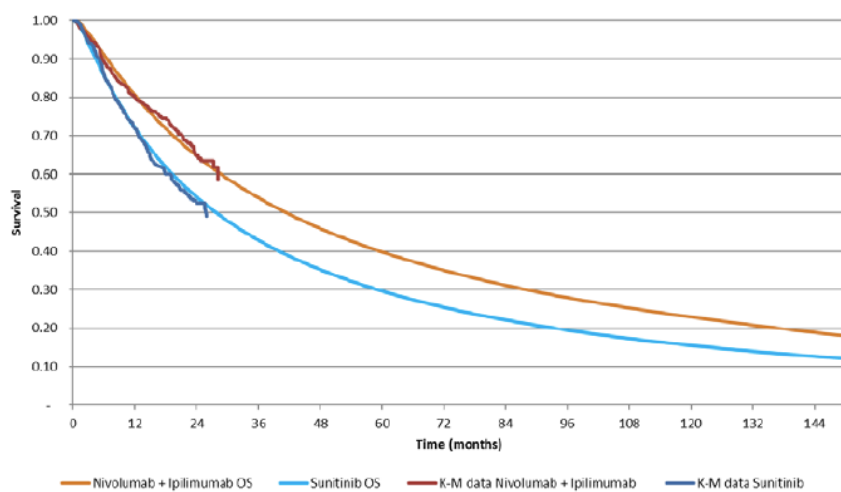
7 BILAG



Figur 1: Ekstrapolerede kurver over time-to-discontinuation (TTD)



Figur 2: Ekstrapolerede kurver over progression-free survival (PFS)



Figur 3: Ekstrapolerede kurver over overall survival (OS)

Virum d. 26. februar 2019

Til Medicinrådet

Høringssvar fra Bristol-Myers Squibb, Danmark, vedrørende udkast til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom.

Bristol-Myers Squibb ønsker den hurtigst mulige adgang til behandling med nivolumab/ipilimumab for patienter med avanceret renalcellekarcinom, og vi har derfor ingen indvendinger til kategoriseringen af den kliniske merværdi. Vi er overordnet enige i vurderingen, og vil gerne takke Sekretariatet for et yderst professionelt samarbejde i løbet af processen.

De følgende kommentarer til processen er derfor udelukkende relevante i forhold til fremtidige ansøgninger:

1) Vurdering af effektmål, hvor medianen endnu ikke er nået:

Til vurdering af den kliniske relevans benyttes absolutte forbedringer af både *median* overlevelse (mOS) og *median* varighed af respons (mDOR) i protokollen for nivolumab/ipilimumab. Hverken mOS eller mDOR er endnu nået for nivolumab/ipilimumab, hvilket må betragtes som værende positivt, eftersom det betyder, at over 50% af patienterne stadig er i live, samt at tumorreduktionen er varig. Protokollens anvendelse af absolute mediane effektmål leder imidlertid til, at den kliniske merværdi ikke kan estimeres i følge Medicinrådets guidelines på nuværende tidspunkt. Med andre ord vil behandlinger, der forlænger overlevelse og øger varighed af respons i mere end 50% af patienter ikke kunne opfylde disse kriterier. Bristol-Myers Squibb har i ansøgningen inkluderet beregninger baseret på konfidensintervaller, der viser, at de absolutte forskelle nødvendigvis må overstige de predefinerede grænseværdier. Disse beregninger blev ikke inkluderet i vurderingen. Efter Bristol-Myers Squibbs overbevisning er det væsentligt at få tydeliggjort, hvordan denne type beregninger eller andre metoder kan benyttes til at få et retvisende billede af effekt, når medianen endnu ikke er mødt.

2) Evidenskvalitet

GRADEs relevans for vurdering af kvaliteten og styrken af systematisk litteratursøgning er veletableret. Dog synes anvendelsen af GRADE-kriterier for bedømmelse af evidenskvalitet for et givet lægemiddels effekt i et enkelt studie at være mere problematisk. F.eks. vil evidenskvaliteten for de enkelte og objektive kliniske mål såsom OS aldrig kunne opnå en høj evidenskvalitet, alene af den grund, at der kun bliver udført ét randomiseret og kontrolleret fase 3 studie med standardbehandling som komparator med henblik på registrering af et nyt lægemiddel. Sådanne begrænsninger virker uhensigtsmæssige i forhold til at beskrive den reelle datakvalitet.

3) Brug af data, der offentliggøres i løbet af ansøgningsprocessen:

Længere opfølgningstid er ofte kardinalt for vurdering af lægemidler i ansøgningsprocessen, men kravet om offentliggørelse af al materiale gør det vanskeligt for virksomhederne løbende at dele den nyeste viden med Medicinrådet. I forbindelse med den endelige ansøgning for nivolumab/ipilimumab er vi stødt på yderligere udfordringer, idet vi erfarede, at indsendte data på et senere datacut, som blev offentliggjort *efter* ansøgningen var indsendt men *før* offentliggørelse af den kliniske merværdi, ligesom Håndbogen foreskriver, heller ikke kunne indgå i fagudvalgets vurdering. Brug af det senere datacut ville ikke i dette tilfælde have ændret kategorien, men der bør overvejes om denne praksis bør ændres for at sikre alle parter det bedst mulige datagrundlag for ansøgningen.

Vi imødeser en fremadrettet dialog af ovenstående spørgsmål for en endnu bedre proces for fremtidige lægemiddelansøgninger.

Med venlig hilsen



Anders Thelborg | adm. direktør

Bristol-Myers Squibb

Hummeltoftevej 49, 2830 Virum

Mobil: +45 30 65 55 70 Email: anders.thelborg@bms.com

www.bmsdanmark.dk

Medicinrådets vurdering
af klinisk merværdi for
nivolumab/ipilimumab til
behandling af
nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som 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 vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	20. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	20. februar 2019
Dokumentnummer	43434
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 20. februar 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
6	Metode.....	7
7	Litteratursøgning	8
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål	8
9.1.1	Gennemgang af studier	9
9.1.2	Resultater og vurdering	11
9.1.3	Evidensens kvalitet	19
9.1.4	Konklusion for nivolumab i kombination med ipilimumab som behandling til mRCC.....	20
10	Andre overvejelser.....	21
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	22
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	22
14	Referencer.....	23
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	24
16	Versionslog.....	25
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	26
17.1	Cochrane Risk of Bias	26
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til mRCC	27
18	Bilag 2: Baseline karakteristika – supplerende litteratur.....	29

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Opdivo og Yervoy
Generisk navn	Nivolumab og ipilimumab i kombination
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC17 + L01XC11
Virkningsmekanisme	Anti-PD-1 (nivolumab) og CTLA-4 hæmmer (ipilimumab)
Administration/dosis	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 hver fjerde uge (vægtjusteret 6 mg/kg eller max 480 mg). Enkeltstofbehandlingen fortsættes så længe, der observeres en klinisk gavnlige effekt eller til uacceptabel toksicitet.
EMA-indikation	1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligning med sunitinib er moderat.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

3 Forkortelser

CTLA-4	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
RR:	Relativ risiko
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
CI:	Konfidensinterval
DOR:	<i>Duration of response</i>
FKSI-10:	<i>National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index</i>
IMDC:	<i>International Metastatic RCC Database Consortium</i>
mTOR	Proliferative signalhæmmere
OS:	<i>Overall survival</i>
ORR:	<i>Objective responsrate</i>
PD-1	Programmeret celledød-1
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PPQ:	<i>The Patient Preference Questionnaire</i>
TKI:	Tyrosin kinasehæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC) er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparatorer).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om nivolumab/ipilimumab anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Nyrekraft

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekraft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrene - og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark [1]. Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde årligt i Danmark [4]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [4].

RCC opstår i/udgår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [2]. RCC opdeles i forskellige subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af alle RCC-tilfælde [3].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser [4]. Fagudvalget vurderer derfor, at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling. Patienter med mRCC inddeles i 3 prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget anslår, at ca. 240 danske patienter årligt er i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer heraf, at 2 ud af 3 patienter er kandidater til behandling med nivolumab/ipilimumab, svarende til 150 patienter årligt.

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

Nuværende behandling

Patienter med solitære metastaser i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet helbredende behandling med kirurgi [5]. Når kirurgisk behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling.

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

Risikofaktorerne for prognosestratificering er, som følger:

- Karnofsky performance status < 80
- Mindre end et år fra primær diagnose til opstart af onkologisk behandling for metastatisk sygdom

- Hæmoglobin < laveste normalgrænse
- Hyperkalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Neutrofile granulocytter antal > øverste normalgrænse
- Blodplade antal > øverste normalgrænse.

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

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

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS' behandlingsvejledning fra 2016 [5]:

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

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

Da nivolumab allerede er godkendt som 2. linjebehandling til mRCC, vil fagudvalget, indtil der foreligger en behandlingsvejledning fra Medicinrådet, forholde sig til, om en eventuel anbefaling af behandlingen påvirker behandlingsalgoritmen fra RADS.

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som hæmmer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [8].

Behandlingen med nivolumab, enten som monoterapi eller i kombination med ipilimumab, bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [7,8].

Kombinationsterapi med nivolumab og ipilimumab har EMA-indikation til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i intermediær eller dårlig prognosegruppe [7,8] uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

6 Metode

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

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet den 12. april 2018. Sekretariatet har følgende bemærkninger:

- Ansøger har indsendt data for overlevelse (OS) ved 12, 18 og 24 måneder, progressionsfri overlevelse (PFS) ved 12 måneder samt data for objektiv responsrate (ORR) og alvorlige bivirkninger. Hazard ratio (HR) for OS og PFS er angivet med 99,8 % konfidensintervaller. Medicinrådet har omregnet disse til 95 % konfidensintervaller for at kunne kategorisere effekten af lægemidlet i henhold til de gældende metoder, der anvendes.
- Ansøger har også indsendt data for samlet overlevelse ved 30 måneder og PFS ved 18 måneder. Disse data er fortrolige upublicerede data fra conferenceabstracts og vil derfor ikke indgå i Medicinrådets vurdering af nivolumab/ipilimumab til mRCC.

Ansøger har, under antagelse af at de to komparatorer (pazopanib og sunitinib) er ligeværdige, udelukkende indsendt en direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib. Ansøger har inddraget litteratur, der understøtter antagelsen (jf. afsnit 4). I Medicinrådets vurdering fra 2018 af lægemidlet cabozantinib til samme indikation blev der foretaget samme antagelse om de to komparatorer [9]. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at dataanalysen, i form af den direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib, er fyldestgørende ift. vurdering af klinisk merværdi.

Argumentationen er uddybet i afsnit 5.

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

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

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk litteratursøgning i overensstemmelse med Medicinrådets protokol. Ansøger har som anført i tabel 1 identificeret fire relevante studier: Checkmate 214 [10], Checkmate 016 [11], COMPARZ [12,13] og PISCES [14]. De enkelte studier er beskrevet yderligere i afsnit 5.1.1.

Tabel 1: Relevante studier

Reference	Titel	Klinisk studie
Motzer et al. 2018 [10]	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma	CheckMate 214
Cella et al 2019 [17]	Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Checkmate 214): a randomized, phase 3 trial	Checkmate 214
Hammers et al. 2017 [11]	Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study	CheckMate 016
Escudier et al. 2014 [14]	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study	PISCES
Motzer et al. 2013 [12]	Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma	COMPARZ
Motzer et al. 2014 [13]	Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib	COMPARZ

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger, foruden omregning af konfidensintervaller fra 99 til 95 %.

Ansøger har med udgangspunkt i det randomiserede, kontrollerede fase III-studie, Checkmate 214, leveret en direkte sammenlignende analyse af nivolumab/ipilimumab overfor sunitinib.

Der er ikke foretaget en sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib. Det antages, at de inkluderede sammenligninger baseret på CheckMate 214 med rimelighed vil repræsentere begge komparatorer. Antagelsen er baseret på non-inferioritetsstudiet, COMPARZ, der viste, at der ikke er effektforskel mellem pazopanib og sunitinib [12,13]. Dette understøttes også af et større observationelt studie [15], Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecellecarcinom [9] samt nyere internationale kliniske retningslinjer [16].

I COMPARZ er data ikke opgjort separat for de tre prognosegrupper. De ikke-sammenlignelige patientpopulationer i de to studier introducerer yderligere statistisk usikkerhed og potentielt confounding. Givet de metodologiske begrænsninger er det ikke muligt at udføre en meningsfuld indirekte sammenlignende analyse mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib.

På baggrund af ovenstående anvendes derfor kun data fra CheckMate 214 i denne vurdering.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi ved 1. linjebehandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC, i intermediaær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet i sammenligningen med sunitinib er moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i antagelsen om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

9.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

CheckMate 214:

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

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

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

CheckMate 016:

CheckMate 016 er et open-label, fase 1-studie, som evaluerede effekt og sikkerhed for nivolumab/ipilimumab i 3 forskellige doseringer.

I alt 194 patienter er randomiseret til én af tre behandlinger: nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg, nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg eller nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg.

Behandlingen omfatter intravenøs infusion hver 3. uge for 4 doser efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge. Behandlingen forsættes så længe, der kan observeres klinisk fordel, eller indtil patienten ikke længere tåler behandlingen. Studiets primære endepunkt er sikkerhed og tolerabilitet med det formål at bestemme den maksimalt tålte dosis af nivolumab/ipilimumab. De sekundære endepunkter er bedste respons (BOR), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), tid til respons, progressionsfri overlevelse (PFS) og 24-ugers progressionsfri overlevelseshastighed. Overlevelse (OS) er et eksplorativt endepunkt.

PISCES:

PISCES er et dobbelt-blindet fase 3-overkrydsningsstudie, hvor patientpræference for pazopanib evalueres over for patientpræference for sunitinib hos patienter med mRCC. I alt er 169 patienter randomiseret i en 1:1 ratio til enten en 10-ugers behandlingsperiode med pazopanib efterfulgt af en 10-ugers behandlingsperiode med sunitinib eller en 10-ugers behandlingsperiode med sunitinib efterfulgt af en 10-ugers

behandlingsperiode med pazopanib. Inklusionskriterierne er: voksne patienter (≥ 18 år) i performancestatus (PS) 0-2 med mRCC.

Studiets primære endepunkt er patientpræference vurderet med The Patient Preference Questionnaire (PPQ). De sekundære endepunkter omfatter evaluering af specifikke årsager til præference, livskvalitet, klinikers præference, hyppighed og tid til dosisjustering samt sikkerhed.

COMPARZ:

COMPARZ er et open-label randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC. 1110 patienter er randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med pazopanib (n= 55) eller sunitinib (n=55). Data for respons er evalueret ved et uafhængigt blindet radiologisk review. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performancestatus (70 eller 80 versus 90 eller 100).

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

Studiet er et non-inferioritetsstudie 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).

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Der er ikke anført baselinekarakteristika fra PISCES eller CheckMate 016, da disse studier udelukkende anvendes som supplerende litteratur. CheckMate 214 og COMPARZ er de primære studier i vurderingen af klinisk merværdi. Baselinekarakteristika for Checkmate 016 og PISCES er i stedet angivet i bilag 3.

Tabel 2: CheckMate 214 baselinekarakteristika [10]

	Intermediær og dårlig prognosegruppe	
	Nivolumab/ipilimumab (n = 425)	Sunitinib (n = 422)
Median alder, år (range)	65 (26-85)	61 (21-85)
Mænd, n (%)	314 (74)	301 (71)
Knoglemetastaser, n (%)	95 (22)	97 (23)
Tidligere nefrektomi, n (%)	341 (80)	319 (76)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	52 (12)	52 (12)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
Intermediær	334 (79)	333 (79)
Dårlig	91 (21)	89 (21)

Tabel 3: COMPARZ baselinekarakteristika [12, 13]

	Total population	
	Pazopanib (n = 557)	Sunitinib (n = 553)
Median alder, år (range)	61 (18-88)	62 (23-86)
Mænd, n (%)	398 (71)	415 (75)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	141 (25)	130 (24)
90 eller 100	416 (75)	423 (76)
Knoglemetastaser, n (%)	110 (20)	88 (15)
Tidligere nefrektomi, n (%)	459 (82)	465 (84)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	46 (8)	42 (8)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	142 (25)	137 (25)
Intermediær	299 (54)	308 (56)
Dårlig	106 (19)	94 (17)
Ukendt	10 (2)	14 (3)

I både CheckMate 214 [9] og COMPARZ-studierne [12, 13] vurderer fagudvalget, at patienterne er sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. Nivolumab og ipilimumab i kombination er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. De primære analyser i CheckMate 214-studiet er derfor baseret på patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Resultaterne i COMPARZ-studiet omfatter patienter i alle tre prognosegrupper (god, intermediær og dårlig). Fagudvalget vurderer, at patienterne i de to studier er repræsentative for den danske patientpopulation.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den kliniske merværdi af ipilimumab/nivolumab vurderes ift. sunitinib.

Fagudvalget definerer (jf. protokollen) klinisk betydende forskelle for et nyt lægemiddel som 10 % absolut forbedring i effekt og livskvalitet og 10 % absolut reduktion i alvorlige bivirkninger i forhold til komparator, hvilket er et stort forbedringskrav til onkologiske behandlingsmidler til patienter med mRCC.

Samlet overlevelse (kritisk)

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

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Overlevelsesserater

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater*
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	8 %-point [2,3;13,7]
Absolutte forskelle ved 18 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	14,4 %-point [8,1;20,7]
Absolutte forskelle ved 24 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet ned komparator	13,6 %-point [7,1;20,7]
Evidensens kvalitet		Moderat

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

*Data stammer fra EMA's SmPC [7,8].

Overlevelsesseraten ved 12, 18 og 24 måneder for nivolumab/ipilimumab er henholdsvis 80,1 % [75,9;83,6], 74,3 % [69,8;78,2], 66,5 % [61,8;70,9] og for sunitinib er den 72,1 % [67,4;76,2], 59,9 % [54,9;64,5] og 52,9 % [47,9;57,7]. Dermed opnås den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel på 10 % for nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib ved både 18 og 24 måneder.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. overlevelsese-rate.

Tabel 5. Vurdering af klinisk merværdi: Median overlevelse

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle median OS	3 måneder		NR [32,5; NR] vs. 27,0 [27;34,8]*
Relative forskelle median OS	Stor merværdi	< 0,85	HR: 0,66 [0,54;0,81]**
	Vigtig merværdi	< 0,95	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

*OS ved data-lock i marts 2018. OS er analyseret, når alle patienter har minimum follow-up tid på 24 måneder.

**Omregnet fra 99,8 % CI til 95 % CI [7].

For nivolumab/ipilimumab er median overlevelse ikke nået (NR) ved det seneste data-cut i marts 2018 (minimum follow-up tid: 24 måneder). Den absolutte effektforskel kan derfor ikke vurderes for den mediane overlevelse. Fagudvalget lægger vægt på, at en median OS efter minimum follow-up på 24 måneder, der ikke er opnået, betyder, at mindre end halvdelen af patienterne er døde efter 2 år.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. median overlevelse.

Fagudvalget betragter nivolumab/ipilimumabs effekt på overlevelsen som markant større end hidtil observeret ved behandling af denne patientgruppe. Dette skyldes, at der ikke er set lignende effekt ved introduktion af et nyt lægemiddel til denne patientgruppe siden introduktion af IL-2 behandling for cirka 30 år siden. Der har ikke tidligere været vist forbedret overlevelse ved 1. linjebehandling hos denne patientgruppe. Desuden har fagudvalget i protokollen sat den mindste klinisk relevante forskel til 10 % – et forbedringskrav, der til fulde er opnået.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **stor klinisk merværdi** vedr. effektmålet samlet overlevelse (OS-rate og median OS) (moderat evidenskvalitet).

Progressionsfri overlevelse (Kritisk)

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsprogression.

Tabel 6. Vurdering af klinisk merværdi: PFS-rate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater*
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle ved 12 mdr.	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	7 procentpoint (0,3;13,7)
Evidensens kvalitet	Moderat	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Data stammer fra EMA's SmPC [7,8].

PFS-raten ved 12 måneder var 49,6 (44,4;54,6) måneder for nivolumab/ipilimumab og 42,6 (37,0;48,0) måneder for sunitinib. Den klinisk relevante forskel på 10 % overstiges dermed ikke for PFS-raten ved 12 mdr.

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Median PFS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle median PFS	3 måneder		3,2 måneder (NE;NE)*
Relative forskelle median PFS	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	
	Lille merværdi	< 1,00	0,82 (0,68;0,99)#
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Data stammer fra EMA's SmPC [7]. #99,1 % CI er omregnet til 95 % CI.

Median PFS for nivolumab og ipilimumab er 11,6 måneder (8,7;15,5) og 8,4 måneder (7,0;10,8) for sunitinib, hvilket svarer til en forskel på 3,2 måneder. Den mindste klinisk relevante forskel på 3 måneder overskrides dermed. Da den øvre grænse for konfidensintervallet for den relative effektforskel samtidig er < 1,00, vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **lille klinisk merværdi** vedrørende median PFS.

Med udgangspunkt i den store effekt på samlet overlevelse formoder fagudvalget, at der for PFS kan være tale om en grad af pseudoprogession, som også observeres i andre patientgrupper, som behandles med immunterapi. Fagudvalget formoder derfor, at effekten på PFS potentielt kan være større, end data viser.

Samlet vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **lille klinisk merværdi** vedr. progressionsfri overlevelse (PFS-rate og median PFS) (moderat evidens kvalitet).

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er rapporteret både med det sygdomsspecifikke instrument FKSI-19 og det generiske EQ-5D ved 103 uger.

Tabel 8. Vurdering af klinisk merværdi: Livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle i livskvalitet	10 point** eller 10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator	7,14 point målt med EQ-5D 9,09 point mål med FKSI-19
Evidensens kvalitet	Lav	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. **Hvis der er tale om et redskab med en 100 points skala. *Data rapporteret som gennemsnitlig ændring fra baseline ved 103-ugers opfølgning mellem intervention og komparator.

EQ-5D:

Baseline score for EQ-5D i CheckMate 214 var 70,45 point for nivolumab/ipilimumab og 69,61 point for sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % forbedring sammenlignet med komparator vil derfor skulle udgøre 6,9 point. Patienter behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab fastholdt generelt niveauet for livskvaliteten efter et mindre fald i behandlingens begyndelse, hvorefter den blev forbedret under behandlingen i forhold til baseline. Til sammenligning hos patienter behandlet med sunitinib faldt niveauet for livskvaliteten generelt efter opstart med behandling. Den gennemsnitlige ændring i livskvalitet målt med EQ-5D fra baseline til 103-uger var plus 4,0 point (1,91;6,09) for nivolumab i kombination med ipilimumab og minus 3,14 (-6,03; -0,25) point for sunitinib. Den absolutte forskel på 7,14 point mellem grupperne overstiger dermed det forhåndsdefinerede grundlag, som er en absolut forbedring på 10 % mellem behandlingerne.

FKSI-19:

Baseline score for FKSI-19 i CheckMate 214 var 60,1 point for nivolumab/ipilimumab og 59,1 point for sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % forbedring sammenlignet med komparator vil derfor skulle udgøre 5,9 point. Patienter behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab fastholdt generelt niveauet for livskvaliteten efter et mindre fald i behandlingens begyndelse, hvorefter den blev forbedret under behandlingen i forhold til baseline. Til sammenligning hos patienter behandlet med sunitinib faldt niveauet for livskvaliteten efter opstart med behandling og blev aldrig bedre end baseline-niveau. Den gennemsnitlige ændring i livskvalitet målt med FKSI-19 fra baseline til 103 uger var plus 4,77 point (1,73;7,82) for nivolumab i kombination med ipilimumab og minus 4,32 (-8,54;-0,11) point for sunitinib. Den absolutte forskel på 9,09 point mellem grupperne overstiger dermed det forhåndsdefinerede grundlag, som er en absolut forbedring på 10 %.

Fagudvalget bemærker, at konfidensintervallerne ikke overlapper for hverken det generiske eller sygdomsspecifikke redskab, der er anvendt til at måle livskvalitet. For nivolumab i kombination med ipilimumab observeres der en forbedring af livskvalitet over hele perioden, hvilket ikke observeres for sunitinib, hverken med EQ-5D eller FKSI-19 [17].

Fagudvalget vurderer derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab samlet set giver en **vigtig klinisk merværdi** for effektmålet livskvalitet (lav evidens kvalitet).

Alvorlige bivirkninger (Vigtig)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet af lægemidlet.

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

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		17 %
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	RR: 0,73 (0,65;0,82)
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forekomsten af alvorlige bivirkninger af grad 3-4 er 46 % (41,6;50,7) for nivolumab/ipilimumab og 63 % (58,4;67,6) for sunitinib. Den absolutte forskel på 17 % overstiger dermed den mindste klinisk relevante forskel til fordel for nivolumab/ipilimumab.

Nivolumab/ipilimumab har en anden virkningsmekanisme end tyrosinkinasehæmmerne pazopanib og sunitinib og derfor en anderledes bivirkningsprofil. I tabel 9 fremgår en sammenligning af de hyppigst registrerede grad 3-4 bivirkninger for hhv. nivolumab/ipilimumab, sunitinib og pazopanib.

Tabel 9: Hyppigste bivirkninger grad 3-4:

	Nivolumab/ipilimumab (n = 547) [9]	Sunitinib (n = 535) [9]	Pazopanib (n = 554) [12, 13]	
	Grad 3-4	Grad 3-4	Grad 3	Grad 4
Alle	250 (46 %)	335 (63 %)	327 (59 %)	85 (15 %)
Udmattelse	23 (4 %)	49 (9 %)	58 (10 %)	1 (< 1 %)
Pruritus	3 (< 1 %)	0 %	NA	NA
Diarre	21 (4 %)	28 (5 %)	49 (9 %)	0 (0 %)
Udslæt	8 (2 %)	0 %	4 (1 %)	0 (0 %)
Kvalme	8 (2 %)	6 (1 %)	12 (2 %)	0 (0 %)
Forøget lipaseniveau	56 (10 %)	35 (7 %)	NA	NA
Hypothyroidisme	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Nedsat appetit	7 (1 %)	5 (< 1 %)	8 (1 %)	0 (0 %)
Astenia	8 (2 %)	12 (2 %)	12 (2 %)	1 (< 1 %)
Opkast	4 (< 1 %)	10 (2 %)	11 (2 %)	0 (0 %)
Anæmi	2 (< 1 %)	24 (5 %)	7 (1 %)	5 (< 1 %)
Dysgeusi	0 %	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)
Stomatitis	0 %	14 (3 %)	4 (1 %)	0 (0 %)
Dyspepsi	0 %	0 %	0 (0 %)	0 (0 %)
Mukosal inflammation	0 %	14 (3 %)	3 (1 %)	0 (0 %)
Hypertension	4 (< 1 %)	85 (16 %)	81 (15 %)	1 (< 1 %)
PPE Syndrom**	0 %	49 (9 %)	32 (6 %)	0 (0 %)
Trombocytopeni	0 %	25 (5 %)	17 (3 %)	3 (< 1 %)

** Palmar/plantar erythrodysesthesia

Fagudvalget vurderer, at bivirkningsprofilen for patienter i behandling med nivolumab og ipilimumab medfører en merværdi sammenlignet med sunitinib. Behandling med tyrosinkinasehæmmere, både sunitinib og pazopanib, medfører daglige og kroniske bivirkninger. I modsætning til dette bemærker fagudvalget, at behandling med nivolumab/ipilimumab medfører en anden type bivirkninger, herunder immunrelaterede bivirkninger som fx endokrinopati, som effektivt behandles med binyrebarkhormon. I CheckMate 214 havde 35 % af patienterne behandlingspausering og modtog prednisolon. Klinikerne er bekendte med de immunrelaterede bivirkninger ved nivolumab fra 2. linjebehandling af patienter med mRCC. De immunrelaterede bivirkninger er håndterbare i klinikken, mens følgevirkninger og evt. bivirkninger på langt sigt endnu er ukendte.

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle samt den kvalitative gennemgang af bivirkningsprofilerne vurderer fagudvalget samlet, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **vigtig klinisk merværdi** vedr. alvorlige bivirkninger af grad 3-4 (moderat evidens kvalitet).

Objektiv responsrate (Vigtig)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons. Komplet respons (CR) svarer til, at patienten er radiologisk kræftfri. Partielt respons (PR) indikerer som minimum en 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline. Objektivt respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib*
Absolutte forskelle	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator		15,1 procentpoint (8,8;21,4)
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	RR: 0,64 (0,53;0,77)
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		
Evidensens kvalitet	Moderat		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I Checkmate 214 er ORR for patienter i behandling med nivolumab/ipilimumab på 41,6 % (36,9;46,5) sammenlignet med 26,5 % (22,4;31,0) for behandling med sunitinib. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % er dermed opnået. Fagudvalget bemærker, at der er en væsentlig forskel i typen af respons mellem behandlingerne. I Checkmate 214 havde 9,4 % af patienterne behandlet med nivolumab/ipilimumab et komplet respons (CR), dvs. patienterne er radiologisk kræftfri, hvilket kun blev opnået hos 1 % af patienterne i behandling med sunitinib. Sammenlignet med sunitinib medfører behandling med nivolumab/ipilimumab en stor andel af patienter, som opnår potentiel helbredelse, hvilket fagudvalget tillægger stor værdi. Fagudvalget bemærker, at raten for komplet respons med nivolumab/ipilimumab er den højest registrerede nogensinde ved mRCC. Fagudvalget lægger derudover vægt på, at responsraterne er ens, uanset om de er vurderet ved uafhængigt radiologi review eller af investigator. Resultaterne fra fase 1-studiet (CheckMate-016) er på niveau med resultaterne fra fase 3-studiet (Checkmate 214), hvilket understøtter konsistensen af resultaterne vedrørende respons [11].

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle samt andelen af patienter, der opnår komplet respons, vurderer fagudvalget, at nivolumab i kombination med ipilimumab samlet set har en **stor klinisk merværdi** vedr. effektmålet objektiv responsrate (moderat evidenskvalitet).

Responsvarighed (Vigtig)

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

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Responsvarighed

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	2 måneder	NR (21,8;NE) vs. 18,2 (14,8;NE)
Relative forskelle		NA
Evidensens kvalitet	Lav	

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

DOR for nivolumab og ipilimumab er ikke nået i CheckMate 214 (NR [21,8;E]), mens DOR for sunitinib er 18,2 [14,8;NE]. Kvaliteten af respons opnået under behandling med nivolumab/ipilimumab er derfor høj og bedre end vanlig standardbehandling med sunitinib. Fagudvalget betragter observationen, at den mediane responsvarighed ikke er nået efter 24 måneder, som en vigtig klinisk betydende effekt, da dette effektmål udtrykker, at varigheden af den opnåede tumorreduktion er af års varighed hos hovedparten af responderende patienter.

Data for den relative forskel er ikke tilgængelige på nuværende tidspunkt – længere opfølgning er nødvendig. Fagudvalget lægger vægt på, at forskellen mellem den estimerede nedre konfidensgrænse for nivolumab/ipilimumab og estimatet af responsvarighed for sunitinib på 3 måneder indikerer, at det er meget sandsynligt, at den mindste klinisk relevante forskel er opnået.

Datagrundlaget tillader i sin nuværende form ikke at estimere effekt eller usikkerheden omkring effektestimatet. Fagudvalget vurderer derfor, at nivolumab i kombination med ipilimumab har en **ikke-dokumenterbar klinisk merværdi** vedr. effektmålet responsvarighed (lav evidens kvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for nivolumab i kombination med ipilimumab i sammenligningen med sunitinib til patienter med mRCC er samlet set **moderat**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i antagelsen om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 3 og 5) [15,16]. Eftersom der ikke foreligger data for en sammenligning med pazopanib, er evidensens kvalitet ikke vurderet for denne sammenligning. Fagudvalget har med udgangspunkt i et større observationelt studie [15], Medicinrådets tidligere anbefaling af cabozantinib til samme indikation [9] samt en nyere international klinisk retningslinje [16] derfor antaget, at sunitinib og pazopanib til denne patientgruppe er ligeværdige.

Vurderingen af evidensens kvalitet tager udgangspunkt i den direkte sammenlignende analyse mellem nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib fra Checkmate 214 [14]. Evidensens kvalitet for hvert effektmål fremgår af tabel 12.

Der er for ingen af de undersøgte effektmål nedgraderet for risiko for bias (Bilag 2).

For alle effektmål har fagudvalget nedgraderet ét niveau for *'inconsistency'*, da evidensvurderingen baseres på et enkelt studie. For effektmålene OS, PFS, alvorlige bivirkninger af grad 3-4 samt ORR vurderes evidensens kvalitet derfor at være moderat. For effektmålene livskvalitet og DOR nedgraderes yderligere ét niveau for *'imprecision'*, da det med de tilgængelige data ikke er muligt at estimere konfidensintervaller for effektestimaterne. Usikkerheden ved effekten kan derfor ikke vurderes. Evidensens kvalitet for DOR og livskvalitet er dermed lav. Fagudvalget finder dog, at det er en styrke, at livskvalitet er vurderet med et patientrapporteret outcome, som rapporteres uafhængigt af investigator. Fagudvalget vurderer derfor, at den samlede evidenskvalitet ikke bør påvirkes af dette.

Fagudvalget vurderer samlet, at evidensens kvalitet i sammenligningen af nivolumab i kombination med ipilimumab i forhold til sunitinib er moderat.

9.1.4 Konklusion for nivolumab i kombination med ipilimumab som behandling til mRCC

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib eller pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

Tabel 12: Oversigt over klinisk merværdi

Effektmål	Vigtighed	Klinisk merværdi af nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib	Evidensens kvalitet
Samlet overlevelse	Kritisk	Stor	Moderat
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Lille	Moderat
Livskvalitet	Kritisk	Vigtig	Lav
Alvorlige bivirkninger af grad 3-4	Vigtig	Vigtig	Moderat
Objektiv responsrate	Vigtig	Stor	Moderat
Responsvarighed	Vigtig	Ikke-dokumenterbar	Lav
Samlet vurdering		Vigtig	Moderat

Fagudvalgets vurdering af alle effektmål er anført i tabel 12. Fagudvalget vurderer, at en forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. De prædefinerede mindste klinisk relevante forskelle for både samlet overlevelse, livskvalitet og bivirkninger grad 3-4 er opnået. For alle de kritiske effektmål (OS, PFS og livskvalitet) observeres en klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab.

For det kritiske effektmål samlet overlevelse giver nivolumab i kombination med ipilimumab en stor klinisk merværdi. Fagudvalgets samlede vurdering af klinisk merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab understøttes af en stor merværdi for effektmålet objektiv responsrate, herunder særligt at 9 % af patienterne opnår komplet respons og dermed er radiologisk kræftfri, og at kvaliteten af respons ser ud til at holde, således at man kan tale om mulig helbredelse for en gruppe af patienter. Fagudvalget bemærker, at komplet

responsraten er den højest registrerede nogensinde ved 1. linjebehandling af mRCC. Dette understøttes af, at der for behandling med sunitinib var 1 % af patienterne, der opnåede komplet respons.

Fagudvalget lægger stor vægt på, at der observeres en positiv effekt på patientrapporteret livskvalitet gennem hele behandlingsforløbet, og at der tale om livskvalitetsdata med lang opfølgningstid.

For det sidste vigtige effektmål er der en vigtig merværdi vedrørende grad 3-4 bivirkninger, som der er færre af ved behandling med nivolumab/ipilimumab. Effektmålet responsvarighed får en ikke-dokumenterbar klinisk merværdi på baggrund af tilgængelige data, men fagudvalget finder det sandsynligt, at den mindste klinisk relevante forskel på 2 måneder er opnået.

I vurderingen tager fagudvalget udgangspunkt i, at de to komparatorer, sunitinib og pazopanib, er ligeværdige behandlinger (jf. afsnit 5) [14-16]. Samlet set vurderer fagudvalget derfor, at behandlingen har en **vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med både sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

10 Andre overvejelser

Med udgangspunkt 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 intermediaer 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 samlet set, at PD-L1-ekspression i forhold til pågældende indikation kan betragtes som en prognostisk markør, men data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediaer eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib og pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Fagudvalgets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft (mRCC), i intermediær eller dårlig prognosegruppe, der ikke tidligere har modtaget behandling, giver en:

- **Vigtig klinisk merværdi** sammenlignet med sunitinib eller pazopanib. Evidensens kvalitet er i sammenligningen med sunitinib moderat.

Medicinrådets konklusion tager udgangspunkt i en antagelse om, at sunitinib og pazopanib er ligeværdige behandlingsalternativer (jf. afsnit 5).

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en behandlingsvejledning fra RADS fra 2016 [5]. Cabozantinib blev i 2018 vurderet i Medicinrådet til samme indikation som nivolumab/ipilimumab (1. linjebehandling til mRCC). Et yderligere lægemiddel (tivozanib) er også pt. under behandling til samme indikation.

Såfremt nivolumab i kombination med ipilimumab anbefales som mulig standardbehandling, vurderer fagudvalget, at behandlingen kan anvendes som mulig 1. linjebehandling under hensyntagen til den godkendte population og indikation. Da nivolumab i monoterapi allerede er godkendt som 2. linjebehandling vurderer fagudvalget, at der til de patienter, der progredierer på 1.linjebehandling med nivolumab/ipilimumab, kan gives tyrosinkinasehæmmere som 2. linjebehandling, eller patienterne kan henvises til at indgå i et klinisk forsøg.

Medicinrådet vil i 2019 udarbejde en behandlingsvejledning for nyrekræft, hvor de nye lægemidler vil blive indplaceret i forhold til hinanden.

14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB et al. Kræftstatistik : Nøgletal og figurer Danmark – Nyre Ordforklaringer til Kræftstatistik Incidens. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Version 8.0. Tilgængelig fra: www.ancr.nu
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG) 2013.
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport. 2017.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017;1–68.
6. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
7. Produktresumé nivolumab. *Opdivo SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. European Medicines Agency. 2019.
8. Produktresumé ipilimumab. *YERVOY SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. European Medicines Agency. 2019.
9. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af cabozantinib som mulig standardbehandling til nyrecellekarcinom. 2018: Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10027/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-cabozantinib-til-mrcc-vers-10-med-bilag.pdf>
10. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. *New England Journal of Medicine*, 2018.
11. Hammers, H.J., et al., *Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study*. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. **35**(34): p. 3851-3858.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722–31.
13. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1769–70.
14. Escudier, B., 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*. *J Clin Oncol*, 2014. **32**(14): p. 1412-8.
15. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*. 2016; 65:102–8.
16. Powles T et al., Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *European Urology* (73) 2018, 311-315
17. Cella D et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (Checkmate 214): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 18: s1470-2045.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	20. februar 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet for det primære studie (Checkmate 214), der ligger til grund for vurderingen af klinisk merværdi [9].

Studie: ([NCT02231749](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02231749)) Motzer et al. 2018

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

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til mRCC

Question: Nivolumab and ipilimumab compared to sunitinib for mRCC - Checkmate 214 study [9].

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab and ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: 24 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	140/425 (32.9%)	188/422 (44.5%)	HR 0.66 (0.54 to 0.81)	123 fewer per 1.000 (from 30 fewer to 199 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression free survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	228/425 (53.6%)	228/422 (54.0%)	HR 0.82 (0.68 to 0.99)	69 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 130 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Adverse events grade 3-4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	250/547 (45.7%)	335/535 (62.6%)	RR 0.73 (0.65 to 0.82)	169 fewer per 1.000 (from 113 fewer to 219 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab and ipilimumab	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Objective response rate												
1	randomised trials	not serious ₁	serious ^a	not serious	not serious	none	177/425 (41.6%)	112/422 (26.5%)	RR 0.64 (0.53 to 0.77)	96 fewer per 1.000 (from 61 fewer to 125 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Quality of life (FKSI-19)												
1	randomised trials	not serious ₁	serious ^a	not serious	serious ^b	none	MID of 10% is reached by means of generic and disease specific QOL measurements. The difference between intervention and comparator is 7,14 points with EQ-5D and 9,09 with FKSI-19 at 103 week follow-up.			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	
Duration of response												
1	randomised trials	not serious ₁	serious ^a	not serious	serious ^b	none	DOR for nivo/ipi was: NR (21.8;NE) and for suni: 18.8 (14.8;NE). The absolute and relative differences and 95% CI cannot be estimated.			⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio ₁: the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice and have therefore not downgraded for risk of bias. The risk of bias evaluation for this outcomes is rated as being related to 'some concerns' thus the expert committee does not find that it influences the outcome critically.

Explanations

- a. Only one study available for evaluation
- b. No 95 % CI's reported. It is not possible to determine the uncertainty of the estimate.

18 Bilag 2: Baseline karakteristika – supplerende litteratur

CheckMate 016 baselinekarakteristika

	Total population	
	Nivolumab 3 mg/kg Ipilimumab 1 mg/kg (n = 47)	Nivolumab 1 mg/kg Ipilimumab 3 mg/kg (n = 47)
Median alder, år (range)	54,0 (26,0-68,0)	56,0 (20,0-76,0)
Mænd, n (%)	43 (91,5)	36 (76,6)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	46 (97,9)	46 (97,9)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	15 (31,9)	12 (25,5)
MSKCC prognosegruppe, n (%)		
God	21 (44,7)	21 (44,7)
Intermediær	23 (48,9)	23 (48,9)
Dårlig	3 (6,4)	3 (6,4)
Ukendt		

PISCES baselinekarakteristika

	Total population	
	Sunitinib- Pazopanib (n = 82)	Pazopanib- Sunitinib (n = 86)
Median alder, år	62,0	64,0
Mænd, n (%)	52 (63)	61 (71)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	70 (85)	79 (92)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	3 (4)	11 (13)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	NA	NA
Intermediær	NA	NA
Dårlig	NA	NA
Ukendt	NA	NA

Application for the assessment of clinically added value of nivolumab in combination with ipilimumab for first line treatment of advanced renal cell carcinoma

Yellow marked data is submitted for presentation at the 2019 Genitourinary Cancers Symposium ASCO, February 14th-16th, and must be kept confidential until then.

Contents

1	Basic information.....	4
2	Abbreviations.....	6
3	Summary.....	7
4	Literature search.....	8
4.1	Databases and search strategy.....	8
4.2	Relevant studies	10
4.2.1	CheckMate 214.....	10
4.2.2	CheckMate 016.....	10
4.2.3	COMPARZ and PISCES.....	10
4.2.4	Description of included studies	11
4.3	Main characteristics of included studies	12
5	Clinical questions.....	23
5.1	What is the clinical added value of the treatment with nivolumab in combination with ipilimumab in patients with metastatic RCC?.....	23
5.1.1	Presentation of relevant studies	23
5.1.2	Results per study	25
5.1.3	Comparative analyses.....	41
6	Conclusion	52
7	References	53
8	Appendices	56
8.1	Literature search.....	56
8.2	CheckMate 214 baseline characteristics in intention to treat population.....	77
8.3	List of serious Adverse Events	78
8.3.1	Supplementary Table S6, Adverse Events COMPARZ.....	78
8.3.2	Summary of Serious Adverse Events – CheckMate 214.....	80

General information

This is a template of the application form to be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of the clinically added value of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of data analyses and literature searches will occur.

In order to minimize any translation errors between the application and the assessment report, submission in the Danish language is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council’s web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1: Contact information

Name:	Lone Jakobsen Spiegelhauer
Title:	Market Access Manager
Area of responsibility:	Market access
Phone:	+45 30655565
E-mail:	lone.jakobsen@bms.com
Name:	Kasper Johannesen
Title:	Disease area access lead
Area of responsibility:	Health Economics
Phone:	+46 725412546
E-mail:	kasper.johannesen@bms.com

Table 2: Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Opdivo® Yervoy®
Generic name	Nivolumab Ipilimumab
Marketing authorization holder in Denmark	Bristol-Myers Squibb Denmark, affiliate of BMS AB
ATC code	L01XC17 (nivolumab) L01XC11 (ipilimumab)
Pharmacotherapeutic group	Monoclonal antibodies
Active substance(s)	Nivolumab Ipilimumab
Pharmaceutical form(s)	Nivolumab Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate) Ipilimumab Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)
Mechanism of action	Nivolumab: Human IgG4 kappa monoclonal antibody that blocks the interaction between PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2 Ipilimumab: Recombinant, human IgG1 kappa monoclonal antibody that binds to the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)
Dosage regimen	Nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg IV Q3W for 4 doses, then a fixed dosing scheme for nivolumab monotherapy of 240 mg Q2W or 480 mg Q4W*
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Renal Cell Carcinoma (RCC) Nivolumab in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with intermediate/poor-risk advanced renal cell carcinoma.
Other approved therapeutic indications	Nivolumab: Renal Cell Carcinoma (RCC) Nivolumab as monotherapy is indicated for the treatment of patients with advanced RCC after prior therapy in adults.

	<p><u>Melanoma</u> Nivolumab as monotherapy or in combination with ipilimumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.*</p> <p><u>Adjuvant treatment of melanoma</u> Nivolumab as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection.</p> <p><u>Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)</u> Nivolumab is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic squamous non-small cell lung cancer after prior chemotherapy in adults.</p> <p><u>Non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSQ NSCLC)</u> Nivolumab is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-squamous non-small cell lung cancer after prior chemotherapy in adults.</p> <p><u>Classical Hodgkin lymphoma (cHL)</u> Nivolumab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin.</p> <p><u>Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN)</u> Nivolumab is indicated for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck in adults progressing on or after platinum-based therapy.</p> <p><u>Urothelial Carcinoma</u> Nivolumab is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after failure of prior platinum-containing therapy.</p> <p><u>Ipilimumab:</u> Ipilimumab as monotherapy is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults, and adolescents 12 years of age and older Ipilimumab in combination with nivolumab is indicated for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes (dispensing group BEGR)
Combination therapy and/or co-medication	Yes, nivolumab in combination with ipilimumab
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Nivolumab Single-use vials 40 mg/4 mL or 100 mg/10 mL 240 mg/24 mL Nivolumab (10.0 mg/mL)</p> <p>Ipilimumab: Single-use vials 50 mg/10 mL or 200 mg/40 mL Ipilimumab (5.0 mg/mL)</p>
Orphan drug designation	No

Note: *The dosing of nivolumab in combination with ipilimumab (N+I) within melanoma is 1 mg/kg nivolumab and 3 mg/kg ipilimumab every third week for 4 doses and then followed by nivolumab monotherapy 240 mg every other week or 480 mg every fourth week.

2 Abbreviations

Include a list of abbreviations used in this application.

Table 3: Abbreviations

Abbreviation	Description of abbreviation
AE	Adverse events
ALT	Alanine transaminase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASCT	Autologous stem cell transplant
ATC	Anatomical therapeutic chemical
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CR	Complete response
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4
DBL	Data-base lock
DOR	Duration of response
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EMA	European medical agency
EORTC-QLQ-30	European organisation for research and treatment of cancer 's quality-of-life questionnaire- 30
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	European quality of life five dimensions
HR	Hazard ratio
IFN	Interferon
IMDC	International mRCC database consortium
IO	Immuno-oncology
ITT	Intention-to-treat
IV	Intravenous
KM	Kaplan-Meier
MID	Minimal important difference
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Centre
NA	Not available
NE	Not estimable
NR	Number
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NSQ	Non-squamous
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressed disease
PD-1/PD-L1	Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand1
PFS	Progression-free survival
PICO	Patient, intervention, comparator, outcome
PPQ	Patient Preference Questionnaire
QOL	Quality of Life
RADS	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin (Eng: the council for usage of expensive hospital therapies)
RCC	Renal cell carcinoma
SAE	Serious adverse event
SCCHN	Squamous cell cancer of the head and neck
SD	Standard deviation
SLR	Systematic literature review
SmPC	Summary of product characteristic
SQLQ	Supplementary Quality of Life Questionnaire
TKI	Tyrosine kinase-inhibitor
TSE	Treatment side effects
ULN	Upper Limit of Normal
USA	the Unites States of America
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor

3 Summary

In Denmark, the current treatment practice is either pazopanib or sunitinib (targeted anti-VEGF agents) for first line metastatic or advanced Renal Cell Carcinoma (RCC), as stated in the RADS guidelines from 2017. Sunitinib and pazopanib have substantially improved patient outcomes but complete responses are rare [1, 2]. Moreover, resistance to these agents invariably develops, often within the first year of therapy [1, 3], leaving a highly relevant clinical need for improvement in medical treatment of mRCC.

In the randomized phase 3 clinical trial CheckMate 214, the combination of nivolumab and ipilimumab (N+I) showed a survival superiority and a significantly improved overall response rate (ORR) when compared with sunitinib in patients with intermediate or poor risk mRCC [4]. Moreover, the safety profile was manageable and consistent with previous studies [5]. More high-grade treatment related adverse events (grade 3/4 AEs) were observed with sunitinib compared to N+I in CheckMate 214.

Pazopanib is the preferred first-line treatment option in Denmark, based on the conclusions from the non-inferiority study COMPARZ where pazopanib and sunitinib were found to have similar efficacy but safety and quality of life (QoL) tended to favor pazopanib. The same non-inferiority inference supports that the comparative analysis in this application is based on CheckMate 214 (N+I vs. sunitinib), both in terms of efficacy and safety (a similar number of grade 3-4 AEs was reported in COMPARZ for sunitinib and pazopanib). This is in accordance with the protocol and dialogue with the Medicine Council.

Overall, the critical and important outcomes, as defined by the protocol, were met for N+I:

OS:

- N+I improved **Overall Survival (OS)** rates with 8%-, 14%-, 14%- and [REDACTED]-points at 12, 18, 24 [REDACTED] respectively (defined minimal clinical difference: 10%) [6]

- [REDACTED]

Although the exact magnitude of the median OS gain with N+I compared to sunitinib is currently indeterminable, it is demonstrated that N+I improved median OS considerably more than the defined minimal clinical difference of 3 months (see discussion section 5.1.3.1.1) [6]

- [REDACTED]

PFS:

- The difference in **Median Progression Free Survival (PFS)** was [REDACTED] months, favoring N+I over sunitinib (defined minimal clinical difference: 3 months).
- The difference in PFS rates at 12 months was 7%-points and approximately 10%-points at 15 and 18 months, indicating an increasing difference with time (defined minimal clinical difference: 10%).

QOL: Health related quality of life (HRQoL) measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index revised scale 19 (FKSI-19) showed a sustained gain over time with N+I but a decrease over time with sunitinib.

AEs: An absolute reduction of 17%-points in the treatment related grade 3-4 Adverse Events (AEs) was seen with N+I compared with sunitinib (defined minimal clinical difference: 10%).

ORR: A difference in ORR of 13%-points was found between N+I and sunitinib (defined minimal clinical difference: 10%). N+I showed more complete responses (CR) compared to sunitinib (11.3% vs. 1.2%).

DOR: The duration of response (DOR) with N+I was not reached vs. 18.2 months with sunitinib. As the lower end of the confidence interval for N+I represents 21.8 months, the estimated difference in duration of response is likely to be more than the defined minimal clinical difference of 2 months (21.8-18.2=3.6 months).

4 Literature search

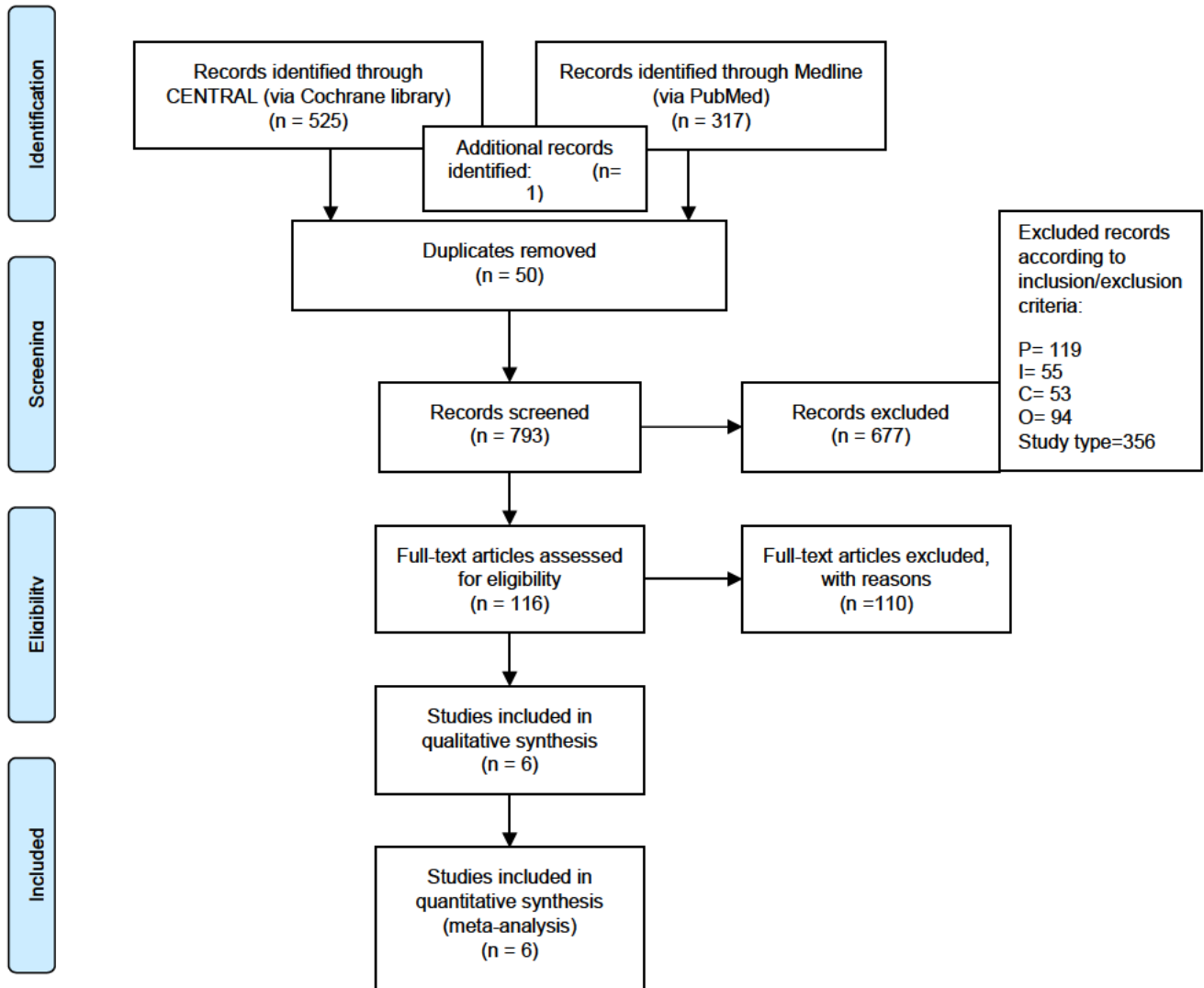
4.1 Databases and search strategy

A systematic literature review (SLR) was conducted to identify relevant publications to assess the clinical added value of treatment with N+I in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The SLR included the search terms as defined in the protocol provided by the Medicines Council. The search was performed on 19th of November on both CENTRAL (via Cochrane library) and Medline (via PubMed). The search terms used are presented in the Appendix, section 8.1, Table 20 and Table 21

The inclusion and exclusion criteria that were applied to the identified records were based on the **Patient Intervention Comparator Outcome (PICO)** framework and are presented in Table 22 in the Appendix.

A total of 842 records were identified through Cochrane and MEDLINE. With addition of one record not captured in the database search and duplicates removed, 793 records were left to be screened. Two investigators screened the records for inclusion by title or abstract according to the PICO criteria, resulting in 677 excluded publications. The 116 full-text publications that passed the first screening underwent a more rigorous second screening to assess any data of interest according to PICO. Six publications were selected as a basis for this application. The six publications include data from four randomised controlled trials, further described in section 4.2. A PRISMA diagram visualising the search strategy and publication selection process is presented below in Figure 1.

Figure 1: PRISMA 2009 Flow Diagram of CENTRAL (via Cochrane library) and Medline (via PubMed)



Note: * A table with the 116 articles assessed for eligibility with reason is available in Appendix section 8.1 Literature search

4.2 Relevant studies

The six publications identified in the literature search included the following four studies:

- CheckMate 214 – A randomized, open-label, phase III trial of N+I followed by nivolumab monotherapy versus sunitinib monotherapy in advanced/metastatic renal-cell carcinoma (mRCC) [4]
- COMPARZ – A randomized open-label, phase III trial comparing pazopanib to sunitinib in metastatic RCC [7-9]
- PISCES – A randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib vs sunitinib in patients with metastatic RCC [10]
- CheckMate 016 – A randomised, multi-arm, open-label, phase I parallel-cohort, dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of N+I as well as nivolumab in combination with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) in metastatic RCC [11]

4.2.1 CheckMate 214

The main results from CheckMate 214 are based on a database lock (DBL) of 07-Aug-2017 and for patients with **intermediate or poor prognostic risk mRCC**. These results formed the basis for the EMA submission and the Motzer et al. [4] publication. The 07-Aug-2017 DBL was planned as the final analysis for the co-primary endpoints of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) and as an interim analysis of overall survival (OS). The interim analysis of OS met the pre-specified boundary for OS (nominal significance level $p < 0.002$), and accordingly, the study was stopped early.

Following a request from the European Medicines Agency (EMA) during the regulatory process, Bristol-Myers Squibb (BMS) provided an updated analysis of OS based on a DBL from 01-Mar-2018, which is included in the Opdivo Summary of Product Characteristic (SmPC)[5]. This DBL only included an update on **OS**.

4.2.2 CheckMate 016

CheckMate 016 is a phase 1 dose finding study and is, in addition to CheckMate 214, included in this application to further support the evidence of clinical activity of N+I and to account for the evidence behind the approved dosing and efficacy of N+I in mRCC.

4.2.3 COMPARZ and PISCES

In the protocol from the Danish Medicines Council, pazopanib and sunitinib are considered relevant comparators to N+I, as these are currently the recommended standard of care and mostly used drugs for treatment-naïve patients with intermediate or poor risk metastatic RCC [13]. Hence, the COMPARZ and PISCES trials comparing pazopanib with sunitinib are included to establish the similarities and potential differences between sunitinib and pazopanib [7-10].

In COMPARZ, non-inferiority was established between sunitinib and pazopanib for a number of efficacy outcomes, including PFS benefit, which was also the primary efficacy measure for the EMA approvals of the two drugs. Therefore, the preceding comparisons of sunitinib with interferon-alpha (IFN- α) [3, 14] and

pazopanib with placebo [15, 16] were not considered relevant to include here. Several subgroup analyses were prespecified in COMPARZ and some of these have been published, including a Q-TWIST analysis, an analysis of programmed death-ligand 1 tumour expression and Asian vs. non-Asian cohorts. However, none of these analyses were considered relevant for this application or the clinical questions asked by the Medicines Council.

A table with all excluded publications with exclusion rationales is provided in the Appendix, section 8.1, Table 23.

4.2.4 Description of included studies

A description of the clinical trials considered relevant for the current assessment is presented in Table 4.

Table 4: Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma, (Motzer 2018) New England Journal of Medicine, 2018[4] Opdivo SmPC (Nov 2018)[5]	CheckMate 214/CA209-214	NCT02231749	Study start: October 13, 2014 Primary completion: June 26, 2017 Estimated study completion: September 30, 2019
Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study, (Hammers 2017) Journal of Clinical Oncology, 2017[11]	CheckMate 016/CA209-016	NCT01472081	Study start: January, 2012 Primary completion: February, 2016 Study completion: June, 2018
Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study, (Escudier 2014) Journal of Clinical Oncology, 2014[10]	PISCES	NCT01064310	Study start: May, 17, 2010 Study completion: November, 23 2015

<p>Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, (Motzer 2013) New England journal of medicine, 2013[8]</p> <p>Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib (Motzer 2014), New England journal of Medicine, 2014[7]</p>	<p>COMPARZ</p>	<p>NCT00720941</p>	<p>Study start: August 14, 2008 Primary completion: May 21, 2012 Study completion: June 30, 2018</p>
--	----------------	--------------------	--

4.3 Main characteristics of included studies

The main characteristics of each included study are presented below.

Table 5: Main study characteristics of CheckMate 214

<p>Trial name</p>	<p>CheckMate 214[4]</p>
<p>NCT number</p>	<p>NCT02231749</p>
<p>Objective</p>	<p>The purpose of this phase III trial was to compare the objective response rate, progression-free survival, and overall survival of nivolumab plus ipilimumab with sunitinib for previously untreated clear-cell advanced renal-cell carcinoma among intermediate- and poor-risk patients.</p>
<p>Publications – title, author, journal, year</p>	<p>Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma, Motzer, New England Journal of Medicine, 2018</p>
<p>Study type and design</p>	<p>Randomized, open-label, phase III trial of nivolumab plus ipilimumab followed by nivolumab monotherapy versus sunitinib monotherapy. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 and stratified by IMDC prognostic score (0 vs 1-2 vs 3-6) and region (USA vs Canada/Western Europe/Northern Europe vs Rest of World). A total of 1096 patients were randomly assigned to treatment at 175 sites in 28 countries; 1082 patients received treatment (547 with nivolumab plus ipilimumab and 535 with sunitinib in the intention-to-treat population; 423 and 416, respectively, had intermediate or poor risk).</p>
<p>Follow-up time</p>	<p>Based on the DBL 07-Aug-2017 (which is the basis of the data presented in the NEJM publications by Motzer et al.), the median follow-up was 25.2 months and the minimum follow-up was 17.5 months.</p> <p>At the time of the DBL, 419 of 547 patients (77%) in the N+I group and 97 of 535 (81%) in the sunitinib group had discontinued treatment.</p> <p>An updated OS analysis with longer follow-up from the 01-March-2018 DBL is available in the European public assessment report (EPAR) and SMPC. The updated analysis for OS was performed with approximately 6 months of additional follow-up compared to the analysis DBL (07-Aug-2017), i.e. minimum follow-up of around 24 months for the updated OS analyses.</p>
<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18 years of age or older

	<ul style="list-style-type: none"> • Previously untreated advanced renal-cell carcinoma with a clear-cell component • Measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST), version 1.1 • Karnofsky performance-status score of at least 70 (on a scale from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability) <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Central nervous system metastases or autoimmune disease • Glucocorticoid or immunosuppressant use 																																																																	
Intervention	<p>Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivolumab (3 mg per kilogram of body weight) plus ipilimumab (1 mg per kilogram) intravenously every 3 weeks for four doses, followed by nivolumab (3 mg per kilogram) every 2 weeks, or • sunitinib (50 mg) orally once daily for 4 weeks (6-week cycle). (Crossover from the sunitinib group to the nivolumab-plus-ipilimumab group was allowed if the primary end point had been met) 																																																																	
Baseline characteristics	<p>The baseline characteristics are presented for the poor- and intermediate risk patients (see Appendix section 8.2 for baseline characteristics of the ITT population).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Characteristic</th> <th colspan="2">IMDC Intermediate- and Poor-Risk Patients</th> </tr> <tr> <th>Nivolumab plus ipilimumab (N = 425)</th> <th>Sunitinib (N = 422)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age, years</td> <td>62 (26–85)</td> <td>61 (21–85)</td> </tr> <tr> <td>Male, %</td> <td>314 (74)</td> <td>301 (71)</td> </tr> <tr> <td>Favourable (0)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Intermediate (1–2)</td> <td>334 (79)</td> <td>333 (79)</td> </tr> <tr> <td>Poor (3–6)</td> <td>91 (21)</td> <td>89 (21)</td> </tr> <tr> <td>Region (IVRS), %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>USA</td> <td>112 (26)</td> <td>111 (26)</td> </tr> <tr> <td>Canada/Europe</td> <td>148 (35)</td> <td>146 (35)</td> </tr> <tr> <td>Rest of the world</td> <td>165 (39)</td> <td>165 (39)</td> </tr> <tr> <td>Quantifiable tumour PD-L1 expression, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><1%</td> <td>284/384 (74)</td> <td>278/392 (71)</td> </tr> <tr> <td>≥1%</td> <td>100/384 (26)</td> <td>114/392 (29)</td> </tr> <tr> <td>Previous radiotherapy</td> <td>52 (12)</td> <td>52 (12)</td> </tr> <tr> <td>Previous nephrectomy</td> <td>341 (80)</td> <td>319 (76)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>90 (21)</td> <td>84 (20)</td> </tr> <tr> <td>≥2</td> <td>335 (79)</td> <td>337 (80)</td> </tr> <tr> <td>Most common sites of metastasis — no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lung</td> <td>294 (69)</td> <td>296 (70)</td> </tr> <tr> <td>Lymph node</td> <td>190 (45)</td> <td>216 (51)</td> </tr> <tr> <td>Liver</td> <td>88 (21)</td> <td>89 (21)</td> </tr> </tbody> </table>	Characteristic	IMDC Intermediate- and Poor-Risk Patients		Nivolumab plus ipilimumab (N = 425)	Sunitinib (N = 422)	Median age, years	62 (26–85)	61 (21–85)	Male, %	314 (74)	301 (71)	Favourable (0)	0	0	Intermediate (1–2)	334 (79)	333 (79)	Poor (3–6)	91 (21)	89 (21)	Region (IVRS), %			USA	112 (26)	111 (26)	Canada/Europe	148 (35)	146 (35)	Rest of the world	165 (39)	165 (39)	Quantifiable tumour PD-L1 expression, %			<1%	284/384 (74)	278/392 (71)	≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)	Previous radiotherapy	52 (12)	52 (12)	Previous nephrectomy	341 (80)	319 (76)	1	90 (21)	84 (20)	≥2	335 (79)	337 (80)	Most common sites of metastasis — no. (%)			Lung	294 (69)	296 (70)	Lymph node	190 (45)	216 (51)	Liver	88 (21)	89 (21)
Characteristic	IMDC Intermediate- and Poor-Risk Patients																																																																	
	Nivolumab plus ipilimumab (N = 425)	Sunitinib (N = 422)																																																																
Median age, years	62 (26–85)	61 (21–85)																																																																
Male, %	314 (74)	301 (71)																																																																
Favourable (0)	0	0																																																																
Intermediate (1–2)	334 (79)	333 (79)																																																																
Poor (3–6)	91 (21)	89 (21)																																																																
Region (IVRS), %																																																																		
USA	112 (26)	111 (26)																																																																
Canada/Europe	148 (35)	146 (35)																																																																
Rest of the world	165 (39)	165 (39)																																																																
Quantifiable tumour PD-L1 expression, %																																																																		
<1%	284/384 (74)	278/392 (71)																																																																
≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)																																																																
Previous radiotherapy	52 (12)	52 (12)																																																																
Previous nephrectomy	341 (80)	319 (76)																																																																
1	90 (21)	84 (20)																																																																
≥2	335 (79)	337 (80)																																																																
Most common sites of metastasis — no. (%)																																																																		
Lung	294 (69)	296 (70)																																																																
Lymph node	190 (45)	216 (51)																																																																
Liver	88 (21)	89 (21)																																																																

	Bone	95 (22)	97 (23)
Primary and secondary end points	<p>Co-primary end points:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective response rate in intermediate- and poor-risk patients Progression-free survival in intermediate- and poor-risk patients Overall survival in intermediate- and poor-risk patients <p>Secondary end points:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective response rate in the intention-to-treat population Progression-free survival in the intention-to-treat population Overall survival in the intention-to-treat population Incidence rate of adverse events among all treated patients <p>Exploratory end points:</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective response rate among favourable-risk patients Progression free survival among favourable-risk patients Overall survival among favourable-risk patients. Outcomes according to level of tumour programmed death ligand 1 (PD-L1) expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) Health-related quality of life on the basis of the score on the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19) both in intermediate- and poor-risk patients Health related quality of life for cancer Functional Assessment of Cancer Therapy–General (FACT-G) EuroQol EQ-5D-3L 		
Method of analysis	<p>The overall alpha level was 0.05, split among three co-primary end points ($\alpha=0.001$ for ORR; $\alpha=0.009$ for PFS; and $\alpha=0.04$ for OS) and will affect the width of the confidence interval.</p> <p>Overall survival, progression-free survival, and duration of response were estimated with the use of Kaplan–Meier methods. For quality-of-life assessments, descriptive statistics and change from baseline were conducted for the FKSI-19 score. Calculations of P values, to evaluate the between-group difference in mean change from baseline, were based on an independent-samples t-test under the assumption that variances were unequal. Both a pattern-mixture model and a restricted maximum likelihood-based repeated-measures approach were used to confirm descriptive data.</p>		
Subgroup analyses	<p>Efficacy outcomes according to level of tumour programmed death ligand 1 (PD-L1) expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$):</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective response rate Progression-free survival Overall survival <p>Subgroup analyses for overall survival included the following subgroups; age, sex, region, prior nephrectomy, PD-L1 expression and prognostic scores.</p>		

Table 6: Main study characteristics of COMPARZ

Trial name	COMPARZ [7-9]
NCT number	NCT00720941
Objective	In this phase III, randomized non-inferiority trial, the efficacy and safety of pazopanib and sunitinib was compared in patients with metastatic renal-cell carcinoma as first line treatment. The primary objective was to show non-inferiority of pazopanib versus sunitinib with respect to progression-free survival. Follow-up studies of COMPARZ

	have provided data on the association between tumour PD-L1 expression and treatment outcome, Q-TWIST analysis and Asian versus non-Asian subgroups.		
Publications – title, author, journal, year	Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma, Motzer, New England journal of medicine, 2013 Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib, Motzer, New England journal of medicine, 2014		
Study type and design	COMPARZ was a randomized, open-label, non-inferiority, phase III trial comparing the efficacy and safety of pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal-cell carcinoma as first-line treatment. COMPARZ included patients with all risk categories (Favourable/Intermediate/Poor). Randomization was stratified according to Karnofsky performance status score (70 or 80 vs. 90 or 100), level of lactatedehydrogenase (>1.5 vs. ≤1.5 times the upper limit of the normal range), and nephrectomy (yes vs. no). Patients were randomly assigned to one of the two study drugs in a 1:1 ratio in permuted blocks of four. A total of 1110 eligible patients were enrolled, pazopanib (n = 554) and sunitinib (n = 548)		
Follow-up time	Neither of the COMPARZ publications reported median or minimum follow-up time. From August 2008 through September 2011, a total of 1110 eligible patients were enrolled. The data-cut-off for the efficacy and safety analysis was May 2012. At the data-cut-off a total of 486 of 554 patients (88%) in the pazopanib group and 483 of 548 (88%) in the sunitinib group had discontinued treatment. This data-cut was the basis of the Motzer et al. 2013 article. The updated OS analysis is based on a 30-Sep-2013 DBL where 334 of 557 patient assigned to pazopanib (60%) and 335 of 553 patients assigned to sunitinib (61%) had died.		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 years • Advanced or metastatic renal-cell carcinoma with a clear-cell histologic component • Not received systemic treatment previously • Measurable disease according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) guidelines • Karnofsky performance status score of at least 70 • Adequate organ function <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brain metastases • Poorly controlled hypertension, and cardiac and vascular conditions within 6 months before screening 		
Intervention	Pazopanib was administered orally at a once-daily dose of 800 mg, with continuous dosing. Sunitinib was administered orally in 6-week cycles at a once-daily dose of 50 mg for 4 weeks, followed by 2 weeks without treatment. Dose reductions for pazopanib (to 600 mg and then to 400 mg) and sunitinib (to 37.5 mg and then to 25 mg) were determined according to the severity of adverse events. Patients were treated until progression of disease, the occurrence of unacceptable toxic effects, or withdrawal of consent.		
Baseline characteristics	Characteristic	Pazopanib (N = 557)	Sunitinib (N = 553)
	Median age, years (range)	61 (18-88)	62 (23-86)
	Sex, n (%)	398 (71)	415 (75)
	Male		
	Region, n (%)		
	Europe	153 (27)	157 (28)

	North America	195 (35)	187 (34)
	Asia	188 (34)	179 (32)
	Australia	21(4)	30 (6)
	Prior nephrectomy, n (%)	459 (82)	465 (84)
	Prior radiation therapy, n (%)	46 (8)	42 (8)
	Karnofsky performance status, n (%)		
	70 or 80	141 (25)	130 (24)
	90 or 100	416 (75)	423 (76)
	Lactate dehydrogenase, n (%)		
	>1.5× ULN	40 (7)	29 (5)
	≤1.5× ULN	517 (93)	524 (95)
	Number of involved organs, n (%)		
	1	117 (21)	108 (20)
	2	204 (37)	204 (37)
	≥3	235 (42)	241 (44)
	Missing	1 (<1)	0
	Most common metastatic sites, n (%)		
	Lung	424 (76)	425 (77)
	Lymph node	223 (40)	247 (45)
	Bone	110 (20)	85 (15)
	Liver	86 (15)	110 (20)
	MSKCC risk category, n (%)		
	Favourable	151 (27)	152 (27)
	Intermediate	322 (58)	328 (59)
	Poor	67 (12)	52 (9)
	Unknown	17 (3)	21 (4)
	Heng risk category, n (%)		
	Favourable	142 (25)	137 (25)
	Intermediate	299 (54)	308 (56)
	Poor	106 (19)	94 (17)
	Unknown	10 (2)	14 (3)
Primary and secondary end points	<p>Primary end point</p> <ul style="list-style-type: none"> Progression-free survival, defined as the period between the date of randomization and the date of the first documentation of disease progression or death from any cause <p>Secondary end points</p> <ul style="list-style-type: none"> Objective response rate Overall survival 		

	<ul style="list-style-type: none"> • Safety • Health related quality of life • Medical resource utilization
Method of analysis	<p>Progression-free survival was shown to be non-inferior if the upper bound of the 95% confidence interval for the hazard ratio, estimated with the use of a Cox proportional hazards model adjusted for stratification factors, was less than 1.25 (non-inferiority margin). The robustness of the primary analysis was tested with the use of pre-specified sensitivity analyses, including analysis of data for the per-protocol population, Cox analysis without stratification for covariates, and analysis based on investigator review. The goal of these sensitivity analyses was consistency of the hazard-ratio estimates with the primary analysis. Cox analysis was used to analyse progression-free survival in patient subgroups defined according to baseline characteristics.</p> <p>Overall survival was compared with the use of a stratified log-rank test. Objective response rates were compared with the use of Fisher's exact test.</p> <p>The relative risks of adverse events and the associated 95% confidence intervals (unadjusted for multiple comparisons) were estimated in the safety population (patients who received ≥ 1 dose of the study drug).</p> <p>Changes in mean scores over time were analysed for 11 of 14 health-related quality-of-life domains with the use of repeated-measures analysis of covariance (ANCOVA), with baseline score as the covariate. Three SQLQ measures regarding worst soreness were analysed with the use of a Wilcoxon rank-sum test.</p>
Subgroup analyses	<p>PFS was analyzed in 34 prespecified subgroups, including age, sex, region and prognostic subgroups including MSKCC/Heng risk groups (favourable and intermediate). Poor risk analysis was excluded from prespecification (small sample size) but included post hoc to address regulatory needs [17].</p> <p>Overall survival was assessed for patients with favourable, intermediate or poor risk, respectively [7].</p> <p>Analyses of Quality-adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST), correlation between programmed death-ligand 1 tumour expression and OS/PFS as well as Asian vs. non-Asian patients are published [9, 18, 19].</p>

Table 7: Main study characteristics of PISCES Study

Trial name	PISCES Study[10]
NCT number	NCT01064310
Objective	The double-blind cross-over study evaluated patient preference for pazopanib or sunitinib and the influence of health-related quality of life (HRQoL) and safety factors on their stated preference. The overall objective of the study was to provide health care professionals with insights on the patient (and physician) preference for these agents.
Publications – title, author, journal, year	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study, Escudier, Journal of Clinical Oncology, 2014

Study type and design	This double-blind, multicentre, cross-over study randomly assigned patients (1:1) to either pazopanib during period 1 followed by sunitinib during period 2 (pazopanib-sunitinib) or the reverse (sunitinib-pazopanib).																																																																										
Follow-up time	A 10-week treatment period of sunitinib followed by a 10-week period of pazopanib or reverse. 10-week periods was selected to provide the two treatments to patients under similar health conditions (e.g. tumour burden and cancer-related comorbidities). Each treatment period was separated by a 2-week washout, equating to five or more half-lives for either treatment, to allow the effective systemic elimination of the drug before initiation of subsequent treatment.																																																																										
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adult patients (≥18 years) • No prior systemic therapy for their locally advanced or metastatic RCC • Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 or 1 • Adequate hematologic, hepatic, renal, and blood coagulation function • Patients with non-clear cell histology or non-measurable disease by RECIST were also eligible <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Included history or evidence of brain metastases • Gastro-intestinal abnormalities • Presence of uncontrolled infection, or cardiovascular abnormality 																																																																										
Intervention	Pazopanib dosing was 800 mg once daily for 10 weeks. Sunitinib dosing was 50 mg once daily for 4 weeks, matching placebo for 2 weeks, and then sunitinib 50 mg once daily for the remaining 4 weeks in accordance with the approved regimen.																																																																										
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristic</th> <th>Sunitinib-Pazopanib (N = 82)</th> <th>Pazopanib-Sunitinib (N =86)</th> <th>Total (N=168)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age, years</td> <td>62.0</td> <td>64.0</td> <td>63.0</td> </tr> <tr> <td>Male sex n (%)</td> <td>52 (63)</td> <td>61 (71)</td> <td>113 (67)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hispanic/Latino</td> <td>10 (12)</td> <td>6 (7)</td> <td>16 (10)</td> </tr> <tr> <td>Not Hispanic/Latino</td> <td>66 (80)</td> <td>77 (90)</td> <td>143 (85)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (3)</td> <td>9 (5)</td> </tr> <tr> <td>Race n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>African American/African heritage</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Central/South Asian heritage</td> <td>1 (1)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>74 (97)</td> <td>83 (100)</td> <td>157 (99)</td> </tr> <tr> <td>ECOG performance status n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>61 (74)</td> <td>60 (70)</td> <td>121 (72)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>21 (26)</td> <td>26 (30)</td> <td>47 (28)</td> </tr> <tr> <td>Primary tumour type n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Renal cell</td> <td>78 (95)</td> <td>81 (94)</td> <td>159 (95)</td> </tr> <tr> <td>Missing</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> <td>9 (5)</td> </tr> </tbody> </table>			Characteristic	Sunitinib-Pazopanib (N = 82)	Pazopanib-Sunitinib (N =86)	Total (N=168)	Median age, years	62.0	64.0	63.0	Male sex n (%)	52 (63)	61 (71)	113 (67)	Ethnicity n (%)				Hispanic/Latino	10 (12)	6 (7)	16 (10)	Not Hispanic/Latino	66 (80)	77 (90)	143 (85)	Missing	6 (7)	3 (3)	9 (5)	Race n (%)				African American/African heritage	1 (1)	0	1 (<1)	Asian	1 (1)	0	1 (<1)	Central/South Asian heritage	1 (1)	0	1 (<1)	White	74 (97)	83 (100)	157 (99)	ECOG performance status n (%)				0	61 (74)	60 (70)	121 (72)	1	21 (26)	26 (30)	47 (28)	Primary tumour type n (%)				Renal cell	78 (95)	81 (94)	159 (95)	Missing	4 (5)	5 (6)	9 (5)
Characteristic	Sunitinib-Pazopanib (N = 82)	Pazopanib-Sunitinib (N =86)	Total (N=168)																																																																								
Median age, years	62.0	64.0	63.0																																																																								
Male sex n (%)	52 (63)	61 (71)	113 (67)																																																																								
Ethnicity n (%)																																																																											
Hispanic/Latino	10 (12)	6 (7)	16 (10)																																																																								
Not Hispanic/Latino	66 (80)	77 (90)	143 (85)																																																																								
Missing	6 (7)	3 (3)	9 (5)																																																																								
Race n (%)																																																																											
African American/African heritage	1 (1)	0	1 (<1)																																																																								
Asian	1 (1)	0	1 (<1)																																																																								
Central/South Asian heritage	1 (1)	0	1 (<1)																																																																								
White	74 (97)	83 (100)	157 (99)																																																																								
ECOG performance status n (%)																																																																											
0	61 (74)	60 (70)	121 (72)																																																																								
1	21 (26)	26 (30)	47 (28)																																																																								
Primary tumour type n (%)																																																																											
Renal cell	78 (95)	81 (94)	159 (95)																																																																								
Missing	4 (5)	5 (6)	9 (5)																																																																								

	Time since diagnosis, months (range)	6.7 (1-222)	9.1 (0-241)	7.7 (0-241)
	Histology n (%)			
	Papillary adenocarcinoma	3 (4)	3 (3)	6 (4)
	Clear cell	76 (93)	75 (87)	151 (90)
	Chromophobe	1 (1)	1 (1)	2 (1)
	Other	0	4 (5)	4 (2)
	Unknown	2 (2)	3 (3)	5 (3)
	Measurable disease n (%)	75 (91)	80 (93)	155 (92)
	Non-target lesions n (%)	64 (78)	68 (79)	132 (79)
	No. of metastatic sites n (%)			
	0 or 1	23 (28)	20 (23)	43 (26)
	≥ 2	58 (71)	65 (76)	123 (73)
	Prior anticancer therapy n (%)			
	Any therapy	71 (87)	80 (93)	151 (90)
	Nephrectomy	70 (85)	79 (92)	149 (89)
	Radiotherapy	3 (4)	11 (13)	14 (8)
Primary and secondary end points	<p>Primary end point</p> <ul style="list-style-type: none"> The primary end point was patient preference, assessed by the Patient Preference Questionnaire (PPQ) <p>Secondary end points</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation of specific reasons for preference HRQoL Physician preference Frequency and time to dose modifications Safety 			
Method of analysis	<p>Prescott's test was used to analyse the primary end point to test the significance of difference between the two treatments in the presence of period effects. Reasons for patient preference and physician preference were summarized descriptively. Sensitivity analyses included analyses using data only from patients who completed the full 10 weeks of treatment in each period, using data from all completed questionnaires (including patients who had progressed disease (PD) at the end of period 1) and imputation of sunitinib preference for patients who did not complete the questionnaire. Both 95% and 90% CIs for patient preference were reported. Cross-over analyses for HRQoL scores averaged the between-treatment difference for each patient within each sequence and then across both sequences, providing an estimate of treatment effect. The estimated treatment difference, 95% CI, and <i>P</i> value were adjusted for period and sequence effects in the analysis of variance model. No adjustment was made for multiple comparisons; <i>P</i> values are two-sided.</p>			
Subgroup analyses	N/A			

Table 8: Main study characteristics of CheckMate 016

Trial name	CheckMate 016[11]			
NCT number	NCT01472081			
Objective	The purpose of this open-label, parallel-cohort, dose-escalation, phase I study was to evaluate the efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in combination, and nivolumab plus a tyrosine kinase inhibitor in metastatic RCC*.			
Publications – title, author, journal, year	Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study, Hammers, Journal of Clinical Oncology, 2017.			
Study type and design	A multi-arm, open-label, phase I study to determine the safety, effectiveness and the optimal dosing for nivolumab in combination with ipilimumab for the treatment of advanced or metastatic RCC. In the publication (Hammers 2017), three arms of the study were reported. Patients received nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1mg/kg (N311), nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N1I3), or nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N3I3).			
Follow-up time	At data cut-off (March 16, 2016): Median follow-up of 22.3 months Minimum follow-up was 22 months			
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥18 years of age • Histologically confirmed advanced RCC or metastatic RCC with a clear-cell component • Measurable disease according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1 (RECIST 1.1) • Karnofsky performance status of at least 80% at study enrolment • Baseline imaging scan for tumour burden within 28 days of study treatment assignment <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Active CNS metastases • Current/recent history of an autoimmune disorder that required systemic corticosteroids equivalent to ≥10 mg/kg prednisone 			
Intervention	Patients with metastatic RCC received intravenous nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1mg/kg (N311), nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N1I3), or nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N3I3) every 3 weeks for four doses followed by nivolumab monotherapy 3 mg/kg every 2 weeks until progression or toxicity. All patients in the N3I3 arm (n = 6) were censored at the time of analysis. Each treatment was administered by intravenous infusion every 3 weeks for up to four doses (induction) followed by nivolumab 3 mg/kg IV as monotherapy every 2 weeks until disease progression or intolerable toxicity (maintenance). Patients were administered two infusions at each induction visit: nivolumab 1 or 3 mg/kg of body weight followed 30 minutes later by ipilimumab 1 or 3 mg/kg as the second infusion.			
Baseline characteristics	The baseline characteristics are presented for the three N+I arms.			
	Characteristic	Treatment arm		
		N311 (n = 47)	N1I3 (n = 47)	N3I3 (n = 6)
	Age, years Mean (SD)	53.0 (8.97)	55.6 (11.58)	54.8 (2.7)
	Median (range)	54.0 (26.0-68.0)	56.0 (20.0-76.0)	55.0 (51.0-59.0)
	Age <65 years	43 (91.5)	36 (76.6)	6 (100.0)

	% Male	43 (91.5)	36 (76.6)	5 (83.3)
	Race			
	White	44 (93.6)	45 (95.7)	6 (100.0)
	Asian	2 (4.3)	0 (0.0)	0
	Black/African American	1 (2.1)	1 (2.1)	0
	Other	0	1 (2.1)	0
	Ethnicity			
	Hispanic/Latino	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (16.7)
	Not Hispanic/Latino	42 (89.4)	40 (85.1)	5 (83.3)
	Not reported	4 (8.5)	5 (10.6)	0
	MSKCC risk category			
	Favourable	21 (44.7)	21 (44.7)	5 (83.3)
	Intermediate	23 (48.9)	23 (48.9)	1 (16.7)
	Poor	3 (6.4)	3 (6.4)	0
	Prior surgery	46 (97.9)	46 (97.9)	6 (100.0)
	Prior radiotherapy	15 (31.9)	12 (25.5)	1 (16.7)
	Prior systemic therapy	22 (46.8)	26 (55.3)	3 (50.0)
	VEGFR inhibitor	9 (19.1)	16 (34.0)	1 (16.7)
	Antiangiogenic	10 (21.3)	16 (34.0)	1 (16.7)
	Cytokine	17 (36.2)	13 (27.7)	2 (33.3)
	mTOR inhibitor	5 (10.6)	7 (14.9)	0
	Other	2 (4.3)	5 (10.6)	0
	No. of prior therapies			
	0	25 (53.2)	21 (44.7)	3 (50.0)
	1	14 (29.8)	16 (34.0)	3 (50.0)
	2	3 (6.4)	3 (6.4)	0
	3	2 (4.3)	3 (6.4)	0
	≥4	3 (6.4)	4 (8.5)	0
	Treatment setting			
	Adjuvant	3 (6.4)	4 (8.5)	1 (16.7)
	Metastatic	20 (42.6)	22 (46.8)	2 (33.3)
	Neoadjuvant	2 (4.3)	1 (2.1)	0
Primary and secondary end points	<p>Primary end point:</p> <ul style="list-style-type: none"> Overall safety and tolerability of nivolumab plus ipilimumab to determine the maximum tolerated dose and recommended phase II dose of this combination regimen <p>Secondary end points:</p> <ul style="list-style-type: none"> Best overall response Objective response rate Duration of response 			

	<ul style="list-style-type: none"> • Time to response • Progression-free survival • 24-week progression-free survival rate <p>Exploratory end point:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival
Method of analysis	<p>Safety and efficacy analyses included all patients who received one or more doses of study medication. All AEs were summarized and reported by organ system, preferred term, treatment arm, and dose level and coded per the current version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities.</p> <p>ORR and its 95% exact CI was determined by Clopper and Pearson methodology. The Kaplan-Meier method was used to analyse DOR and its 95% CI. PFS rate by treatment arm and dose level, and the associated 95% CI, were derived on the basis of the Greenwood formula.</p> <p>OS was plotted by using the Kaplan-Meier method, with median and corresponding two sided 95% CIs reported. Statistical analyses that compare safety between arms were not performed.</p>
Subgroup analyses	NA

*CheckMate 016 originally included five treatment arms, arm S (nivolumab plus sunitinib), arm P (nivolumab plus pazopanib), N311 (nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1mg/kg) N113 (nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg) and N313 (3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg). Only results from the three ipilimumab arms are reported in here. Arms N313, S and P were stopped for further enrolment due to toxicity.

5 Clinical questions

5.1 What is the clinical added value of the treatment with nivolumab in combination with ipilimumab in patients with metastatic RCC?

The following sections will answer the clinical questions in the protocol and will include parameters from the clinical studies that are relevant for the specific questions.


5.1.1 Presentation of relevant studies

As previously described, the identified trials relevant to answer the clinical questions included CheckMate-214 [4, 20] comparing N+I with sunitinib, the COMPARZ [7-9] and PISCES [10] trials comparing pazopanib with sunitinib, and the CheckMate 016 [11] evaluating the efficacy and safety of different doses of N+I (Table 4).

Table 9 provides an overall presentation of the studies in terms of study design, patient population, end points, median follow-up and subgroups analysed.

Table 9: Presentation of relevant studies

	CheckMate 214 [4]	COMPARZ [7-9]	PISCES [10]	CheckMate 016 [11]
Study design	Randomized controlled open label, phase III	Randomized controlled phase III	Randomized controlled cross-over study	Randomized controlled open-label, parallel-cohort, dose-escalation, phase I
Patient population	Advanced or metastatic renal-cell carcinoma ITT (N= 1082) IMDC risk intermediate [score of 1 or 2], or poor [score of 3 to 6]) (N= 839)	Advanced or metastatic renal-cell carcinoma ITT (N= 1110)	Locally advanced or metastatic renal-cell carcinoma (N=168)	Advanced or metastatic renal-cell carcinoma (N=100)
Subgroups	Patient characteristics measured at baseline Subgroup analysis of OS for age, sex, region, prior nephrectomy, PD-L1 expression and prognostic scores, metastases. Efficacy outcomes analyzed according to level of PD-L1 expression for ORR, PFS and OS	Patient characteristics measured at baseline PFS was analyzed in 34 prespecified subgroups, including age, sex, region and prognostic subgroups including MSKCC/Heng risk groups (favourable and intermediate). Poor risk analysis were excluded from prespecification (small sample size) but included post hoc to address regulatory needs.	Patient characteristics measured at baseline No subgroups analyzed	Patient characteristics measured at baseline No subgroups analyzed

	CheckMate 214 [4]	COMPARZ [7-9]	PISCES [10]	CheckMate 016 [11]
		OS was analyzed separately for MSKCC risk groups (favourable, intermediate and poor)		
Primary end point	Co-primary triplet end point of objective response rate, progression-free survival and overall survival in intermediate- and poor-risk patients	Progression-free survival	Patient preference	Overall safety and tolerability to determine the maximum tolerated and recommended phase II dose
Secondary end point	Objective response rate, progression-free survival, overall survival in ITT population, incidence rate of adverse events among all treated patients	Objective response rate, overall survival, safety, health related quality of life, medical resource utilization	Evaluation of specific reasons for preference Health related quality of life, physician preference, frequency and time to dose modifications, safety	Best overall response, objective response rate, duration of response, time to response, progression-free survival, 24-week progression-free survival rate
Follow-up	DBL 07-Aug-2017 Median follow-up: 25.2 months Minimum follow-up: 17.5 months DBL 01-March-2018 (updated OS only) Follow up: 6 months of additional Minimum follow-up: 24 months 	Not reported	Not reported Treatment period: A 10-week treatment period of sunitinib followed by a 10-week period of pazopanib or reverse, separated by a 2-week washout	DBL 16-March-2016 Median follow-up: 22.3 months Minimum follow-up: 22 months

Study design

All identified trials were randomized controlled trials (CheckMate 016 was a phase I study and PISCES a cross over study, while CheckMate 214 and COMPARZ were phase III trials).

Patient population and subgroups

CheckMate 214, COMPARZ and CheckMate 016 included populations with untreated clear-cell advanced renal-cell carcinoma [4, 8, 11, 20]. CheckMate 214 was the only trial to include efficacy outcomes for the **intermediate and poor risk patient groups** as the primary outcome of the study. In COMPARZ, prognostic subgroups were pre-specified and OS and PFS were analysed for the subgroups separately [7-9]. Analyses of PFS in MSKCC poor risk and Heng poor risk were excluded from prespecification due to expected small sample size [17].

The median overall survival for current first-line anti-VEGF treatment is markedly different in the three prognostic groups; decreasing from 43 months in the favourable/good risk group and 23 months in the intermediate risk group to only 8 months of mOS in the poor risk group [21]. This is relevant when considering the trial results of CheckMate 214 and COMPARZ, since the primary end points in CheckMate 214 were based on the intermediate and poor risk population, whereas COMPARZ was based on all risk populations, i.e. favourable, intermediate and poor.

End points

CheckMate 214 had co-primary triplet end points of ORR, PFS and OS in patients with intermediate or poor risk RCC [4], whereas in the COMPARZ trial, PFS was the primary end point with ORR and OS as secondary end points, analysed in the intention to treat (ITT) population (favourable, intermediate and poor risk) [8]. The secondary end points in CheckMate 214 included ORR, PFS and OS in the ITT population[4]. Primary end point in PISCES was patient preference (sunitinib or pazopanib) [10] while in CheckMate 016, the primary end points were overall safety and tolerability to assess the maximum tolerated and recommended phase II dose [11].

In CheckMate 214, OS benefits were seen across all pre-specified subgroups for patients with intermediate or poor risk mRCC [4]. In COMPARZ, it appeared that the similarity of results of pazopanib and sunitinib were consistent across subgroup analysis [7, 8]. PISCES and CheckMate 016 measured baseline characteristic in different subgroups but did not analyse any subgroup separately for efficacy or safety [10, 11].

The primary instrument used to measure QoL in CheckMate 214 was FKSI-19 (specific for renal cancer). There is no established minimal important difference (MID) and no predefined difference in the protocol but RADS did acknowledge 1.41 as a clinically relevant difference between pazopanib and sunitinib in the RADS 2017 guideline for mRCC. Other instruments used was FACT G and EQ-5D.

Follow up

The median follow-up in CheckMate 214 was 25.2 months at the time of the 07-Aug-2017 DBL [4]. Longer follow-up for OS has also been reported from an updated DBL with a minimum follow up of 24 months [5].

No follow-up was reported for COMPARZ, but the study enrolment was from August 2008 through September 2011, and the data-cut-off for the analysis was May 2012[8]. The study periods in PISCES was 10 weeks on pazopanib or sunitinib and a two-week washout period before cross-over and additionally 10 weeks on each treatment, but no median study follow-up was reported [10]. In CheckMate 016, at the time of the 01-March-2016 DBL in March, the median follow-up was 22.3 months [11].

5.1.2 Results per study

This section presents the results of the relevant trials. Interpretation of the results in relation to the clinical minimum differences (as defined in the protocol) is outlined in section 5.1.3.

A summary of the results for each outcome relevant for the clinical question is presented per clinical study in the tables and paragraphs below.

CheckMate 214

OS and ORR for N+I were significantly higher compared with sunitinib among intermediate- and poor-risk patients with previously untreated advanced RCC. N+I provided a statistically significant survival gain over

sunitinib and a 37% reduction in the risk of death (HR: 0.63; $p < 0.001$) at the initial data-cut and [REDACTED] reduction in the risk of death [REDACTED] ORR were 42% vs. 27% in the initial data-cut and ORR were [REDACTED] Another prognostically and clinically important finding in the study was that the rate of complete responses (CR) with 9% for N+I and only 1% for sunitinib in the initial data-cut [REDACTED]

The median PFS was 11.6 months for N+I compared to 8.4 months for sunitinib, in the primary DBL from 2017 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] The hazard ratio for PFS between the N+I arm and the sunitinib arm was 0.82 (99.1% CI of 0.64–1.05) at the 07-AUG-2017 DBL and [REDACTED]

The safety profile of N+I was manageable and consistent with findings from previous N+I studies [5, 11]. There were more Grade 3-4 treatment-related adverse events observed in the sunitinib treatment arm (63%) compared to the N+I arm (46%) [4].

As this application will be publicly available, BMS is unable to provide separate subgroup data on the intermediate and poor prognostic groups that are currently unpublished or not submitted for publication. Data on ORR and PFS for the favourable risk group and the ITT group (ORR, PFS and safety) are publicly available. However, as this data is not included in the label for N+I treatment for first-line RCC, it will not be presented here, except from the safety data that is based on full CheckMate 214 trial population.

Table 10: Results of study CheckMate 214

Trial name:		CheckMate 214								
NCT number:		NCT02231749								
				Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
Outcome*	Study arm	N	Result (95% CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median overall survival* (07-Aug-2017 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (28.2–NE) months	NA;			HR: 0.63 [‡] 99.8% CI, 0.44–0.89 P<0.001			Overall survival was estimated with the use of Kaplan–Meier methods, at an alpha level of 0.04 with 90% power (independent of co-primary end points) on the basis of a hazard ratio of 0.77, accounting for two formal interim analyses after 51% (reported herein) and 75% of deaths had occurred, using a stratified log-rank test. An adjusted alpha level of 0.002 was used for the first interim analysis. The critical hazard ratio for the first interim analysis of overall survival was 0.72. The stratified hazard ratio between treatment groups is presented along with the 99.8% confidence interval (adjusted for interim analyses).
	sunitinib	422	26.0 (22.1–NE) months							
Median overall survival* (01-Mar-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (32.49-NE) months	NA; though the results demonstrate a >3 months absolute difference, as further discussed in section 5.1.3.1.1			HR: 0.66 [¶] 99.8% CI, 0.48-0.91 95% CI, 0.54-0.81[‡] p< 0.0001			
	sunitinib	422	26.97 (22.08-34.83) months							
Median overall survival* (06-AUG-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (35.55-NE) months	[REDACTED]			[REDACTED]			
	sunitinib	422	26.64 (22.37-33.61) months							
Overall survival rate (12-month)	nivolumab + ipilimumab	425	80.1% (75.9–83.6)	8,0%-point (2.3-13.7) p=0.0063						
	sunitinib	422	72.1% (67.4–76.2)							
Overall survival rate (18-month)	nivolumab + ipilimumab	425	74.3% (69.8–78.2)	14.4%-point (8.1-20.7) p<0.0001						
	sunitinib	422	59.9% (54.9–64.5)							
Overall survival rate (24-moths)	nivolumab + ipilimumab	425	66.5% (61.8 - 70.9)	13.6%-point (7.1-20.1) p<0,0001						
	sunitinib	422	52.9% (47.9 - 57.7)							

Overall survival rate (30-months)	nivolumab + ipilimumab	425					
	sunitinib	422					
Median progression-free survival (07-Aug-2017 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	11.6 (8.7–15.5) months	3.2 months	HR: 0.82 99.1% CI, 0.64–1.05 P 0.03	Progression-free survival was estimated with the use of Kaplan–Meier methods, at an alpha level of 0.009, with a power of 80% or more. A two-sided stratified 99.1% confidence interval for the hazard ratio was calculated. Confidence intervals on the 07-AUG-2017 DBL were defined on the basis of the respective alpha allocated to that end point.	
	sunitinib	422	8.4 (7.0–10.8) months				
Median progression-free survival	nivolumab + ipilimumab	425					
	sunitinib	422					
PFS-rate (12 months)	nivolumab + ipilimumab	425	49.6 (44.4, 54.6)	7.0%-point (0.3-13.7) p=0.041			
	sunitinib	422	42.6 (37.0-48.0)				
PFS-rate ^a (15 months)	nivolumab + ipilimumab	425	46.9	10.1%-point (3.5-16.7) p=0.0029			
	sunitinib	422	36.8				
PFS-rate ^a (18-months)	nivolumab + ipilimumab	425					

	sunitinib	422	█			
Health-related quality of life (FKSI-19) Mean change from baseline ^b	nivolumab + ipilimumab	425	1.65	3.55 p<0.0001		For quality-of-life assessments, descriptive statistics and change from baseline were conducted for the FKSI-19score. Calculations of P values, to evaluate the between-group difference in mean change from baseline (least squares mean), were based on an independent samples t-test under the assumption that variances were unequal. Both a pattern-mixture model and a restricted maximum likelihood based repeated-measures approach were used to confirm descriptive data.
	sunitinib	422	-1.9			
Number of patients with treatment related AEs (grade 3 or 4)	nivolumab + ipilimumab	547	250 46% (41.5;49.9)	-17%-point (-22.8 – (-11.2)) P<0.0001	RR=0.73 (0.65-0.82)	
	sunitinib	535	335 63% (58.5-66.7)			
Objective response rate █	nivolumab + ipilimumab	425	█	█	RR=0.637 (0.525-0.774) (unweighted)	The objective response rate was analysed at an alpha level of 0.001. Estimates of response rate, along with the exact two-sided 95% confidence interval by the Clopper Parson method, were computed.
	sunitinib	422	█ 31.0)			
Objective response rate	nivolumab + ipilimumab	425	█	12.5%-points (6,1-18,9) (unweighted)	RR=0.702 (0.583-0.845) (unweighted)	

	sunitinib	422				
Median duration of response	nivolumab + ipilimumab	425	NR (21.8—NE) months	NA; though the results demonstrates a gain of >3 months, as further discussed in section 5.1.3.1.6 81% treated with N+I and 70% treated with sunitinib had a duration of response of at least one year		Duration of response were estimated with the use of Kaplan—Meier methods.
	sunitinib	422	18.2 (14.8—NE) months			

Note: The overall alpha level was 0.05, split among three co-primary end points ($\alpha=0.001$ for ORR; $\alpha=0.009$ for PFS; and $\alpha=0.04$ for OS)

*mOS not reached indicates a positive gain for N+I with more than 50% of patients still alive at time of the analysis and currently with a greater than three months gain compared with sunitinib.

†The HR 0.63 and 99.8% CI is from the KM-analysis presented in Motzer 2018 and based on the pre-specified α -level of 0.002 for the interim analysis

‡ HR 0.66 and 99.8% CI from the updated DBL included in Opdivo SmPC.

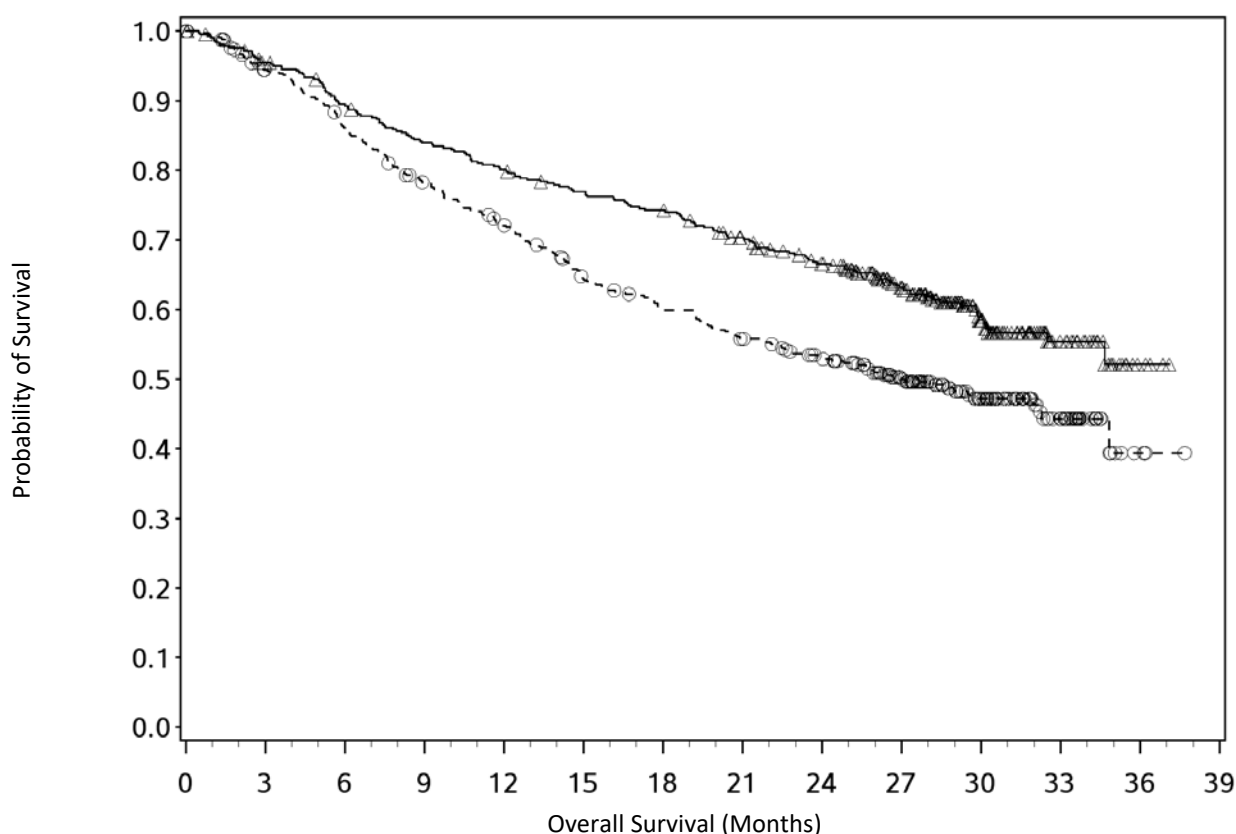
γ Strata adjusted difference as reported in the SmPC

Abbreviations: CI=confidence interval, HR=hazard ratio, NA=not available, NE=not estimated, NR=not reached

Source:[4-6, 12, 22]

For poor/intermediate risk patients randomised to either N+I or sunitinib, the Kaplan-Meier plot shows a clear and early separation between the two OS curves which is maintained over time [5] (Figure 2). This improvement in OS is statistically significant ($p < 0.0001$). Due to superior significant benefit observed in the N+I treatment arm at the time of the planned interim OS analysis, CheckMate 214 was discontinued early and the median OS has not yet been reached for N+I (95% CI:28.2-NR) [4], meaning that more than 50% of the patients on N+I were still alive. In a corresponding Kaplan-Meier analysis for OS at a minimum follow-up of 24 months, the median OS was still not reached for N+I (95% CI:32.5-NA) and was 26.97 (95% CI:22.08-34.83) in the sunitinib arm.

Figure 2: Overall survival in poor/intermediate risk group (01-Mar-2018 DBL)



Number of Subjects at Risk

Overall Survival (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Nivolumab + Ipilimumab	425	399	372	348	332	317	306	282	257	201	102	33	4	0
Sunitinib	422	387	352	316	288	253	233	216	196	147	87	36	3	0

—△— Nivolumab + ipilimumab (events: 166/425), median and 95.0% CI: NA (32.49, NA)
 --○-- Sunitinib (events: 209/422), median and 95.0% CI: 26.97 (22.08, 34.83)

Abbreviations: NA: Not available

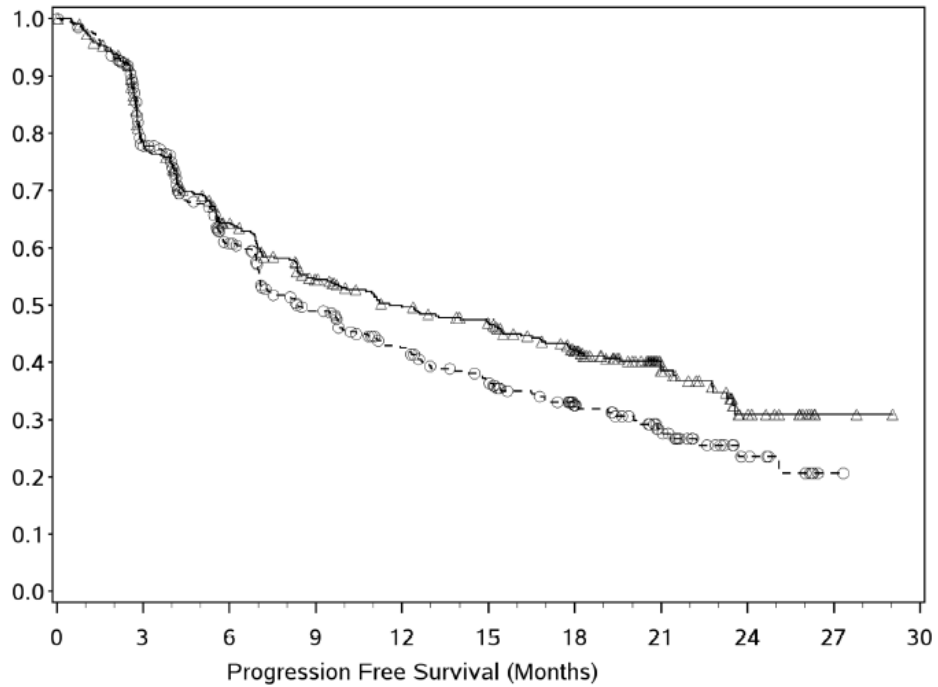
Source: [5]





The Kaplan-Meier curves for PFS are overlapping until approximately 6 months where they separate, favouring N+I beyond this time point [4, 5].

Figure 4: Progression free survival in poor/intermediate risk group



Number of Subjects at Risk

Nivolumab + Ipilimumab

425 304 233 187 163 149 118 46 17 3 0

Sunitinib

422 282 191 139 107 86 57 33 11 1 0

—△— Nivolumab + Ipilimumab (events: 228/425), median and 95% CI: 11.56 (8.71, 15.51)

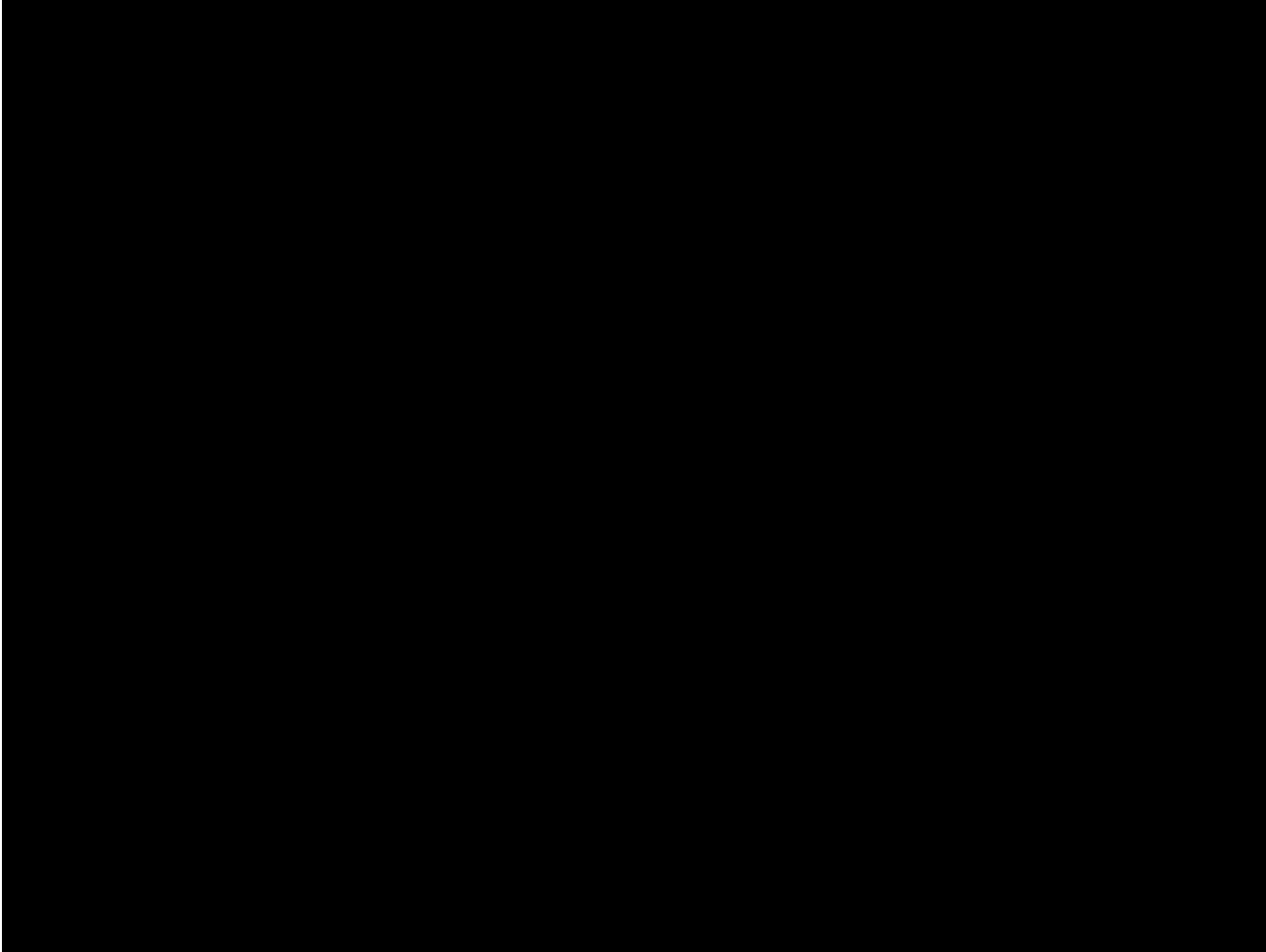
- ⊖ - Sunitinib (events: 228/422), median and 95% CI: 8.38 (7.03, 10.81)

Hazard Ratio (Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib) and 99.1% CI: 0.82 (0.64, 1.05); p-value: 0.0331

Abbreviations: CI=confidence interval; Mo=month; No=number

Source: [5]





COMPARZ

In COMPARZ, the ITT population consists of Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) risk category patients: favourable (27%), intermediate (58-59%), poor (12-9%) and unknown (3-4%) in the two patient groups (pazopanib-sunitinib).

The conclusion of the study was that pazopanib and sunitinib have similar efficacy, but safety and quality-of-life profiles tend to favour pazopanib [8]. Non-inferiority between pazopanib and sunitinib was shown for both PFS and OS in first line treatment of RCC patients (favourable/intermediate/poor) [7, 8]. Investigator-assessed objective response rates were also similar [8]. The “any event” rate of patients with treatment-emergent grade 3-4 adverse events was similar between the two agents (59% versus 57% for grade 3 and 15% versus 17% for grade 4 for pazopanib and sunitinib, respectively), though there were some variability in AE rates for specific adverse events between pazopanib and sunitinib. Patients treated with sunitinib, as compared with those treated with pazopanib, had a higher incidence of fatigue (63% vs. 55%), hand-foot syndrome (50% vs. 29%), and thrombocytopenia (78% vs. 41%); and patients treated with pazopanib had a higher incidence of increased levels of alanine aminotransferase (60% vs. 43% with sunitinib). For all specific adverse events in COMPARZ, please see appendix 8.3.1.

Of the efficacy results presented below, PFS, ORR, safety and HRQoL are from Motzer 2013 [8] while the final analysis of OS in the ITT population as well as median OS in subgroups are from Motzer 2014 [7].

Table 11: Results of COMPARZ

Trial name:		COMPARZ								
NCT number:		NCT00720941								
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median overall survival ITT*	pazopanib	557	28.3 (26.0 - 35.5)	-0.8			HR: 0.92 0.79 - 1.06 P = 0.24			Overall survival was compared with the use of a stratified log-rank test.
	sunitinib	553	29.1 (25.4 - 33.5)							
Median overall survival MSKCC favourable-risk disease*	pazopanib	151	42.5 (37.9 - NR)	-0.7			HR: 0.88 0.63 – 1.21			
	sunitinib	152	43.6 (37.1- 47.4)							

Median overall survival MSKCC intermediate-risk disease*	pazopanib	322	26.9 (23.1 - 35.6)	0.8	HR: 0.90 0.74 - 1.09	
	sunitinib	328	26.1 (20.7 - 31.6)			
Median overall survival MSKCC poor-risk disease*	pazopanib	67	9.9 (7.3 - 12.3)	2.2	HR: 0.85 0.56 - 1.28	
	sunitinib	52	7.7 (5.4 - 11.9)			
Median progression-free survival by IRC ITT	pazopanib	557	8.4 (8.3 - 0.9)	-1.1	HR: 1.05 0.90 - 1.22	
	sunitinib	553	9.5 (8.3 - 11.1)			
Median progression-free survival by investigator ITT	pazopanib	557	10.5 (8.3 - 11.1)	0.2	HR: 1.00 0.86 - 1.15	
	sunitinib	553	10.2 (8.3 - 11.1)			

Progression-free survival was shown to be non-inferior if the upper bound of the 95% confidence interval for the hazard ratio, estimated with the use of a Cox proportional hazards model adjusted for stratification factors, was less than 1.25 non-inferiority margin). The robustness of the primary analysis was tested with the use of pre-specified sensitivity analyses, including analysis of data for the per-protocol population, Cox analysis without stratification for covariates, and analysis based on investigator review. The goal of these sensitivity analyses was consistency of the hazard-ratio estimates with the primary analysis.

Health-related quality of life (FKSI-19) mean change from baseline [¶]	pazopanib	377		1.41 p=0.02		Changes in mean scores over time were analysed for 11 of 14 health-related quality-of-life domains with the use of repeated measures analysis of covariance (ANCOVA), with baseline score as the covariate. The pre-specified analysis was conducted during cycles 1 through 4 (up to 6 months), because issues regarding adverse events were expected to emerge during this period; however, in the ANCOVA, the covariance model was fit to cycles 1 through 8 (up to 12 months)
	sunitinib	408				
Health-related quality of life (FACIT-F) mean change from baseline [¶]	pazopanib	377		2.32 p<0.001		
	sunitinib	403				
Number of patients with treatment related adverse events (grade 3 or 4) ITT [‡]	pazopanib	554	Grade 3: 327 (59%) Grade 4: 85 (15%)	Grade 3: 2% Grade 4: -2%		The relative risks of adverse events and the associated 95% confidence intervals (unadjusted for multiple comparisons) were estimated in the safety population (patients who received ≥1 dose of the study drug)
	sunitinib	548	Grade 3: 311 (57%) Grade 4: 91 (17%)			
Objective response rate ITT IRC	pazopanib	557	171 (31%) (26.9 - 34.5)	6% (0.7 - 11.2) P=0.03		Objective response rates were compared with the use of Fisher's exact test.
	sunitinib	553	137 (25%) (21.2 - 28.4)			
Objective response rate ITT investigator assessed	pazopanib	557	186 (33%) (29.5 - 37.3)	4% (-1.0 - 9.9)		

	sunitinib	553	160 (29%) (25.2 - 32.7)	p=0.12		
Median duration of response	NA			NA [‡]	NA	
	NA					

Note: Intermediate and poor risk were only assessed for median OS

* OS results presented are based on the 2014 publication by Motzer et al, whereas all other results are based on Motzer et al. 2013[‡] Median duration of response was not reported in the study

‡ As listed in Table S6 of the supplementary appendix of Motzer 2013, see section 7.2 for further detail.

¶ Scores on the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) range from 0 to 52, with higher scores indicating less fatigue. Scores on the 19-item Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Kidney Symptom Index (FKSI-19) range from 0 to 76, with higher scores indicating fewer symptoms. However, this will not be used in the comparative analysis as it is a different instrument and therefore not comparable

Source: [7, 8]

Abbreviations: CI=confidence interval, HR=hazard ratio, NA=Not available

PISCES

PISCES evaluated patient preference for pazopanib or sunitinib and the influence of health-related quality of life (HRQoL) and safety factors on their stated preference. A preference for pazopanib over sunitinib was found, based primarily on less fatigue and better overall quality of life. No efficacy measures were included. Adverse events were consistent with each drug’s known profile [10].

HRQoL was assessed using the Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue (FACT-F) questionnaire, EuroQoL EQ-5D health questionnaire, and the Supplementary Quality of Life Questionnaire (SQLQ). The FACT-F and SQLQ were administered every 2 weeks. Cross-over analyses for HRQoL scores averaged the between-treatment difference for each patient within each sequence and then across both sequences, providing an estimate of the effect on HRQoL.

In general, the PISCES study does not resemble clinical practice with pazopanib and sunitinib with the 10-week cross over design and a relatively short treatment duration. With considerably more patients and a set-up that more accurately represents clinical practice, analyses and discussions in this application will primarily be based on COMPARZ, just as a full list of adverse events from PISCES will not be included.

Table 12: Results of PISCES

Trial name: PISCES				NCT number: NCT01064310						
Outcome*	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Patient preference for pazopanib or sunitinib	Pazopanib	168	70% (60.9-78.4)	48%-point		<0.001			Prescott’s test was used to analyse the primary endpoint to test the significance of difference between the two treatments in the presence of period effects. Reasons for patient preference and physician preference were summarized descriptively. 8% of the patients expressed no preference.	
	Sunitinib	168	22% (14.7-30.6)							
Number of patients with treatment related adverse events (grade 3 or 4)	Pazopanib	153	Grade 3: 51 (33%) Grade 4: 8 (5%)	Grade 3: - 6%-point Grade 4: - 2%-point					AEs were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.	
	Sunitinib	148	Grade 3: 58 (39%) Grade 4: 11 (7%)							

Note: The AEs included in this table are adverse events occurring in more than 10%

Source: [24]

Abbreviations: CI=confidence interval, HR=hazard ratio

CheckMate 016

In CheckMate 016, N+I demonstrated manageable safety, antitumor activity, and durable responses with promising OS in patients with metastatic RCC. The N3I1 and N1I3 combinations had similar efficacy: Rapid responses occurred after treatment initiation for both arms, were of notable magnitude, and were durable in 42% of patients in the N3I1 arm. Both N+I combination regimens led to favourable OS rates at 2 years (Table 13)[11]. Relative to the N1I3 arm, patients who received the N3I1 combination regimen had lower rates of treatment-related AEs, SAEs, and lower rates of select treatment-related AEs in a majority of categories. Thus, the overall safety results supported additional clinical development of N3I1 [11]. The N3I1 combination showed a clinically relevant Complete Response rate of 10.6%.

Table 13: Results of study CheckMate 016

Trial name: CheckMate 016					
NCT number:					
Outcome	Study arm	N	Result (95% CI)	Description of methods used for estimation	
Median overall survival	N3I1	47	NR (26.7–NR) months	Overall survival was plotted by using the Kaplan-Meier method, with median and corresponding two-sided 95% CIs reported.	
	N1I3	47	32.6 (26.0–NR) months		
Overall survival rate (12-month)	N3I1	47	81%		
	N1I3	47	85%		
Overall survival rate (24-month)	N3I1	47	67%		
	N1I3	47	70%		
Median progression-free survival	N3I1	47	7.7 (3.7–14.3) months		Progression-free survival rate by treatment arm and dose level, and the associated 95% CI, were derived on the basis of the Greenwood formula.
	N1I3	47	9.4 (5.6–18.6) months		
Number of treatment related AEs classified as grade 3 or 4	N3I1	47	18 (38.3%)	All AEs were summarized and reported by organ system, preferred term, treatment arm, and dose level and coded per the current version of the Medical Dictionary for Regulatory Activities	
	N1I3	47	29 (61.7%)		
Confirmed objective response rate	N3I1	47	40.4%	Overall response rate and its 95% exact CI was determined by Clopper and Pearson methodology.	
	N1I3	47	40.4%		
Complete response rate	N3I1	47	10.6%		
	N1I3	47	0		

Abbreviations: CI=confidence interval, HR=hazard ratio, N1I3= nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg, N3I1=nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg, NA=not available, NR=not reached
Source: [11]

5.1.3 Comparative analyses

The following sections on comparative effectiveness and safety including HRQoL are primarily based on the results from CheckMate 214 alone and not an indirect treatment comparison. This is considered in line with the protocol (Section 2.1) and the approach has been confirmed in dialogue with the Medicines Council.

Comparison between N+I and sunitinib

CheckMate 214, comparing N+I to sunitinib, provides the basis for all efficacy and safety comparisons between N+I and sunitinib.

Comparison between N+I and pazopanib

The phase 3, randomized study COMPARZ demonstrated non-inferiority and no statistically significant differences between sunitinib and pazopanib in terms of the primary end point of PFS as well as other efficacy end points like OS and ORR [7, 8]. The large observational study by Ruiz-Morales et al. provided further evidence on the similar efficacy between pazopanib and sunitinib [25]. International treatment recommendations and RADS treatment guideline also consider pazopanib and sunitinib to have comparable efficacy, which has also recently been corroborated by the Medicines Council's *Fagudvalg* [26, 27] [13, 28, 29].

With no evidence of statistically significant difference in efficacy between pazopanib and sunitinib, and a unanimous consensus around similar efficacy in RADS, Fagudvalget and international treatment guidelines, the results from CheckMate 214 are considered to represent an appropriate and accurate estimation of treatment effects of N+I versus both anti-VEGF treatments as standard of care.

The COMPARZ trial also showed similar number of patients who experienced grade 3-4 AEs on sunitinib and pazopanib, respectively (Table 11). Therefore, an assessment of the absolute improvement in number of patients experiencing grade 3 and 4 AEs with N+I compared to sunitinib in CheckMate 214 should also represent the corresponding comparison of N+I and pazopanib.

Rationale for not conducting an ITC comparing N+I and pazopanib

Since there is no evidence on difference in efficacy or number of grade 3-4 AE, an ITC comparing N+I and pazopanib will only introduce random and statistical "noise" in ITC around efficacy or AE differences.

The trial designs of CheckMate 214 and COMPARZ complicate a valid ITC comparison of N+I and pazopanib. CheckMate 214 was designed and powered to estimate the *efficacy superiority* of N+I on OS, PFS and ORR, compared to sunitinib, in patients with intermediate and poor risk, defined by the IMDC prognostic risk score. In contrast, COMPARZ was designed to demonstrate *non-inferiority* on PFS of pazopanib versus sunitinib in *all* metastatic RCC patients regardless of prognostic risk score. Hence, as COMPARZ was not designed or powered to investigate the efficacy in the population covered by the N+I indication or the primary end-points in CheckMate 214, any ITC on the intermediate and poor risk patients would introduce even further statistical uncertainty.

Exploratory subgroup analysis on intermediate and poor risk patients have been reported for OS from the COMPARZ trial[7]. However, in COMPARZ the definition of intermediate and poor risk was based on the Memorial Sloan Kettering Cancer Centre risk criteria and not by the IMDC criteria used in CheckMate 214. Hence, these exploratory analysis are not comparable to the intermediate and poor risk results from CheckMate 214. Furthermore, the results for the intermediate and poor risk patients in COMPARZ are reported separately for each risk group and would need to be combined to enable comparison to CheckMate 214, adding further noise to such analysis. An additional impediment is that the analysis on the

intermediate and poor risk population in COMPARZ was exploratory, whereby no patient characteristics are reported for these subpopulations. It is therefore not possible to do any adjustment for potential differences between these patient populations, whereby such confounders are likely to cause bias.

Inevitably, the variations in study design lead to severe limitations in conducting and interpreting a potential ITC between N+I and pazopanib. Given that there is no evidence of statistical significant difference in efficacy or percentage of grade 3-4 AEs between pazopanib and sunitinib, it appears unwarranted to introduce statistical noise and likely bias of an ITC of N+I and pazopanib for assessing the clinical benefit of N+I in first-line RCC. Rather, it seems reasonable to assume that the efficacy comparisons of CheckMate 214 provide the best possible representation of expected efficacy and grade 3-4 AE differences between N+I and pazopanib, as there is no evidence to suggest that outcomes of CheckMate 214 would have been different, had pazopanib been used as comparator instead of sunitinib.

Critical outcomes

5.1.3.1.1 Overall survival

In CheckMate 214, N+I exceeded the critical clinical minimal differences in relation to both HR, median OS and OS-rate, as defined in the protocol.

[REDACTED]

HR for the first interim analysis (Aug-07-2018 DBL) was 0.63 (99.8% CI:0.44, 0.89) while the updated analysis (Mar-01-2018 DBL) showed a HR of 0.66 (95% CI: 0.53, 0.82)[4, 5].

Median overall survival (mOS) is an estimation of the time at which half of the study patients are still alive. In CheckMate-214, [REDACTED]

[REDACTED] Although the exact magnitude of the median OS gain with N+I compared to sunitinib is currently indeterminable, the median OS gain is greater than three months, defined in the protocol, which can be seen from:

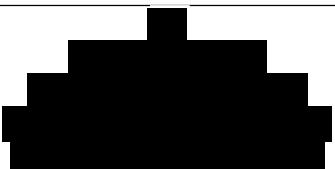

- 1) [REDACTED]









The OS rates for N+I compared to sunitinib demonstrated an improvement of 8%-, 14%-, 14%- and [REDACTED]%- points at 12, 18, 24 [REDACTED] respectively [4, 5]. Hence, this outcome also meets the required minimal clinical difference of 10% as defined by the protocol.

Nivolumab is currently approved as mono therapy for use in **previously treated mRCC patients** based on a significant OS benefit versus everolimus. In CheckMate 214, 27% of the sunitinib patients received nivolumab as subsequent therapy [4], potentially influencing longer term overall survival positively for the sunitinib arm of the trial.

As outlined above, the OS gains of N+1 are clinically relevant in relation to the prespecified threshold for OS from the Danish Medicines Council. Furthermore, this is the first time that an overall survival benefit of this magnitude have been demonstrated for previously untreated mRCC in the intermediate/poor risk group. The EMA approvals of both current first-line SOC treatments in Denmark, sunitinib and pazopanib, were based on PFS as primary end point. Neither compound had demonstrated significant OS gains compared to IFN- α or placebo, respectively: Sunitinib vs IFN- α with a HR of 0.821 (95 % CI: 0,673-1,001 [p=0,051], and pazopanib vs placebo with a HR of 0.91 (95 % CI: 0,71-1,16 [p=0,224]), as outlined in the RADS guidelines background document (table 2, page 14 in the RADS background document) [26].

Table 14: Overall survival CheckMate 214

Trial name:		CheckMate 214								
NCT number:		NCT02231749								
					Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
Outcome *	Study arm	N	Result (95% CI)	Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value	
Median overall survival* (07-Aug-2017 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (28.2–NE) months	NA;			HR: 0.63 ^z 99.8% CI, 0.44–0.89 P<0.001			
	sunitinib	422	26.0 (22.1–NE) months							
Median overall survival* (01-Mar-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (32.49-NE) months	NA; though the results demonstrate a >3 months absolute difference, as further discussed in section 5.1.3.1.1			HR: 0.66 ^{fl} 99.8% CI, 0.48-0.91 95% CI, 0.54-0.81^y p< 0.0001			
	sunitinib	422	26.97 (22.08-34.83) months							
Median overall survival* (06-AUG-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	NR (35.55-NE) months							
	sunitinib	422	26.64 (22.37-33.61) months							
Overall survival rate (12-month)	nivolumab + ipilimumab	425	80.1% (75.9–83.6)	8,0%-point (2.3-13.7) p=0.0063						
	sunitinib	422	72.1% (67.4–76.2)							
Overall survival rate (18-month)	nivolumab + ipilimumab	425	74.3% (69.8–78.2)	14.4%-point (8.1-20.7) p<0.0001						
	sunitinib	422	59.9% (54.9–64.5)							
Overall survival rate (24-months)	nivolumab + ipilimumab	425	66.5% (61.8 - 70.9)	13.6%-point (7.1-20.1) p<0,0001						
	sunitinib	422	52.9% (47.9 - 57.7)							

Note: The overall alpha level was 0.05, split among three co-primary end points ($\alpha=0.001$ for ORR; $\alpha=0.009$ for PFS; and $\alpha=0.04$ for OS)


*mOS not reached indicates a positive gain for N+I with more than 50% of patients still alive at time of the analysis and currently with a greater than three months gain compared with sunitinib (32.49 -2.,97=5.52 months).

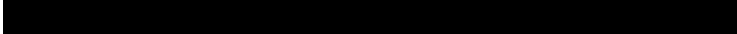
‡The HR 0.63 and 99.8% CI is from the KM-analysis presented in Motzer 2018. and based pre-specified α -level of 0.002 for the interim analysis

¶ HR 0.66 and 99.8% CI from the updated DBL included in Opdivo SmPC

Source:[4-6]

5.1.3.1.2 Progression-free survival

Overall, N+I demonstrated a clinically relevant improvement of PFS in relation to sunitinib in CheckMate 214 [4] with a median PFS benefit of  months for N+I over sunitinib, thus meeting the requirement of a clinical minimal difference of at least 3 months as defined in the protocol.

N+I demonstrated an 18% reduction in the risk of progression HR=0.82 (99.1% CI: 0.64–1.05 p=0.03) in the 07-AUG-2017 DBL and  indicating a benefit of N+I [4, 6]. The p-value of 0.0331 is lower than a standard p-value of 0.05, which would have been the boundary if PFS had been the only endpoint in CheckMate 214. However, with three primary end points, the predefined threshold was set at 0.009 and therefore, PFS HR was not statistically significant.

The difference in PFS rates at 12 months was 7% and approximately 10% at 15 and 18 months, indicating an increasing difference with time. At 24 months, the PFS rate was not estimable (NE), as too few patients were observed at 24 months [4]. In addition to an absolute PFS difference between sunitinib and N+I, the improvement from 40.2% to 48.7% at 12 months represents a 21% relative improvement of N+I compared to sunitinib[4].

Moreover, one of the cardinal clinical attributes of Immuno-Oncology (IO), and the recent checkpoint inhibitors like nivolumab and ipilimumab, is the proof of a characteristic plateau of longer term survivors on the Kaplan-Meier OS and PFS curves. This has most recently been documented in treatment of first-line metastatic melanoma[30], and the increasing absolute PFS difference between sunitinib and N+I in Checkmate 214 could indicate something similar. The targeted anti-VEGF agent sunitinib has improved patient outcomes since its approval, but resistance to this agent invariably develops, often within the first year of therapy [1, 3]. Thus, there are no indications that the PFS curve of sunitinib will be minimizing the gap to N+I, if anything quite the opposite.

The phenomenon of “pseudoprogression” is well described for checkpoint inhibitors including both nivolumab and ipilimumab [31]. Pseudoprogression is the apparent increase in tumor burden that sometimes precedes responses in patients receiving immunotherapy. The immune response generated by checkpoint inhibitors may produce “tumor inflammation” resulting in apparent tumor growth, possibly due to a massive T-cell infiltration in the target lesions.

Traditionally with cytotoxic agents, it has been assumed that an early increase in tumor growth and/or the appearance of new lesions indicated progressive disease (PD). This is according to conventional tumor assessment criteria like RECIST, which were also used in CheckMate 214. However, RECIST criteria do not capture all immune related responses, including in RCC [31]. Atypical or unconventional responses are

described in up to 9% of RCC patients treated with nivolumab [4, 32]. These responders might be wrongly assessed as having progressive disease in studies like CheckMate 214.

In CheckMate 214, at 18 months, the estimated absolute difference between N+I and sunitinib in PFS rate was 9.9% [redacted] which is very close to the 10% threshold described in the protocol (Table 15). A PFS rate of [redacted] for N+I corresponds to [redacted] patients who have not yet either progressed or died (425 patients*42.3%). For the absolute PFS difference between N+I and sunitinib to have been exactly 10%, these numbers should have been [redacted] or [redacted] patients (a difference of less than [redacted] patient). This is equivalent to 0,2% of the 425 patients on N+I, and somewhat below the potential rate of pseudo progression described before. Thus, it is reasonable to argue that based on the uncertainties of determining progressive disease when treating with checkpoint inhibitors, an absolute difference of 9.9% is of no less clinical relevance than a difference of 10%.

Pazopanib and sunitinib were approved and recommended as standard of care by RADS based on significant PFS gains, compared to placebo and IFN-α [26]. The results from CheckMate 214 demonstrates that N+I treatment in metastatic RCC builds further on these PFS gains, demonstrating clinically relevant median PFS improvement of more than three months, PFS-rate improvements and a reduced risk of progression with 18% (HR= 0.82)[4].

Table 15: Progression-free survival CheckMate 214

Trial name:		CheckMate 214							
NCT number:		NCT02231749							
Outcome*	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value
Median progression-free survival (07-Aug-2017 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	11.6 (8.7–15.5) months	3.2 months			HR: 0.82 99.1% CI, 0.64–1.05 P 0.03		
	sunitinib	422	8.4 (7.0–10.8) months						
Median progression-free survival [redacted]	nivolumab + ipilimumab	425	[redacted]	[redacted]			[redacted]		
	sunitinib	422	[redacted]						
PFS-rate (12 months)	nivolumab + ipilimumab	425	49.6 (44.4, 54.6)	7.0%-point (0.3-13.7) p=0.041					
	sunitinib	422	42.6 (37.0-48.0)						

PFS-rate ^α (15 months)	nivolumab + ipilimumab	425	46.9	10.1%-point (3.5-16.7) p=0.0029	
	sunitinib	422	36.8		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Source: [4]

*Follow up time: median 25.2 months and minimum 17.5

α [6]

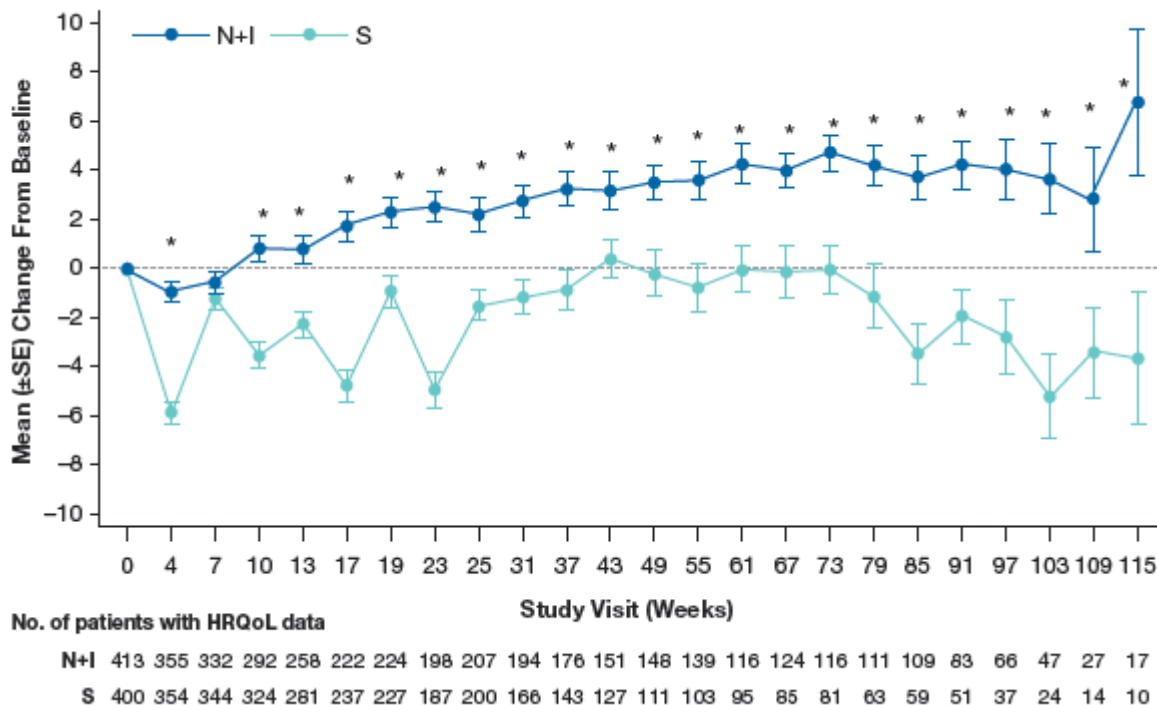
5.1.3.1.3 Health related quality of life

In Checkmate 214, Health Related Quality of Life (HRQoL) was measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index revised scale 19 (FKSI-19) [4]. The FKSI-19 is a validated scale specific to RCC and is suggested in the Medicines Council protocol. However, the protocol does not specify a minimal important difference (MID), and no public available MID exists. In their most recent guideline, RADS considered the difference between pazopanib and sunitinib of 1.41 from COMPARZ to be clinically relevant for FKSI-19 [13].

Cella et.al. 2018 shows the development in HRQoL over time (Figure 6) [22].

Figure 6: Change from baseline in mean scores over time in intermediate/poor-risk patients (descriptive analyses)

A: FKSI Total



Includes only patients with evaluable HRQoL assessments
 * denotes significant difference in mean change from baseline between treatment arms (P < 0.05)
 SE = standard error

From the second assessment and onwards, patients treated with N+I had a statistically significant improvement in disease symptoms over time [4]. In the sunitinib group, average scores indicated worsening of RCC symptoms. The difference in HRQoL between sunitinib and N+I becomes greater with time, in particular from week 43 and onwards.

Table 16: Health related quality of life CheckMate 214

Critical	Defined minimum clinical difference	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
					Difference	95% CI	P value	Hazard /Odds/ Risk ratio	95% CI	P value
FKSI-19 LSM From baseline to week 25	No defined MID but RADS has determined 1.41 to be clinically relevant	nivolumab + ipilimumab	425	1.65	3.55		p < 0.0001			
		sunitinib	422	-1.9						

Source: [22]
 Abbreviations: FKSI-19= Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19

Overall, CheckMate 214 demonstrated statistically significant and clinically relevant HRQoL gains compared to the use of sunitinib.

Important outcomes

5.1.3.1.4 Adverse Event

CheckMate 214 showed an absolute reduction in treatment related grade 3-4 AEs of 17% for N+I compared with sunitinib [4] and is thus meeting the 10% minimum clinical difference, defined in the protocol (Table 17). For a detailed list of N+I, sunitinib and pazopanib adverse events and frequencies, please see appendix 8.3.

In CheckMate 214, treatment-related adverse events of any grade occurred in 93% of patients treated with N+I and 97% treated with sunitinib. Grade 3 or 4 events occurred in 46% [41.6;50.7] and 63% [58.4;67.6] of patients in the respective groups.

As described above in the section on comparative effectiveness 5.1.3., grade 3 and 4 AEs were similar for sunitinib and pazopanib in COMPARZ. However, it is not the number of adverse events that differentiates sunitinib from pazopanib, but the frequencies of the different types. Common adverse events of any grade, reported significantly more frequently with sunitinib than with pazopanib, included hand-foot syndrome, mucosal inflammation, stomatitis, hypothyroidism, dysgeusia, dyspepsia, epistaxis, and fatigue (appendix 8.3.1). Adverse events of any grade that were reported significantly more frequently with pazopanib than with sunitinib were changes in hair colour, weight loss, and alopecia. Patients in the sunitinib group had a higher incidence of grade 3 or 4 fatigue and hand-foot syndrome than did those in the pazopanib group [8].

The PISCES study primarily investigated patient preferences between sunitinib and pazopanib. Eighty patients (70%) preferred pazopanib; the most common reasons included better overall quality of life (QoL) and less fatigue. Twenty-five patients (22%) preferred sunitinib; the most common reasons included less diarrhoea and better overall QoL. Physician preferences were consistent with patient preferences.

The incidences of any AE and grade 3-4 AEs were reported as >99% and 46%, respectively, for sunitinib and 97% and 38% for pazopanib [10]. The grade 3-4 rates are lower than in COMPARZ, but the forced 10 week cross-over design of PISCES does not reflect clinical practice.

N+I has a different mode of action compared to the anti-VEGFs pazopanib and sunitinib and consequently, a different safety profile. The burden of hand-foot syndrome is associated with both sunitinib and, to a patient preferred lesser extent, pazopanib. In comparison, the any grade incident of hand-foot syndrome for N+I in Checkmate 214 is <1% (0% grade 3-4). Other selected relevant AE's like mucosal inflammation, stomatitis, dysgeusia, dyspepsia, and epistaxis have markedly lower any grade incidences for N+I than sunitinib in CheckMate 214 and lower incidences than both sunitinib and pazopanib in COMPARZ (appendix 8.3.1). Hypothyroidism is well known with the use of checkpoint inhibitors, and the any grade frequency in the N+I CheckMate 214 arm (16%) is comparable to pazopanib in COMPARZ (12%) but somewhat lower than sunitinib in both trials (25% and 24%). The grade 3-4 hypothyroidism frequency of N+I is <1%. Fatigue is less frequent for both N+I (any grade: 37%: grade 3-4: 4%) compared to sunitinib (any grade: 49%: grade 3-4: 9%) [4] and for pazopanib (55%:<11%) versus sunitinib (63%:<18%) in COMPARZ [8].

Diarrhoea is a common low and high grade adverse event for both pazopanib and sunitinib. Any grade AE's are 63% or 57%, and grade 3-4 are 9% or 8% in COMPARZ [8]. The frequency of diarrhoea for N+I is 27% (any grade), 4% (grade 3-4) – and for sunitinib, 52% (any grade), 5% (grade 3/4.) However, the aetiology behind diarrhoea may be different based on the mode of actions of N+I and TKIs, respectively. The N+I

induced diarrhoea or colitis is caused by an overactive immune system and handled promptly with prednisolone. Resolution occurs in 91.5% of patients with a median time to resolution of 2.4 weeks [5].

A visual overview of common treatment-related AEs in CheckMate 214 are presented in Figure 7 [33].

Figure 7: Any-grade treatment AEs occurring in ≥15% of patients in either treatments arms (all treated patients) [33]

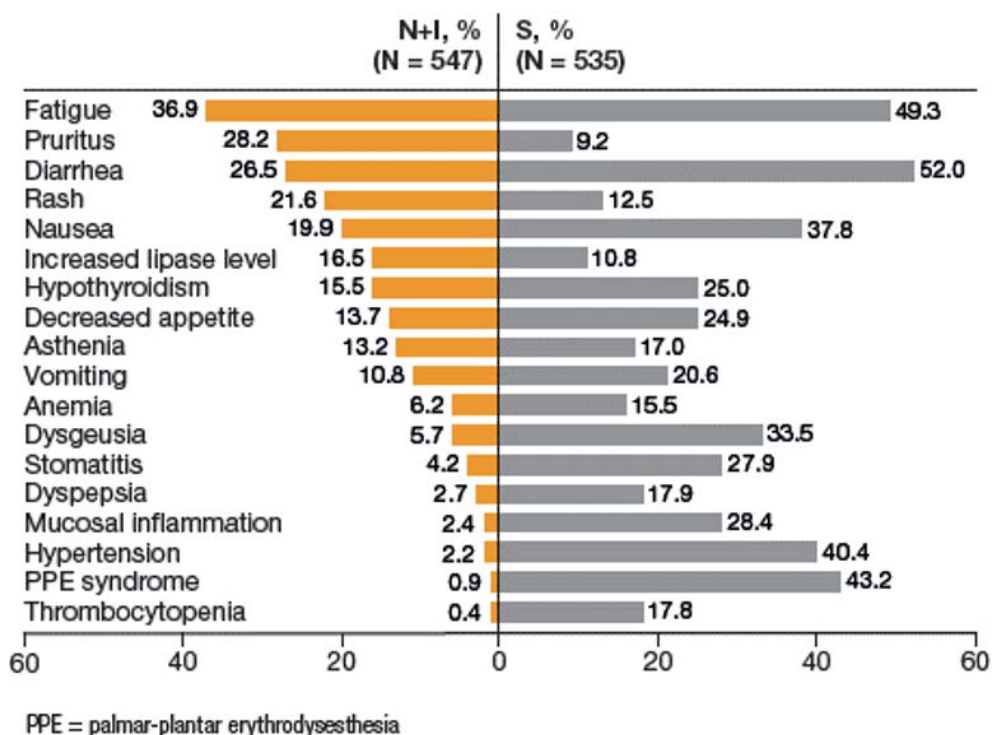


Table 17: Grade 3-4 adverse events CheckMate 214

Important	Defined minimum clinical difference	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
					Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value
Grade 3-4 adverse events	10%	nivolumab + ipilimumab	547	250 (46%)	-17%-point (-22.8 – (-11.2))	P<0.0001	RR=0.73 (0.65-0.82)			
		sunitinib	535	335 (63%)						

Source: [4]

5.1.3.1.5 Objective response rate

The difference in ORR between N+I and sunitinib exceeds the 10% minimal clinical difference defined in the protocol.

In CheckMate 214, the ORR data showed an improvement of 16%-points with N+I treatment compared to sunitinib in the initial data-cut[4] and 13%-points in the most recent 06-AUG-2018 DBL [12]. Another prognostically and clinically very important finding in the study was that 40 patients (9%) achieved complete responses with N+I, but only 5 patients (1%) with sunitinib. The difference in CR is statistically significant ($P<0.0001$) and a confirmation of the 10.6% CR rate observed for N+I in CheckMate 016. At the most recent datacut, the CR rate has increased to 11,3% for N+I compared to 1,2% for sunitinib [12].

Complete responses are rarely seen with targeted TKI therapies and were observed in 1 patient in the pazopanib group and in 3 in the sunitinib group of COMPARZ [8]. This may be one reason why first-line treatment of RCC is described as a palliative setting in the introduction to PISCES 2014 [10].

A large registry-based analysis has shown that the 5-year OS was 80% among patients with mRCC achieving CR on anti-VEGF therapy (3.6% CR among 2803 treated patients) [34]. Similarly, Robert C et al. presented a 3-year OS of 94% for melanoma patients with CR on nivolumab alone or in combination with ipilimumab [35]. Both these findings stress the clinical importance and impact of complete responses in metastatic cancer and is potentially a step away from perceiving treatment of mRCC as palliative only. In addition, the emotional benefit of disease freedom for patients with a CR should also be considered.

Table 18: Objective response rate

Important	Defined minimum clinical difference	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
					Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value
Objective response rate (07-AUG-2017 DBL)	10%	nivolumab + ipilimumab	425	41,6% (36.9—46.5)	15,1%-point (8.8-21.4) (unweighted)	16%-point ^y (9.8 - 22.2) p<0.001 (stratified difference)	RR=0.637 (0.525-0.774) (unweighted)			
		sunitinib	422	26,5% (22.4—31.0)						
Objective response rate (06-AUG-2018 DBL)	10%	nivolumab + ipilimumab	425	41.9% (37.1—46.7)	12.5%-points (6,1-18,9) (unweighted)		RR=0.702 (0.583-0.845) (unweighted)			
		sunitinib	422	29.4% (25.1—34.0)						
Complete response (07-AUG-2017 DBL)		nivolumab + ipilimumab	425	40 (9%)	8.2%-points (5.3-11.2) p<0.001		RR=0.13 (0.05-0.32)			
		sunitinib	422	5 (1%)						

Complete response (06-AUG-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	11.3%	10.1%-points (6.9-13.3) p<0.0001	RR=.011 (0.04-0.26)
	sunitinib	422	1.2%		
Partial response (07-AUG-2017 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	137 (32%)	6.9%-point (0.8-13.0) p=0.0271	RR=0.79 (0.64-0.97)
	sunitinib	422	107 (25%)		
Partial response (06-AUG-2018 DBL)	nivolumab + ipilimumab	425	30.6%	2.4%-points (-3.7-8.5)	RR=0.92 (0.75-1.14)
	sunitinib	422	28.2%		

Source: [4, 12]

5.1.3.1.6 Duration of response

Significantly more patients with intermediate/poor risk mRCC responded to N+I compared to sunitinib in CheckMate 214. Furthermore N+I demonstrated a clinically relevant improvement of the duration of response (DOR).

The DOR for N+I treatment was not yet reached in CheckMate 214 compared to 18.2 months for sunitinib, meaning that more than 50% of responders on N+I were still having ongoing responses [4]. Based on the lower end of the confidence interval for N+I and the median DOR for sunitinib, it can be estimated that **N+I increase the DOR by at least 21.8-18.2=3.6 months** (table 19) which exceeds the 2 months defined as the minimal clinical relevant difference in the protocol.

Table 19: Duration of response

Important	Defined minimum clinical difference	Study arm	N	Result (95% CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect		
					Difference	95% CI	P value	Hazard /Odds/ Risk ratio	95% CI	P value
Duration of response	2 months	nivolumab + ipilimumab	425	NR (21.8—NE) months	NA; though the results demonstrates a gain of >3 months			NA		
		sunitinib	422	18.2 (14.8—NE) months						

Note: mDOR not reached indicates a positive gain for N+I with more than 50% of patients with ongoing responses at time of the analysis and currently with a greater than three months gain compared with sunitinib (21.8-18.2=3.6 months).

NR: not reached, NE: estimated, NA: not available

Source:[4]

Note on posology

In CheckMate 214, N+I was administered intravenously at a dose of 3 mg/kg nivolumab and 1 mg/kg ipilimumab every 3 weeks for four doses (combination phase), followed by nivolumab monotherapy at a dose of 3 mg/kg every 2 weeks (monotherapy phase) [4].

However, in April 2018, a type II variation was approved that introduced new dosing and new dosing intervals for the nivolumab monotherapy (240 mg every 2 weeks for all indications except adjuvant melanoma and 480 mg every 4 weeks for melanoma and RCC). For first-line RCC, this means that after the combination phase with N+I (3 mg/kg nivolumab plus 1 mg/kg ipilimumab every 3 weeks for the first 4 doses), the dosing in the following phase with **nivolumab monotherapy is either 240 mg every 2 weeks or 480 mg every 4 weeks** administered intravenously [4].

6 Conclusion

Overall, the critical and important outcomes, as defined by the protocol, were met for N+I:

OS:

- N+I improved **Overall Survival (OS) rates** with 8%-, 14%-, 14%- and █████-points at 12, 18, 24 and 30 months, respectively (defined minimal clinical difference: 10%) [6]
- **The median OS** for N+I was *not reached* vs. █████ months for sunitinib at 30 months which indicates a positive OS gain for N+I with more than 50% of patients still alive at the time of the analyses. Although the exact magnitude of the median OS gain with N+I compared to sunitinib is currently indeterminable, it is demonstrated that N+I improved median OS considerably more than the defined minimal clinical difference of 3 months (see discussion section 5.1.3.1.1) [6]
- At the latest data-cut (30 months), the hazard ratio (HR) for OS was █████ in CheckMate 214 with the upper limit of the CI being below 0.85, the threshold defined by the Medicines Council for a relative OS effect to be classified as providing high added value [6]

PFS:

- The difference in **Median Progression Free Survival (PFS)** was █████ months, favoring N+I over sunitinib (defined minimal clinical difference: 3 months).
- The difference in PFS rates at 12 months was 7%-points and approximately 10%-points at 15 and 18 months, indicating an increasing difference with time (defined minimal clinical difference: 10%).

QOL: Health related quality of life (HRQoL) measured with the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index revised scale 19 (FKSI-19) showed a sustained gain over time with N+I but a decrease over time with sunitinib.

AEs: An absolute reduction of 17%-points in the treatment related grade 3-4 Adverse Events (AEs) was seen with N+I compared with sunitinib (defined minimal clinical difference: 10%).

ORR: A difference in ORR of 13%-points was found between N+I and sunitinib (defined minimal clinical difference: 10%). N+I showed more complete responses (CR) compared to sunitinib (11.3% vs. 1.2%).

DOR: The duration of response (DOR) with N+I was not reached vs. 18.2 months with sunitinib. As the lower end of the confidence interval for N+I represents 21.8 months, the estimated difference in duration of response is likely to be more than the defined minimal clinical difference of 2 months (21.8-18.2=3.6 months).

7 References

1. Mennitto A, Grassi P, Ratta R, Verzoni E, Prisciandaro M, Procopio G. Nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma: clinical trial evidence and experience. *Therapeutic advances in urology*. 2016;8(5):319-26.
2. Albiges L, Oudard S, Negrier S, Caty A, Gravis G, Joly F, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(5):482-7.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(2):115-24.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2018.
5. BMS. OPDIVO SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2018.
6. Updated DBL. Submitted for presentation at ASCO GU February 14th-16th 2019/2019.
7. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *The New England journal of medicine*. 2014;370(18):1769-70. Epub 2014/05/03. doi: 10.1056/NEJMc1400731. PubMed PMID: 24785224.
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):722-31. Epub 2013/08/24. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PubMed PMID: 23964934.
9. Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, Signoretti S, Liu Y, Gagnon R, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(5):1071-7. Epub 2014/12/30. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1993. PubMed PMID: 25538263.
10. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(14):1412-8. Epub 2014/04/02. doi: 10.1200/jco.2013.50.8267. PubMed PMID: 24687826.
11. Hammers HJ, Plimack ER, Infante JR, Rini BI, McDermott DF, Lewis LD, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(34):3851-8.
12. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, McDermott DF, Porta C, Powles T, et al. Characterization of Response to Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib on Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma: CheckMate 214. Poster presented at 17th International Kidney Cancer Symposium; November 2-3, 2018 2018.
13. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Behandlingsvejledning for medicinsk behandling af metastaserende nyrekraft <http://www.rads.dk/media/4368/beh-20-metastaserende-nyrekraft.pdf>. 2017.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(22):3584-90.
15. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *European journal of cancer*. 2013;49(6):1287-96.
16. 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. *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(6):1061-8. Epub 2010/01/27. doi: 10.1200/jco.2009.23.9764. PubMed PMID: 20100962.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2013;369(8):(Suppl): 722-31. Epub 2013/08/24. PubMed PMID: 23964934.
 18. Guo J, Jin J, Oya M, Uemura H, Takahashi S, Tatsugami K, et al. Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial. *Journal of hematology & oncology*. 2018;11(1):69.
 19. Beaumont JL, Salsman JM, Diaz J, Deen K, McCann L, Powles T, et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer*. 2016;122(7):1108-15. doi: 10.1002/cncr.29888.
 20. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer 2018 [cited 2018 17 January]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
 21. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *The lancet oncology*. 2013;14(2):141-8.
 22. Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
 23. McDermott DF, Rini BI, Motzer RJ, Tannir NM, Escudier B, Kollmannsberger CK, et al. Treatment-free Survival Following Discontinuation of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: CheckMate 214 Analysis. Poster 874P presented at ESMO 2018 2018.
 24. 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. *British journal of cancer*. 2014;110(12):2821-8. Epub 2014/05/16. doi: 10.1038/bjc.2014.244. PubMed PMID: 24823696; PubMed Central PMCID: PMC4056058.
 25. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Journal of Cancer*. 2016;65:102-8.
 26. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017 <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>. 2017.
 27. Medicinrådet. Medicinrådets fagudvalg 2018. Available from: <https://medicinraadet.dk/om-os/fagudvalg>.
 28. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *European urology*. 2017.
 29. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecelle karcinom 2018. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/9295/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-merværddi-af-cabozantinib-til-behandling-af-nyrecelle-karcinom-11.pdf>.
 30. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob J-J, Cowey CL, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1345-56.
 31. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3541.
 32. De Velasco G, Krajewski KM, Albiges L, Awad MM, Bellmunt J, Hodi FS, et al. Radiologic Heterogeneity in Responses to Anti-PD-1/PD-L1 Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer immunology research*. 2016;4(1):12-7.

33. Tannir NMea. Characterization of the Benefit-Risk Profile of Nivolumab + Ipilimumab Versus Sunitinib for Treatment-Naïve Advanced Renal Cell Carcinoma (CheckMate 214). Poster presented at the 13th European International Kidney Cancer Symposium, Prague2018.
34. Buchler T, Bortlicek Z, Poprach A, Pavlik T, Veskrnova V, Honzirkova M, et al. Outcomes for patients with metastatic renal cell carcinoma achieving a complete response on targeted therapy: a registry-based analysis. *European urology*. 2016;70(3):469-75.
35. Robert C, Larkin J, Ascierto P, Long G, Hassel J, Schadendorf D, et al. 1213OCharacterization of complete responses (CRs) in patients with advanced melanoma (MEL) who received the combination of nivolumab (NIVO) and ipilimumab (IPI), NIVO or IPI alone. *Annals of Oncology*. 2017;28(suppl_5).

8 Appendices

8.1 Literature search

Table 20: Results from systematic search on CENTRAL (via Cochrane library)

#	Search terms	No. of hits
1	"Carcinoma, renal cell" (MeSH terms)	767
2	"Renal cell carcinoma"	1642
3	"Renal-cell carcinoma"	1642
4	"Renal cell-carcinoma"	1642
5	"Renal-cell-carcinoma"	1642
6	"RCC"	1102
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1962
8	"nivolumab"	811
9	"opdivo"	14
10	"ipilimumab"	666
11	"yervoy"	7
12	"Sunitinib"	781
13	"sutent"	17
14	"Pazopanib"	383
15	"Votrient"	7
16	((#8 OR #9) AND (#10 OR #11)) OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1321
17	#7 AND #16	525

Table 21: Results from systematic search on Medline (via PubMed)

#	Search terms	No. of hits
1	"Carcinoma, renal cell" (MeSH terms)	30 105
2	"Renal cell carcinoma"	39 937
3	"Renal-cell carcinoma"	39 937
4	"Renal cell-carcinoma"	39 937
5	"Renal-cell-carcinoma"	39 937
6	"RCC"	13 370
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	41 546
8	"nivolumab"	2746
9	"opdivo"	47
10	"ipilimumab"	2617
11	"yervoy"	48
12	"Sunitinib"	5452
13	"sutent"	150
14	"Pazopanib"	1437
15	"Votrient"	31
16	((#8 OR #9) AND (#10 OR #11)) OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	7150
17	#7 AND # 16	3536
18	((("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh]))	1 127 676
19	#17 AND #18	317

Table 22: Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	<p>Population: Advanced or metastatic RCC, first line treatment, age ≥ 18 years</p> <p>Intervention(s): Combination therapy of nivolumab / Opdivo and ipilimumab / Yervoy</p> <p>Comparator(s): At least one of the following monotherapies: Sunitinib / Sutent, Pazopanib / Votrient</p> <p>Outcomes: Efficacy outcomes; OS, PFS, ORR, DOR, Safety outcomes; AEs, SAEs</p> <p>Study design: Randomised control trials, phase II studies only considered when no phase III studies are available</p> <p>Language restrictions: English or Scandinavian</p>
Exclusion criteria	<p>Population: Non-advanced RCC patients, second line treatment, adjuvant treatment, aged < 18 years</p> <p>Intervention(s): Any other intervention than stated in the inclusion</p> <p>Comparator(s): Any other intervention than stated in the inclusion, combination therapy</p> <p>Outcomes: No reporting of at least one of the critical or important outcomes</p> <p>Study design: Non RCTs, single-arm trials, case reports, editorials & opinion pieces, reviews, conference abstract poster</p> <p>Language restrictions: Non- English or Scandinavian</p>

Table 23: Full text records assessed for eligibility from systematic search

No.	Author, year	Title	Trial type (and phase)	Treatment and comparator	Effectiveness estimates or just trial design	Study / Trial name	Included / excluded	Reasons
1	Ahrens, M et al. 2018	A randomised phase II study of nivolumab plus ipilimumab versus standard of care in previously untreated and advanced non-clear cell renal cell carcinoma (SUNIFORECAST)	Randomised Phase II	Nivolumab + ipilimumab vs SoC	Effectiveness	SUNIFORECAST	Excluded	Excluded due to study type: conference material
2	Aksu, G et al. 2010	Intermittent treatment with sunitinib may achieve complete response in metastatic renal cell carcinoma	-	-	-	-	Excluded	Excluded due to case report and full text unavailable
3	Annala, M et al 2016	Molecular Dissection of Complete Response to Receptor Tyrosine Kinase Inhibition in Type II Papillary Renal Cell Carcinoma	Case study	Sunitinib	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to study design: case study
4	Anonymos	-	-	-	-	-	Excluded	Excluded: in process citation with anonymous writer and no full text available
5	Armstrong, A, J., et al.	Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. Sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN)	Randomised phase II	Sunitinib vs Everolimus	Effectiveness	ASPEN NCT01108445	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitinib vs IFN
6	Ahrens, M et al. 2013	ASPEN: a randomized phase II trial of everolimus versus sunitinib in patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma	Randomised Phase II	Sunitinib vs Everolimus	Effectiveness	ASPEN NCT01108445	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitinib vs IFN
7	Bagcchi, S. 2014	Sunitinib still first-line therapy for metastatic renal cancer.	Randomised Phase II	Sunitinib vs Everolimus	Effectiveness	NCT00903175 RECORD-3 trial	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitinib vs IFN

8	Barrios C, G., et al. 2016	Safety and efficacy of sunitinib in patients from Latin America: subanalysis of an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma	Expanded access study	Sunitinib	Effectiveness and safety	NCT00130897	Excluded	Study excluded due to lack of common comparator: single arm study and study design: Expanded access study.
9	Bay J-O, et al., 2012	Updated results on long-term overall survival (OS) of the French randomized phase II trial TORAVA in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients	Randomised phase II	Temsirolimus + bevacizumab vs sunitinib or Bevacizumab + interferon	Effectiveness	TORAVA NCT00619268	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitinib vs. temsirolimus and study design: phase II study
10	Bex A., et al. 2017	Immediate versus deferred cytoreductive nephrectomy (CN) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME)	Randomised phase III	Surgery alone vs. surgery after sunitinib	Effectiveness	NCT01099423	Excluded	Excluded due to lack of non-relevant comparison of sunitinib vs surgery + study design: poster abstract
11	Bex A., et al. 2018	Surgical safety of immediate versus deferred cytoreductive nephrectomy (CN) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib. Data from the EORTC randomized trial 30073 SURTIME	Randomised phase III	Surgery alone vs. surgery after sunitinib	Effectiveness	NCT01099423	Excluded	Excluded due to lack of non-relevant comparison of sunitinib vs surgery + study design: poster abstract
12	Bjarnason G.A., et al. 2017	EFFects of pazopanib (PAZ) and sunitinib (SUN) dose modification on safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) from COMPARZ	Randomised phase III	Pazopanib vs. sunitinib	Effectiveness	COMPARZ NCT00720941	Excluded	Excluded due to study design: conference abstract

13	Blagoev K. B., et al. 2011	Effect of sunitinib (SU) administration on post-treatment survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated on the upfront randomized phase III trial of sunitinib or interferon alfa (IFN)	-	Sunitinib vs. interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to lack of non-relevant comparison of sunitinib vs interferon
14	Cappelleri, J. C., et al. 2009	Quality of life (QoL) with sunitinib versus interferon-alfa (IFN-?) as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results	Randomised phase III	Sunitinib vs interferon	QoL	-	Excluded	Excluded due to lack of non-relevant comparison of sunitinib vs interferon
15	Castellano, D et al. 2009	Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-alfa as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness QoL	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs IFN
16	Cella, D et al. 2008	HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL) IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA (MRCC) PATIENTS RECEIVING SUNITINIB (SU) OR INTERFERON (IFN)-ALFA IN A RANDOMIZED PHASE III TRIAL: UPDATED GEOGRAPHIC ANALYSIS	Randomised phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness QoL	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitib vs IFN
17	Cella, D et al. 2008	Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness QoL	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non- relevant comparison of sunitib vs IFN

18	Cella, D et al. 2010	Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness Geo analysis	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitib vs IFN
19	Cella, D et al. 2012	Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial.	Randomised Phase III	Pazopanib vs placebo	Effectiveness (QoL)	NCT00334282 VEG105192	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
20	Choueiri, T et al. 2015	Correlation of PD-L1 tumour expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: results from COMPARZ, a randomized controlled trial.	Randomised Phase III	Sunitinib vs pazopanib	Effectiveness Biomarkers	NCT00720941 / COMPARZ/ VEG108844	Excluded	Excluded due to non-relevant outcome
21	Choueiri, T et al 2017	Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Randomised phase III	Cabozantinib vs. sunitinib	Effectiveness	NCT01835158 CABOSUN	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison sunitinib vs cabozantinib
22	Choueiri, T et al. 2018	Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by	Randomised phase III	Cabozantinib vs. sunitinib	Effectiveness	NCT01835158 CABOSUN	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison sunitinib vs cabozantinib

		independent review and overall survival update						
23	Collinson, F et al. 2012	The STAR trial protocol: a randomised multi-stage phase II/III study of Sunitinib comparing temporary cessation with allowing continuation, at the time of maximal radiological response, in the first-line treatment of locally advanced/metastatic renal cancer.	Randomised Phase II/Phase III	Sunitinib drug-free interval strategies vs sunitinib conventional continuation strategy	Effectiveness	STAR/ISRCTN 06473203	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib temporary cessation
24	Coppin, C., et al. 2008	Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma	Systematic review	na	Effectiveness	Na	Excluded	Excluded due to study design: Review
25	De Lichtenberg, T. H., et al 2014	Overall survival after immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors and surgery in treatment of metastatic renal cell cancer: outcome of 143 consecutive patients from a single centre		TKI vs mTOR	Effectiveness QoL	Na	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of TKI vs mTOR
26	Eberhardt, W., et al 2007	Quality of life predicts for progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs. interferon-alpha	Randomised	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	Na	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison sunitinib vs interferon
27	Elaidi, R. T., et al. 2017	A phase 2 BIOMarker driven trial with Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in naive metastatic Kidney cancer: the BIONIKK trial	Randomised phase II	Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib or pazopanib	Proof of concept	NCT02960906 BIONIKK	Excluded	Excluded due to study design: conference poster and outcome
28	Escudier, B et al. 2010	A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment-naive locally	Randomised Phase III	Pazopanib vs sunitinib		NCT01064310 / PISCES	Excluded	Excluded due to later published data of same trial

		advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC).						
29	Escudier, B et al. 2011	TORAVA trial: lessons from this trial in the two control arms, sunitinib and bevacizumab in combination with interferon	Randomised phase II	Temsirolimus + bevacizumab vs sunitinib or Bevacizumab + interferon	Effectiveness	TORAVA NCT00619268	Excluded	Excluded due to study design: conference poster and non-relevant comparator
30	Escudier, B et al. 2014	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study.	Randomised Phase III	Pazopanib vs sunitinib		NCT01064310 / PISCES	Included	Include the relevant patient population and comparison
31	Escudier, B et al. 2017	CheckMate 214: efficacy and safety of nivolumab 1 ipilimumab (N1) v sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups.	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
32	Figlin, R. A., et al 2008	Overall survival with sunitinib versus interferon (INF)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Randomised phase III	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to study design: conference poster
33	Flaherty, K.T 2008	The future of tyrosine kinase inhibitors: single agent or combination?	Opinion	Sorafenib, sunitinib temsirolimus and bevacizumab	Opinion	-	Excluded	Excluded due to study design: opinion piece
34	Gao, J., et al 2017	Clinical activity, immune and molecular correlates of nivolumab vs. nivolumab plus bevacizumab vs	Randomized	Nivolumab vs nivolumab + bevacizumab	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to study design: conference poster

		nivolumab plus ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma		vs nivolumab + ipilimumab				
35	Grassi P., et al 20187	TARIBO trial: cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma patients treated with targeted agents	Randomised phase III	Sunitinib or pazopanib vs cytoreductive nephrectomy	Effectiveness	NCT02535351 TARIBO	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison sunitinib or pazopanib vs nephrectomy and study design: conference poster
36	Grassi, P., et al 2016	Cabozantinib in advanced renal cell carcinoma: a METEOR impact on clinical practice	Randomized phase III	Cabozantinib vs everolimus	Effectiveness	METEOR	Excluded	Excluded due to non-relevant population: 2 nd line, intervention: cabozantinib and comparator: everolimus
37	Guo, J., et al 2013	Comparison of PFS and safety for Asian compared to North American and European populations in the phase III trial of pazopanib versus sunitinib in patients with treatment-naive RCC (COMPARZ)	Randomized phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness and Safety	COMPARZ	Excluded	Excluded due to lack of outcomes, only PFS and AE included.
38	Guo, J., et al 2018	Safety of pazopanib and sunitinib in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian subgroup analysis of the COMPARZ trial	Randomised phase III	Pazopanib vs sunitinib	Safety	NCT00720941 NCT01147822 COMPARZ	Excluded	Excluded due to lack of comparator and outcome: only includes safety
39	Hainsworth, J. D., et al 2015	Randomized phase II study of sunitinib + CXCR4 inhibitor LY2510924 versus sunitinib alone in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma	Randomised phase II	Sunitinib + CXCR4 vs sunitinib alone	Effectiveness	NC01391130	Excluded	Excluded due to study design: Phase II study
40	Hale, P., et al 2018	Treatment of metastatic renal cell carcinoma in older patients: A network meta-analysis	Meta-analysis	-	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to study design. Meta-analysis

41	Hammers, H et al. 2014	Phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Non-randomised Phase I	Nivolumab + ipilimumab	-	NCT01472081 CheckMate 016	Excluded	Excluded due to study design: phase I study and abstract only
42	Hammers, H et al. 2015	Expanded cohort results from CheckMate 016: a phase I study of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Non-randomised Phase I	Nivolumab + ipilimumab	Effectiveness (safety)	NCT01472081 CheckMate 016	Excluded	Excluded due to study design: phase I study
43	Hammers, H et al. 2015	CheckMate 214: a phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma.	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
44	Hammers, H et al 2106	Updated results from a phase I study of nivolumab (Nivo) in combination with ipilimumab (Ipi) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): the CheckMate 016 study	Non-randomised Phase I	Nivolumab + ipilimumab	Effectiveness	NCT01472081 CheckMate 016	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
45	Hammers, H et al. 2014	A phase 3, randomized, open label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated metastatic renal cell carcinoma.	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
46	Hammers et al. 2017	Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 study	A multi-arm, open-label, phase 1 study with 5 parallel treatment arms to determine the safety, effectiveness and the	Nivolumab in combination with sunitinib, pazopanib, or ipilimumab		NCT01472081 CheckMate 016/CA209-016	Included	Included due to patient population

			optimal dosing for nivolumab					
47	Hutson, T et al. 2010	Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Open label, Phase II	Pazopanib vs placebo	Effectiveness	GW786034/VEG102616/NCT00244764	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
48	Hutson, T et al. 2007	Pazopanib (GW786034) is active in metastatic renal cell carcinoma: interim results of a phase II randomized discontinuation trial	Randomised Phase II	Pazopanib vs placebo	Effectiveness (discontinuation)	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
49	Hutson, T et al. 2009	Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma	Randomised Phase II	Pazopanib vs placebo	Effectiveness (discontinuation)	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
50	Iacovelli, R., et al 2014	First line treatment of metastatic renal cell carcinoma: two standards with different toxicity profile	Randomised phase III	Pazopanib vs sunitinib	Opinion	NCT00720941 COMPARZ	Excluded	Excluded due to study design: opinion piece
51	Irani, J. 2007	Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs INF
52	Jonasch, E. 2017	Incorporating New Systemic Therapies in Kidney Cancer Treatment	-	-	Editorial	-	Excluded	Excluded due to study design: editorial piece
53	Knox, J. J., et al 2010	First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Randomised phase II	Sunitinib vs everolimus	Treatment sequence	NCT00903175 RECORD-3	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs everolimus
54	Lee, J. L., et al 2015	Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type	Randomised phase II	Sunitinib	Dosing	NCT00570882 RESTORE	Excluded	Excluded due to non-relevant outcomes: Dosing

		REnal cell carcinoma: RESTORE trial						
55	Lei, Y., et al. 2017	Re: James J. Hsieh, David Chen, Patricia I. Wang, et al. Genomic Biomarkers of a Randomized Trial Comparing First-line Everolimus and Sunitinib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. In press. http://dx.doi.org/10.1016/j.euro.2016.10.007	Randomised	Sunitinib vs everolimus	Opinion	-	Excluded	Excluded due to letter to the editor
56	McDermott, D. F., et al 2017	A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts)	Randomized phase II	Atezolizumab vs atezolizumab + bevacizumab or sunitinib	Effectiveness	NTC01984242 Immotion150	Excluded	Excluded due to non-relevant intervention and comparison: sunitinib vs atezolizumab alone or in combination with bevacizumab
57	McDermott, D. F., et al 2017	Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma	Randomized phase II	Atezolizumab vs atezolizumab + bevacizumab or sunitinib	Effectiveness	NTC01984242 Immotion150	Excluded	Excluded due to non-relevant intervention and comparison: sunitinib vs atezolizumab alone or in combination with bevacizumab
58	McKay, R. R., et al 2018	Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma	Review	-	-	-	Excluded	Excluded due to study design: review
59	Méjean, A., et al 2018	Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma	Randomised Phase III	Sunitinib vs nephrectomy	Effectiveness	NCT00930033	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison: sunitinib vs nephrectomy
60	Motzer, R et al. 2013	Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma.	Randomised Phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness	NCT00720941 COMPARZ/ VEG108844	Included	Include the relevant patient population and comparison
61	Motzer, R et al. 2014	Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib.	Randomised Phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness	NCT00720941 COMPARZ/ VEG108844	Included	Include the relevant patient population and comparison

62	Motzer, R et al, 2009	Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs INF
63	Motzer, R et al, 2009	Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Randomised phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs INF
64	Motzer, R et al. 2007	Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma.	Randomised Phase III	Sunitinib vs IFN-alfa	Effectiveness	NCT00083889	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of sunitinib vs INF
65	Motzer, R et al, 2017	Nivolumab + Ipilimumab (N+I) vs Sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from CheckMate 214, including overall survival by subgroups. Journal for immunotherapy of cancer.	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
66	Motzer, R et al, 2018	Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma.	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Included	Include the relevant patient population and comparison
67	NCT	GW786034 In Subjects With Locally Recurrent Or Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma	Non-randomised phase II	Pazopanib vs placebo	Effectiveness (discontinuation)	NCT00244764	Excluded	Excluded due to study design: non-randomised phase II trial
68	NCT	A Study for Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Enzastuarin vs sunitinib or placebo	Effectiveness	NCT00709995	Excluded	Excluded due to study design: non-randomised phase II trial and non-relevant comparison
69	NCT	Sunitinib in Patients With Renal Cells Carcinoma Metastatic or Locally Advanced in Patients Not	Randomised phase II	Sunitinib vs nephrectomy	Effectiveness	NTC00663559	Excluded	Excluded due to Intervention: nephrectomy

		Candidates to Curative Previous Nephrectomy						
70	NCT	Clinical Trial to Assess the Importance of Nephrectomy	Randomised phase III	Nephrectomy vs sunitinib	Effectiveness	NCT00930033 CARMENA	Excluded	Study excluded due to lack of outcome: only includes OS, PFS and DOR and non-relevant comparison: nephrectomy
71	NCT	Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Asian Subjects With Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness	NCT01147822	Excluded	Excluded due to lack of outcome: only includes OS, PFS and DOR
72	NCT	Everolimus Versus Sunitinib in Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Everolimus vs pazopanib	Effectiveness	NCT01185366	Excluded	Excluded due to lack of comparator: comparator is everolimus
73	NCT	Sequential Two-agent Assessment in Renal Cell Carcinoma Therapy: the START Trial	Randomised phase II	Pazopanib vs bevacizumab or everolimus	Effectiveness	NCT01217931	Excluded	Excluded due to study design: treatment is 2-drug sequence
74	NCT	Sunitinib Malate With or Without Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer That Cannot Be Removed By Surgery	Randomised phase III	Atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT 02420821	Excluded	Excluded due to study design: phase II and non-relevant comparator: Atezolizumab + bevacizumab
75	NCT	Pazopanib Versus Temsirolimus in Poor-Risk Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (RCC)	Randomised phase II	Pazopanib vs temsirolimus	Effectiveness	NCT 01392183	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: everolimus
76	NCT	Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer Who Have No Evidence of Disease After Surgery	Randomised phase III	Pazopanib vs placebo	Effectiveness QoL	NCT 01575548	Excluded	Excluded due to missing outcomes: only includes OS and AE
77	NCT	A Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody) as Monotherapy or in	Randomised phase II	Atezolizumab monotherapy or + bevacizumab vs sunitinib	Effectiveness, safety	NCT01984242	Excluded	Excluded due to comparator: comparator is atezolizumab

		Combination With Bevacizumab (Avastin®) Compared to Sunitinib (Sutent®) in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma						
78	NCT	Cabozantinib-s-malate or Sunitinib Malate in Treating Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer	Randomised phase II	Cabozantinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 01835158	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: cabozantinib and study design: phase II
79	NCT	Phase II Study of Anlotinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC)	Randomised phase II	Anlotinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 02072031	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: Anlotinib and study design: phase II
80	NCT	Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC)	Early phase I	Nivolumab vs nivolumab + bevacizumab or nivolumab + ipilimumab	Safety	NCT02210117	Excluded	Excluded due to study design. Early phase I and missing outcomes
81	NCT	A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma	Randomised phase III	Atezolizumab + bevacizumab vs sunitinib	Effectiveness (safety)	NCT 02420821	Excluded	Excluded due to comparator: comparator is atezolizumab in combination with bevacizumab
82	NCT	A Phase II Trila of Sunitinib Schedule 4/2 vs. Shedule 2/1 as First Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Sunitinib	Dose	NCT 02398552	Excluded	Excluded due to missing outcomes and study design
83	NCT	A Study to Test Combination Treatments in People With Advanced Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Nivolumab vs nivolumab + ipilimumab	Effectiveness	NCT 02996110	Excluded	Excluded due to ongoing study without results
84	NCT	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib	Randomised phase III	Pembrolizumab + axitinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 02853331	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison: sunitinib vs pembrolizumab + axitinib

		Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426)						
85	NCT	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma	Randomised phase III	Lenvatinib + everolimus or pembrolizumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT 02811861	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison: sunitinib vs pembrolizumab or everolimus in combination with lenvatinib
86	NCT	A Study of Avelumab With Axitinib Versus Sunitinib In Advanced Renal Cell Cancer (JAVELIN Renal 101)	Randomised phase III	Avelumab + axitinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 02684006	Excluded	Study excluded due to comparator: comparator is Avelumab With Axitinib
87	NCT	Pazopanib Vs. Local Therapy for Renal Cancer With Metastases					Excluded	Excluded not found in NCT
88	NCT	A BIOMarker Driven Trial With Nivolumab and Ipilimumab or VEGFR tKi in Naïve Metastatic Kidney Cancer	Randomised phase II	Nivolumab monotherapy or nivolumab + ipilimumab vs pazopanib or sunitinib	Effectiveness	NCT 02960906	Excluded	Excluded due to study design: ongoing phase II without results
89	NCT	Cabozantinib S-Malate, Crizotinib, Volitinib, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer	Randomised phase II	Cabozantinib vs crizotinib or salvitinib or sunitinib	Effectiveness	NCT 02761057	Excluded	Excluded due to study design: phase II and non-relevant comparator for sunitinib: cabozantinib or crizotinib or volitinib
90	NCT	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epacadostat vs Standard of Care in mRCC	Randomised phase III	Pembrolizumab + epacadostat	Effectiveness	NCT 03260894	Excluded	Excluded due to study being ongoing without results presented
91	NCT	Randomized Phase-II Study of Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Standard of Care in Untreated and Advanced Non-clear Cell RCC	Randomised phase II	Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT 03075423 SUNNIFORECAST	Excluded	Excluded due to being ongoing phase II without presented results
92	NCT	Pazopanib Hydrochloride With or Without Ascorbic	Randomised phase II	Pazopanib alone vs	Effectiveness (biometric)	NCT 03334409	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison pazopanib in

		Acid in Treating Patients With Kidney Cancer That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery		pazopanib + ascorbic acid				combination with ascorbic acid
93	NCT	A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma	Randomised phase III	Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 03141177	Excluded	Excluded due to non-relevant intervention: nivolumab + cabozantinib
94	NCT	An Investigational Immunotherapy Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Renal Cell Carcinoma	Randomised phase II	Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab then ipilimumab	Effectiveness (Safety)	NCT 03029780	Excluded	Excluded due to outcome missing and study design: phase II
95	NCT	Savolitinib vs. Sunitinib in MET-driven PRCC	Randomised phase III	Savolitinib vs sunitinib	Effectiveness	NCT03091192	Excluded	Excluded due to comparator: comparator is savolitinib
96	NCT	A Study Comparing the Combination of Nivolumab and Ipilimumab Versus Placebo in Participants With Localized Renal Cell Carcinoma	Randomised phase III	Nivolumab + ipilimumab	Effectiveness	NCT03138512 CheckMate 914	Excluded	Excluded due to comparator: comparator is placebo
97	NCT	A Study of Pazopanib With or Without Abexinostat in Patients With Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (RENAVIV)	Randomised phase III	Pazopanib + abexinostat vs pazopanib + placebo	Effectiveness	NCT03592472	Excluded	Excluded due to comparator: comparators is Pazopanib With Abexinostat
98	Oudard, S., et al 2015	Decrease of pro-angiogenic monocytes predicts clinical response to anti-angiogenic treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)	Randomised phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness (biomarker)	NCT01064310 PISCES	Excluded	Excluded due to study design: conference poster
99	Patil, S., et al 2009	Prognostic factors for overall survival with	-	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: interferon

		sunitinib as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)						
100	Patil, S., et al 2010	Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma	Randomised phase III	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: interferon
101	Rautiola, J., et al 2014	Sunitinib-induced hypertension, neutropaenia and thrombocytopenia as predictors of good prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma	Non-controlled trial	Sunitinib	Prognosis	-	Excluded	Excluded due to no comparator and missing outcomes
102	Reddy, K & Bukowski R. M. 2006	Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma	Phase III	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: interferon
103	Rexer, H. 2015	Therapy of untreated local advanced or metastatic renal cell carcinoma. Phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in subjects with previously untreated, local advanced or metastatic renal cell carcinoma (CheckMate 214 - AN 36/15 of the AUO).	Randomised Phase III	nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 / CA209-214/ CheckMate 214	Excluded	Excluded due to later published data with the same trial
104	Sabahanthan, D. et al	Dose individualization of sunitinib in metastatic renal	-	Sunitinib	Safety	-	Excluded	Excluded due to study design not being RCT

		cell cancer: toxicity-adjusted dose or therapeutic drug monitoring						
105	Sternberg, C et al, 2010	Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial.	Randomised Phase III	Pazopanib vs placebo	Effectiveness	NCT00334282 VEG105192	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
106	Sternberg, C et al, 2011	A randomized, double-blind phase III study (VEG105192) of pazopanib (paz) versus placebo (pbo) in patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma (mRCC): updated safety results.	Randomised Phase III	Pazopanib vs placebo	Effectiveness (safety)	NCT00334282 VEG105192	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
107	Sternberg, C et al, 2013a	A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update.	Randomised Phase III	Pazopanib vs placebo	Effectiveness safety	NCT00334282 VEG105192	Excluded	Excluded due to non-relevant comparison of pazopanib vs placebo
108	Tannir, N. M., et al 2017	Long-term response and time to response to pazopanib (PAZ) and sunitinib (SUN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): COMPARZ subanalysis	Randomized phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness	NCT00720941 COMPARZ	Excluded	Excluded due to study design: conference poster
109	Tomita, Y., et al 2014	Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma with favorable or intermediate MSKCC risk factors: a multicenter randomized trial, CROSS-J-RCC	Randomized phase III	Sorafenib vs sunitinib	Effectiveness	NCT01481870 CROSS-J-RCC	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: sorafenib

110	Tomita, Y., et al 2017	Sunitinib versus sorafenib as first-line therapy followed by sorafenib and sunitinib for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) with clear cell histology: a multicenter randomized trial, CROSS-J-RCC	Randomized sequential trial	Sorafenib then sunitinib vs sunitinib then sorafenib	Effectiveness	NCT01481870 CROSS-J-RCC	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: sorafenib a sequential study design
111	Yvas, C., et al	Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for treatment-naive advanced or metastatic renal cell carcinoma (aRCC): results from checkmate 214, including overall survival by subgroups	Randomized phase III	Nivolumab + ipilimumab vs sunitinib	Effectiveness	NCT02231749 CheckMate214	Excluded	Excluded due to conference poster
112	Wolter, P., et al 2007	Wolter, P., Dumez, H. and Schoffski, P.	-	Sunitinib vs interferon	-	-	Excluded	Excluded due to being opinion
113	Escudier, B., et al 2012	Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)-PISCES study, NCT 01064310	Randomised phase III	Pazopanib vs sunitinib	Effectiveness	NCT 01064310 PISCES	Excluded	Excluded due to later reference included
114	-	Approved indication: renal cell carcinoma	-	-	-	-	Excluded	Excluded due to full-text not available
115	-	Efficacy of Sunitinib in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma and Its Effect on Survival Time	-	Sunitinib vs interferon	Effectiveness	-	Excluded	Excluded due to non-relevant comparator: interferon
116	-	Erratum: Erratum: cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or	Randomised phase II	Cabozantinib vs. sunitinib	Effectiveness	CABOSUN	Excluded	Excluded due to study design: erratum of original article

		intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial (Journal of Clinical Oncology (2018) 35 (591-597))						
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Note: 28 articles were identified from Cochrane library, and 10 were identified from PubMed, among which 10 were duplicate records.

8.2 CheckMate 214 baseline characteristics in intention to treat population

Table 24: Baseline Characteristics ITT population CheckMate 214

Characteristic	Intention-to-Treat Population	
	Nivolumab plus Ipilimumab (N = 550)	Sunitinib (N = 546)
Median age, years	62 (26–85)	62 (21–85)
Male, %	413 (75)	395 (72)
IMDC prognostic score (IVRS) %		
Favourable (0)	125 (23)	124 (23)
Intermediate (1–2)	334 (61)	333 (61)
Poor (3–6)	91 (17)	89 (16)
Region (IVRS), %		
USA	154 (28)	153 (28)
Canada/Europe	201 (37)	199 (36)
Rest of the world	195 (35)	194 (36)
Quantifiable tumour PD-L1 expression, %		
<1%	386/499 (77)	376/503 (75)
≥1%	113/499 (23)	127/503 (25)
Previous radiotherapy	63 (11)	70 (13)
Previous nephrectomy	453 (82)	437 (80)
No. of sites with ≥1 target/non-target lesion		
1	123 (22)	118 (22)
≥2	427 (78)	427 (78)
Most common site of metastasis, %		
Lung	381 (69)	373 (68)
Lymph node	246 (45)	268 (49)
Liver	99 (18)	107 (20)
Bone	112 (20)	119 (22)

8.3 List of serious Adverse Events

8.3.1 Supplementary Table S6, Adverse Events COMPARZ.

Table 25: Adverse Events COMPARZ

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

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

Notes: For footnotes b, c, d, and g indicating relative risk: the 95% confidence interval of relative risk does not include unity and is not corrected for multiple comparisons. Increased blood LDH and increased blood thyrotropin do not have Common Terminology Criteria for Adverse Events grading and are reported as adverse events when the investigator considers them clinically significant. Treatment-Emergent Adverse Events and Laboratory Abnormalities in >10% of Patients in Either Arm

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

^a 2% of patients in the pazopanib arm and 3% of patients in the sunitinib arm experienced grade 5 adverse events.

^b Indicates relative risk of any grade event is significantly higher with sunitinib compared with pazopanib.

^c Indicates relative risk of grade 3/4 event is significantly higher with sunitinib compared with pazopanib.

^d Indicates relative risk of any grade event is significantly higher with pazopanib compared with sunitinib.

^e Hematologic test data were available for 548 patients in the pazopanib arm and 542 patients in the sunitinib arm.

^f Laboratory abnormality data were available for >97% of the safety population (pazopanib: 539 – 548 patients; sunitinib: (533 – 542 patients). Percentages are calculated based on the number of patients with data available in each category.

^g Indicates relative risk of grade 3/4 event is significantly higher with pazopanib compared with sunitinib.

8.3.2 Summary of Adverse Events in CheckMate 214

System Organ Class (%) Preferred Term (%)	Nivolumab + Ipilimumab N = 547		Sunitinib N = 535	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	509 (93.1)	250 (45.7)	521 (97.4)	335 (62.6)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	314 (57.4)	33 (6.0)	415 (77.6)	75 (14.0)
FATIGUE	202 (36.9)	23 (4.2)	264 (49.3)	49 (9.2)
PYREXIA	79 (14.4)	2 (0.4)	33 (6.2)	1 (0.2)
ASTHENIA	72 (13.2)	8 (1.5)	91 (17.0)	12 (2.2)
OEDEMA PERIPHERAL	25 (4.6)	1 (0.2)	29 (5.4)	0
MUCOSAL INFLAMATION	13 (2.4)	0	152 (28.4)	14 (2.6)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	289 (52.8)	20 (3.7)	358 (66.9)	58 (10.8)
PRURITUS	154 (28.2)	3 (0.5)	49 (9.2)	0
RASH	118 (21.6)	8 (1.5)	67 (12.5)	0
RASH MACULO-PAPULAR	50 (9.1)	8 (1.5)	22 (4.1)	1 (0.2)
DRY SKIN	40 (7.3)	0	46 (8.6)	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	5 (0.9)	0	231 (43.2)	49 (9.2)
SKIN DISCOLOURATION	2 (0.4)	0	27 (0.5)	0
HAIR COLOUR CHANGES	0	0	29 (5.4)	0
YELLOW SKIN	0	0	43 (8.0)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	287 (52.5)	41 (7.5)	430 (80.4)	67 (12.5)
DIARRHOEA	145 (26.5)	21 (3.8)	278 (52.0)	28 (5.2)
(19.9) NAUSEA	109 (19.9)	8 (1.5)	202 (37.8)	6 (1.1)
VOMITING	59 (10.8)	4 (0.7)	110 (20.6)	10 (1.9)
ABDOMINAL PAIN	38 (6.9)	2 (0.4)	38 (7.1)	1 (0.2)
CONSTIPATION	35 (6.4)	0	39 (7.3)	0
DRY MOUTH	31 (5.7)	0	32 (6.0)	0
STOMATITIS	23 (4.2)	0	149 (27.9)	14 (2.6)
DYSPEPSIA	15 (2.7)	0	96 (17.9)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	9 (1.6)	0	30 (5.6)	0
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	6 (1.1)	1 (0.2)	55 (10.3)	0
FLATULENCE	3 (0.5)	0	27 (5.0)	0
INVESTIGATIONS	210 (38.4)	111 (20.3)	224 (41.9)	100 (18.7)
LIPASE INCREASED	90 (16.5)	56 (10.2)	58 (10.8)	35 (6.5)
AMYLASE INCREASED	71 (13.0)	31 (5.7)	41 (7.7)	17 (3.2)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	60 (11.0)	27 (4.9)	50 (9.3)	8 (1.5)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	58 (10.6)	19 (3.5)	49 (9.2)	7 (1.3)
BLOOD CREATININE INCREASED	35 (6.4)	1 (0.2)	35 (6.5)	2 (0.4)
WEIGHT DECREASED	18 (3.3)	0	28 (5.2)	0
BLOOD THYROID STIMULATING HORMONE INCREASED	11 (2.0)	0	30 (5.6)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	6 (1.1)	0	40 (7.5)	11 (2.1)
PLATELET COUNT DECREASED	4 (0.7)	1 (0.2)	73 (13.6)	36 (6.7)
NEUTROPHIL COUNT DECREASE	3 (0.5)	1 (0.2)	40 (7.5)	23 (4.3)
ENDOCRINE DISORDERS	160 (29.3)	34 (6.2)	140 (26.2)	1 (0.2)
HYPOTHYROIDISM	85 (15.5)	2 (0.4)	134 (25.0)	1 (0.2)
HYPERTHYROIDISM	59 (10.8)	2 (0.4)	12 (2.2)	0
ADRENAL INSUFFICIENCY	28 (5.1)	11 (2.0)	0	0
MATABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	156 (28.5)	48 (8.8)	197 (36.8)	33 (6.2)
DECREASED APPETITE	75 (13.7)	7 (1.3)	133 (24.9)	5 (0.9)
HYPERGLYCAEMIA	28 (5.1)	8 (1.5)	10 (1.9)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	149 (27.2)	14 (2.6)	121 (22.6)	5 (0.9)
ARTHRALGIA	76 (13.9)	5 (0.9)	39 (7.3)	0
MYALGIA	49 (9.0)	3 (0.5)	26 (4.9)	0
PAIN IN EXTREMITY	17 (3.1)	1 (0.2)	36 (6.7)	1 (0.2)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	136 (24.9)	11 (2.0)	253 (47.3)	7 (1.3)
HEADACHE	53 (9.7)	4 (0.7)	65 (12.1)	1 (0.2)
DYSGEUSIA	31 (5.7)	0	179 (33.5)	1 (0.2)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	107 (19.6)	8 (1.5)	145 (27.1)	10 (1.9)
COUGH	45 (8.2)	0	31 (5.8)	0
PNEUMONITIS	32 (5.9)	6 (1.1)	0	0
DYSPNOEA	31 (5.7)	1 (0.2)	33 (6.2)	2 (0.4)
EPISTAXIS	0	0	55 (10.3)	3 (0.6)

BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	47 (8.6)	8 (1.5)	183 (34.2)	73 (13.6)
ANAEMIA	34 (6.2)	2 (0.4)	83 (15.5)	24 (4.5)
NEUTROPENIA	3 (0.5)	1 (0.2)	69 (12.9)	32 (6.0)
THROMBOCYTOPENIA	2 (0.4)	0	95 (17.8)	25 (4.7)
LEUKOPENIA	1 (0.2)	0	30 (5.6)	3 (0.6)
VASCULAR DISORDERS	37 (6.8)	9 (1.6)	225 (42.1)	87 (16.3)
HYPERTENSION	12 (2.2)	4 (0.7)	216 (40.4)	85 (15.9)

Drug-related Adverse Events by Worst CTC Grade Reported in $\geq 5\%$ of Subjects - All Treated Subjects

Nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom

Resumé af data

Handelsnavn	Opdivo
Generisk navn	Nivolumab
ATC kode	L01XC17
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof, (PD-1) immune checkpoint inhibitor
Administration / dosis	De første 4 doser er kombination af nivolumab 3 mg/kg IV og ipilimumab 1 mg/kg IV hver tredje uge. Herefter (vedligeholdelsesfasen) monoterapi med nivolumab 240 mg hver anden uge eller 480 mg hver fjerde uge jf. godkendt produktresumé [1] Medicinerådets protokol indeholder 3 mg/kg vægtbaseret dosering i vedligeholdelsesfasen, som er den oprindelige dosering i registreringsstudiet [2]. Efter protokollens udfærdigelse godkendte EMA imidlertid en type II variation for OPDIVO, som beskrevet ovenfor. For yderligere information henvises til side 5.
EMA indikation	Nivolumab i kombination med ipilimumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellekarcinom i middel- eller højrisikogruppen.

Data er baseret på det seneste datalock 06-AUG-2018 med et minimum follow-up på 30 måneder, dog er grad 3-4 bivirkninger, DOR og QoL baseret på det oprindelige datalock 07-AUG-2017. Det seneste datalock, der er markeret med gul, præsenteres d. 15.-17. februar 2019 ifm. ASCO GU, og skal derfor behandles konfidentielt indtil da.

Indhold

1. FORMÅL	3
2. BAGGRUND	3
Renalcellekarcinom.....	3
Nuværende behandling af metastatisk nyrekræft	4
Anvendelse af nivolumab i kombination med ipilimumab.....	5
3. LITTERATURSØGNING.....	6
4. DATABEHANDLING	6
5. PRÆSENTATION AF DATA.....	7
Gennemgang af studier	7
Karakteristika	7
Population.....	8
6. RESULTATER OG VURDERING	10
7. SAMLET OVERSIGT OVER DEN KLINISKE MERVÆRDI	16
8. ANDRE OVERVEJELSER	17
9. REFERENCES	18
10. BILAG 1: BASELINEKARAKTERISTIKA.....	19
11. BILAG 2: GRADE-EVALUERING AF EVIDENSKVAILTETEN TIL VURDERING AF DEN KLINISKE MERVÆRDI AF NIVOLUMAB/IPILIMUMAB.....	20

1. Formål

I det følgende opsummeres data for nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) med det formål at supportere Medicinrådets vurdering af en klinisk merværdi i forhold til eksisterende behandlinger til lokalavanceret inoperabel eller metastaserende nyrekræft.

Der er to mulige komparatorer til vurderingen af nivolumab/ipilimumab; pazopanib (Votrient) og sunitinib (Sutent), som i behandlingsvejledningen for nyrekræft udarbejdet af RADS er indplaceret som henholdsvis første- og andetvalg. Trods indplacering af pazopanib som førstevalg i den eksisterende behandlingsvejledning, angives sunitinib som primær komparator, da det antages, at der ikke er forskel på effekt mellem de to komparatorer pazopanib og sunitinib (jf. COMPARZ), og datagrundlaget for sammenligning af sunitinib og nivolumab/ipilimumab er stærkere end for sammenligning af pazopanib og nivolumab/ipilimumab (se sektion 5). Dog beskrives forskelle i grad 3-4 bivirkninger kvalitativt for begge komparatorer.

2. Baggrund

Renalcellecarcinom

Renalcellecarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85% af alle tilfælde af nyrekræft – og ca. 2% af alle kræftformer i Danmark [3].

RCC opstår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [4]. RCC opdeles i forskellige histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellecarcinomer. Af disse er clearcellecarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85% af tilfældene af RCC [5].

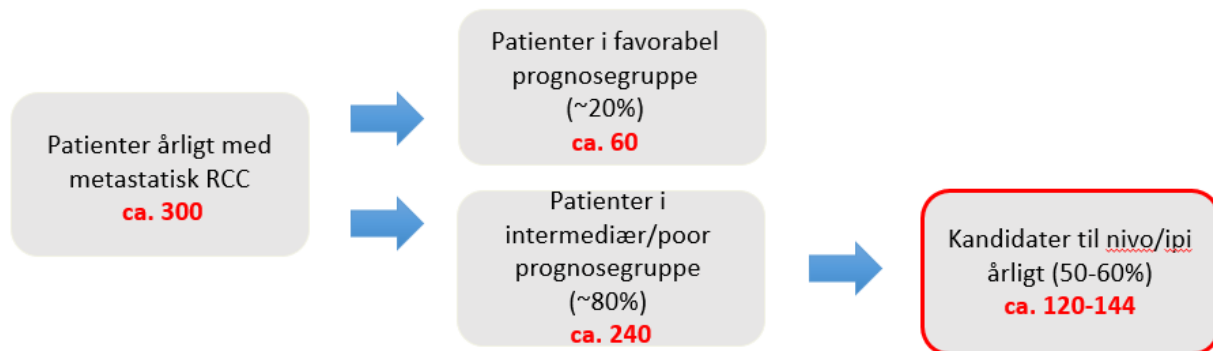
Prognosen af RCC er væsentligt forbedret de sidste 15 år, og 5-års overlevelsen var i 2016 ca. 60% mod ca. 43% tidligere [6]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede RCC-tilfælde, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [7].

Der diagnosticeres cirka 900 nye tilfælde årligt i Danmark [6]. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70 års alderen og ses sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [6].

Omkring halvdelen af tumorerne opdages ved udredning af anden sygdom, og ca. 20% af patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Cirka 20% af de patienter, der opereres med kurativt sigte, udvikler senere lokalrecidiv eller metastaser [6]. Ca. 25% af patienterne kan ikke tilbydes behandling pga. dårlig almen tilstand ved diagnosetidspunktet. Fagudvalget vurderer derfor (jf. protokollen), at der årligt er ca. 300 nye patienter med mRCC, som vil være egnede til behandling (alle prognosegrupper).

Nivolumab/ipilimumab er udelukkende indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskredent renalcellecarcinom i middel- eller højrisikogruppen [1]. "Middelgruppen" svarer til "intermediær prognosegruppe", mens "højrisikogruppen" ofte refereres til som "dårlig prognosegruppe". Ifølge Donskov et. al [8] er ca. 15% af danske patienter i den favorable prognosegruppe, mens 70% er i intermediær eller dårlig prognosegruppe. For de resterende 15% er prognosegruppen ukendt. Andre opgørelser anslår, at ca. 20% af patienter tilhører den favorable prognosegruppe [9]. Samlet set forventes ca. 240 patienter med mRCC i Danmark årligt at være i intermediær eller dårlig prognosegruppe. Heraf vurderes 50-60% [10] at være kandidater til behandling med nivolumab/ipilimumab, svarende til **120-144 patienter årligt** (se figur 1).

Figur 1: Patientflow



Nuværende behandling af metastatisk nyrekræft

Patienter i god almen tilstand, hvilket omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, tilbydes i udgangspunktet kurativ behandling med kirurgi [7]. Er kirurgisk behandling ikke en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling.

Opstart af medicinsk behandling sker ved hjælp af det prognostiske stratificeringsredskab International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) [11]. IMDC anvendes som standard i Danmark og opdeler, på baggrund af seks risikofaktorer, patienterne i tre prognosegrupper; god, intermediær og dårlig.

Risikofaktorerne for prognosestratificering er som følger:

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

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

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

Den nuværende behandling i Danmark er i henhold til RADS-behandlingsvejledning fra 2016, som følger [7]:

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

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

Introduktion af nivolumab/ipilimumab som standardbehandling i 1. linje vil resultere i følgende ændringer af behandlingsalgoritmen for **intermediær og dårlig prognosegruppe**:

- a) immunterapi fremrykkes fra 2. linje til 1. linje
- b) 2. linje behandlinger suppleres med nuværende 1. linje VEGF behandlinger
- 3) behandling efter nivolumab/ipilimumab vil ikke (som 2. linje behandling for nuværende) indeholde nivolumab i monoterapi.

For nye patienter i intermediær eller dårlige prognosegruppe forventes nivolumab/ipilimumab således at blive 1. linje behandling; mens pazopanib eller sunitinib forventes at blive 2. linje behandling efter nivolumab/ipilimumab.

Disse ændringer bør indgå i den samlede vurdering af behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenser for indikationen.

Anvendelse af nivolumab i kombination med ipilimumab

Nivolumab er en immuncheckpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af nivolumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, som kræftcellerne ellers inducerer ved produktion af proteinet PD-L1, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [1].

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel [12].

Kombinationen af nivolumab og ipilimumab resulterer i et forbedret antitumorrespons.

Nivolumab og ipilimumab er begge beregnet til intravenøs anvendelse og skal administreres som intravenøs infusion. Når nivolumab administreres i kombination med ipilimumab, skal nivolumab administreres først og efterfølges af ipilimumab den samme dag.

I CheckMate 214 studiet, der beskrives i afsnit 5, blev nivolumab i kombination med ipilimumab administreret i doser på 3 mg/kg nivolumab og 1 mg/kg ipilimumab hver 3. uge, 4 doser i alt, efterfulgt af en monoterapi (vedligeholdelsesfase) med 3 mg/kg nivolumab hver 2. uge. I april 2018 godkendte EMA imidlertid en type II variation, der introducerede en ny dosering og et nyt doseringsinterval for nivolumab monoterapi. Den godkendte dosering for nivolumab monoterapi er således ændret til 240 mg fast dosering hver 2. uge for alle indikationer, undtagen adjuverende melanom, med mulighed for 480 mg fast dosering hver 4. uge for melanom og RCC.

For 1L mRCC betyder det, at den EMA godkendte dosering for nivolumab i kombination med ipilimumab er som følger:

I behandlingens første fase er den anbefalede dosis af nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge, IV over 30 minutter i kombination med 1 mg/kg ipilimumab, IV over 30 minutter. Dette efterfølges af fase 2 (vedligeholdelsesfase) bestående af:

- 240 mg nivolumab, IV-infusion over 30 minutter, administreres hver 2. uge
- eller

- 480 mg nivolumab, IV-infusion over 60 minutter, administreres hver 4. uge.

Behandlingen med nivolumab i kombination med ipilimumab bør fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Dosisstigning eller -reduktion frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser kan findes i produktresumeeet for henholdsvis nivolumab og ipilimumab [1,12].

3. Litteratursøgning

Systematisk litteratursøgning, foretaget 19. november 2018, er udført i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

4 studier er identificeret som relevante: CheckMate 214 [2], CheckMate 016 [13], COMPARZ [14,15] og PISCES [16]. De enkelte studier er beskrevet yderligere i afsnit 5. Derudover er produktresumee for indikationsudvidelsen af nivolumab/ipilimumab indsendt.

Tabel 1: Relevante studier

Reference	Titel	Klinisk studie
Motzer et al. (2018)	Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-celle carcinoma	CheckMate 214 / CA209-214
Hammers et al. (2017)	Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study	CheckMate 016 / CA209-016
Escudier et al. (2014)	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study	PISCES
Motzer et al. (2013)	Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma	COMPARZ
Motzer et al. (2014)	Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib	COMPARZ

4. Databehandling

Bristol-Myers Squibb har i overensstemmelse med protokollen leveret en direkte sammenligning med udgangspunkt i CheckMate 214, der sammenligner nivolumab/ipilimumab med sunitinib.

Der er i ansøgningen ikke inkluderet en indirekte sammenligning (ITC) mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib. Det antages i stedet, at de inkluderede sammenligninger baseret på CheckMate 214 med rimelighed vil kunne repræsentere begge komparatorer, jf. COMPARZ-studiet, der viste, at der ikke er effektforskel mellem pazopanib og sunitinib. Det understøttes af et større observationsstudie [17], Medicinrådets fagudvalg vedr. Nyrekræft (jf. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af cabozantinib til behandling af nyrecelle karcinom; afs. 5) [18], samt internationale og nationale behandlingsvejledninger [7,19].

Eftersom der ikke er påvist forskelle mellem pazopanib og sunitinib med hensyn til effekt og antal af bivirkninger, vil eventuelle resultater fra en ITC hovedsageligt bidrage med statistisk støj.

Det er ydermere problematisk at udføre en ITC via CheckMate 214 og COMPARZ, da der er vigtige forskellige i

studiernes design, power og prognosegruppeklassificering. CheckMate 214 var designet og powered til at vise en effektforskel mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib, og inkluderede patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe iht. IMDC-modellen (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Model). COMPARZ var derimod designet til at vise non-inferioritet mellem sunitinib og pazopanib og inkluderede alle prognosegrupper defineret iht. MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk criteria). De ikke-sammenlignelige patientpopulationer i de to studier introducerer uundgåeligt stor statistisk usikkerhed og confounding i en potentiel ITC – ikke mindst fordi det ikke er muligt at sammenligne og korrigere for potentielle forskelle i patient karakteristika, da disse ikke er præsenteret for intermediær/dårlig prognosegrupper i COMPARZ.

Givet disse metodologiske begrænsninger er det ikke muligt at udføre en meningsfuld ITC mellem nivolumab/ipilimumab og pazopanib, uden at det vil give statistisk støj og bias. Da der ikke er påvist statistisk forskel på effekt mellem sunitinib og pazopanib, vurderer ansøger, at den mest hensigtsmæssige måde at vurdere den klinisk merværdi af nivolumab/ipilimumab i forhold til både sunitinib og pazopanib er at anvende resultaterne fra CheckMate 214.

5. Præsentation af data

Gennemgang af studier

Til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab som 1. linje behandling til patienter med mRCC indgår to randomiserede, kliniske studier CheckMate 214 og 016. Til understøttelse af antagelsen, at sunitinib og pazopanib ikke er forskellige effektmæssigt, indgår COMPARZ og PISCES.

Karakteristika

CheckMate 214 [2]

Sikkerheden og virkningen af nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg til behandling af fremskredent/metastatisk RCC blev undersøgt i et randomiseret, åbent fase 3 studie (CA209214). Studiet inkluderede patienter (18 år eller ældre) med tidlige ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation inkluderede patienter i mediær- eller dårlig prognosegruppe med mindst 1 eller flere af de 6 prognostiske risikofaktorer i IMDC. Patienterne blev stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

I alt blev 1096 patienter randomiseret i studiet. Af dem var 847 patienter i den mediære eller dårlige prognosegruppe, og fik enten nivolumab 3 mg/kg (n = 425) administreret intravenøst over 60 minutter i kombination med ipilimumab 1 mg/kg administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge for 4 doser, efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge, eller sunitinib (n = 422) 50 mg dagligt, administreret oralt for 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause, hver cyklus. Behandlingen fortsatte så længe, der kunne observeres klinisk fordel, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen.

De primære effektparametre var OS, ORR og PFS. De sekundære endepunkter inkluderer objektiv responsrate (ORR), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) hos ITT populationen samt bivirkningsrate hos alle behandlede patienter. Studiets eksploratoriske endepunkter inkluderede objektiv responsrate (ORR), progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) hos favorable patienter. Andre eksplorative endepunkter var effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1 status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt HRQoL (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19)).

CheckMate 016 [13]

CheckMate 016 er et open-label, fase 1 dose-finding studie, som evaluerede effekt og sikkerhed for nivolumab/ipilimumab i 3 forskellige doseringer.

194 patienter blev vilkårligt randomiseret til én af tre behandlinger: nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 1 mg/kg (N3I1), nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N1I3) eller nivolumab 3 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg (N3I3). Behandlingen blev givet intravenøst hver 3. uge for 4 doser efterfulgt af nivolumab-monoterapi 3 mg/kg hver 2. uge. Behandlingen fortsatte så længe, der kunne observeres klinisk fordel, eller indtil patienten ikke længere tålte behandlingen. Behandling efter progression var tilladt, hvis investigator fandt det klinisk relevant.

Studiets primære endepunkt var sikkerhed og tolerabilitet med det formål at bestemme den maksimale tolerable dosis af nivolumab/ipilimumab til fase 2. De sekundære endepunkter udgjorde bedste respons (BOR), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DOR), tid til respons, progressionsfri overlevelse (PFS), 24-ugers progressionsfri overlevelseshastighed. Overlevelse (OS) var inkluderet som eksplorativt endepunkt.

PISCES [16]

PISCES er et dobbelt-blindt cross-over fase 3b-studie, hvor patientpræference for pazopanib evalueres over for patientpræference for sunitinib hos patienter med mRCC. 169 patienter blev vilkårligt randomiseret i en 1:1 ratio til enten en 10 ugers behandlingsperiode med pazopanib efterfulgt af en 10-ugers behandlingsperiode med sunitinib eller en 10 ugers behandlingsperiode med sunitinib efterfulgt af en 10-ugers behandlingsperiode med pazopanib. Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter (≥ 18 år) i performance status (PS) 0-2 med mRCC.

Studiets primære endepunkt var patientpræference, der vurderes vha. "The Patient Preference Questionnaire (PPQ), og de sekundære endepunkter omfattede evaluering af specifikke årsager til præference, livskvalitet (HRQoL), klinikerens præference, hyppighed og tid til dosisjustering samt sikkerhed.

COMPARZ [14,15]

COMPARZ er et open-label randomiseret kontrolleret fase 3-studie, hvor pazopanib sammenlignes med sunitinib hos patienter med mRCC. Der er i studiet anvendt dosering svarende til dansk standard. 1.110 patienter blev randomiseret i blokke af fire i en 1:1 ratio til behandling med pazopanib (n= 55) eller sunitinib (n=55). Data for respons blev evalueret af en uafhængig reviewkomité. Randomiseringen er stratificeret efter Karnofsky performance status (70 eller 80 versus 90 eller 100).

Inklusionskriterierne omfatter voksne patienter (≥ 18 år) med mRCC, som ikke har modtaget tidligere behandling, Karnofsky 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 overlevelseshastighed blev foretaget med data cut-off i september 2013 (24 måneder efter inklusion af patienter).

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population, og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Der er ikke anført baselinekarakteristika fra PISCES eller CheckMate 016, da disse studier udelukkende anvendes til at understøtte hovedkonklusionerne fra COMPARZ samt CheckMate 214. Baselinekarakteristika er i stedet angivet i bilag 1.

Table 2: CheckMate 214 baseline characteristics

Intermediær og dårlig prognosegruppe		
	Nivolumab/ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)
Median alder, år (range)	65 (26-85)	61 (21-85)
Mænd, n (%)	314 (74)	301 (71)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)	95 (22)	97 (23)
Tidligere nefrektomi, n (%)	341 (80)	319 (76)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	52 (12)	52 (12)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
Intermediær	334 (79)	333 (79)
Dårlig	91 (21)	89 (21)

Table 3: COMPARZ baseline characteristics

Total population		
	Pazopanib (n=557)	Sunitinib (n=553)
Median alder, år (range)	61 (18-88)	62 (23-86)
Mænd, n (%)	398 (71)	415 (75)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	141 (25)	130 (24)
90 eller 100	416 (75)	423 (76)
Knoglemetastaser, n (%)	110 (20)	88 (15)
Tidligere nefrektomi, n (%)	459 (82)	465 (84)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	46 (8)	42 (8)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	142 (25)	137 (25)
Intermediær	299 (54)	308 (56)
Dårlig	106 (19)	94 (17)
Ukendt	10 (2)	14 (3)

I både CheckMate 214 og COMPARZ-studierne vurderes patienterne at være sammenlignelige med hensyn til alder, performance status, knoglemetastaser og tidligere nefrektomi. De primære analyser i CheckMate 214-studiet er baseret på patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens resultaterne i COMPARZ-studiet er opgjort for patienter i alle tre prognosegrupper.

6. Resultater og vurdering

I det følgende præsenteres resultater for de effektmål, der er defineret som hhv. kritiske og vigtige jf. protokollen. Den kliniske merværdi af nivolumab i kombination med ipilimumab vurderes i forhold til sunitinib, som er komparator i registreringsstudiet CheckMate 214, og ikke pazopanib, idet der ikke er påvist forskel i effekt mellem de to komparatorer (jf. COMPARZ-studiet, PISCES-studiet samt RUIZ et al). Se også afsnit 4.

Data er baseret på det seneste datalock 06-AUG-2018 med et minimum follow-up på 30 måneder, dog er grad 3-4 bivirkninger, DOR og QoL baseret på det oprindelige datalock 07-AUG-2017. Det seneste datalock, der er markeret med gul, præsenteres d. 15.-17. februar 2019 ifm. ASCO GU, og skal derfor behandles konfidentielt indtil da.

Samlet overlevelse (kritisk)

Overlevelsesserterne (OS) beskriver, hvor mange patienter, der er i live efter henholdsvis 12, 18, 24 og 30 mdr. Den mediane overlevelse (mOS) er et udtryk for, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde.

Tabel 4: Overlevelsesserter

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle ved 12 mdr.	10% absolut forbedring sammenlignet ned komparator	8 procentpoint
Absolutte forskelle ved 18 mdr.	10% absolut forbedring sammenlignet ned komparator	14 procentpoint
Absolutte forskelle ved 24 mdr.	10% absolut forbedring sammenlignet ned komparator	14 procentpoint
Absolutte forskelle ved 30 mdr.	10% absolut forbedring sammenlignet ned komparator	██████████

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Overlevelsesseraten ved 12, 18, 24 og 30 måneder for nivolumab/ipilimumab er henholdsvis 80,1%, 74,3%, 66,5% og ████████ mens den for sunitinib er 72,1%, 59,9%, 52,9% og ████████. Dermed overstiges den forhåndsdefinerede mindste klinisk relevante forskel (10% absolut forbedring) for nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib.

Tabel 5: Vurdering af klinisk merværdi: Median OS

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle median OS	3 måneder		██████████
Relative forskelle median OS	Stor merværdi	< 0,85	██████████
	Vigtig merværdi	< 0,95	
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering

Den mediane overlevelse ved databaselock 06-AUG-2018 udgjorde

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

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

Livskvalitet (kritisk)

Tabel 8: Vurdering af livskvalitet

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater
		Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
FKSI-19 LSM* ved 25 uger	Ikke defineret	3,55

*FKSI-19= Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index 19

I CheckMate 214 opgøres data på Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index revised scale 19 (FKSI-19), som er et specifikt instrument for nyrekræft. Der er i protokollen ikke defineret en mindste klinisk relevante forskel med dette instrument. Forskellen mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib udgør 3,55. Til sammenligning udgør forskellen mellem pazopanib og sunitinib 1,41 i COMPARZ, hvilket ifølge RADS baggrundsnotat indikerer en relevant forskel i livskvalitet [7].

Alvorlige bivirkninger – grad 3-4 (vigtig)

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [20].

Tabel 9: Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger grad 3-4

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10% absolut forbedring sammenlignet med komparator		- 17% [-22.8 – (-11.2)]
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	RR: 0,73 [0,65; 0,82]
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger i CheckMate 214 var på 46% [41,5;49,5] for nivolumab/ipilimumab og 63% [58,5;66,7] for sunitinib. Den absolutte forskel på 17% indikerer en klinisk merværdi på baggrund af den definerede mindste kliniske forskel på 10%. Den relative forskel på RR: 0,73 [0,65; 0,82] indikerer en **vigtig merværdi** af nivolumab/ipilimumab vedrørende grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med sunitinib.

Nivolumab/ipilimumab har en anden virkningsmekanisme end tyrosinkinasehæmmerne pazopanib og sunitinib og derfor en anderledes bivirkningsprofil. I tabel 11 ses en sammenligning af de hyppigst registrerede grad 3-4 bivirkninger for hhv. nivolumab/ipilimumab, sunitinib og pazopanib.

Tabel 10: Hyppigste bivirkninger grad 3-4:

	Nivolumab/ipilimumab*	Sunitinib*	Pazopanib [‡]	
	(n=547)	(n=535)	(n=554)	
	Grad 3-4	Grad 3-4	Grad 3	Grad 4
Alle	250 (46%)	335 (63%)	327 (59%)	85 (15%)
Udmattethed	23 (4%)	49 (9%)	58 (10%)	1 (<1%)
Pruritus	3 (<1%)	0%	NA	NA
Diarre	21 (4%)	28 (5%)	49 (9%)	0 (0%)
Udslæt	8 (2%)	0%	4 (1%)	0 (0%)
Kvalme	8 (2%)	6 (1%)	12 (2%)	0 (0%)
Forøget lipase niveau	56 (10%)	35 (7%)	NA	NA
Hypothyroidisme	2 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)	0 (0%)
Nedsat appetit	7 (1%)	5 (<1%)	8 (1%)	0 (0%)
Astenia	8 (2%)	12 (2%)	12 (2%)	1 (<1%)
Opkast	4 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)	0 (0%)
Anæmi	2 (<1%)	24 (5%)	7 (1%)	5 (<1%)
Dysgeusi	0%	1 (<1%)	1 (<1%)	0 (0%)
Stomatitis	0%	14 (3%)	4 (1%)	0 (0%)
Dyspepsi	0%	0%	0 (0%)	0 (0%)
Mukosal inflammation	0%	14 (3%)	3 (1%)	0 (0%)
Hypertention	4 (<1%)	85 (16%)	81 (15%)	1 (<1%)
PPE Syndrom**	0%	49 (9%)	32 (6%)	0 (0%)
Trombocytopeni	0%	25 (5%)	17 (3%)	3 (<1%)

* CheckMate 214

[‡] COMPARZ

** Palmar/plantar erythrodysesthesia

Objektiv responsrate (vigtig)

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

Tabel 11: Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	10% absolut forbedring sammenlignet med komparator		12,5%* [REDACTED]
Relative forskelle	Stor merværdi	< 0,75	
	Vigtig merværdi	< 0,90	[REDACTED]
	Lille merværdi	< 1,00	
	Ingen merværdi	≥ 1,00	
	Negativ merværdi		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Uvægtet baseret på antal events

ORR i CheckMate 214 (ved databaselock 06-AUG-2018) er 41,9% for nivolumab/ipilimumab sammenlignet med 29,4% for sunitinib. Den absolutte forskel udgør dermed en 12,5% forbedring, som overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 10% absolut forbedring. Det relative estimat på 0,70 indikerer, at nivolumab/ipilimumab har en **vigtig merværdi**, idet den øvre konfidensgrænse for RR er <0,90. Der er ydermere en væsentlig forskel i typen af respons mellem behandlingerne. Ved første afrapportering (databaselock 07-AUG-2017) havde 9,4% af patienterne behandlet med nivolumab/ipilimumab et komplet respons mod 1% i sunitinib-armen. [REDACTED]

Responsvarighed (vigtig)

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

Tabel 12: Vurdering af klinisk merværdi: Responsvarighed

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater
			Nivolumab/ipilimumab vs. sunitinib
Absolutte forskelle	2 mdr		>2 mdr*
Relative forskelle	NA		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. NA = Not Available *Den mediane DOR for nivolumab/ipilimumab er ikke opnået ved databaselock 07-AUG-2017, men forskellen mellem nivolumab/ipilimumab og sunitinib overstiger 2 måneder.

DOR for nivolumab/ipilimumab blev ikke nået i CheckMate 214 (NR [21,8—NE]), mens DOR for sunitinib var 18,2 [14,8—NE]. Derfor kan den eksakte absolutte forskel ikke vurderes endnu. Hvis den lave ende af konfidensintervallet for nivolumab/ipilimumab sammenholdes med den mediane DOR for sunitinib, ses dog, at forskellen mellem DOR vil være minimum $21,8 - 18,2 = 3,6$ måneder, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 2 måneder.

Data for den relative forskel er ikke tilgængelige.

7. Samlet oversigt over den kliniske merværdi

Tabel 13: Oversigt over klinisk merværdi for de i protokollen identificerede effektmål

Effektmål		Vigtighed	Overstiger forhåndsdefineret forskel (ja/nej)	Klinisk merværdi sammenlignet med sunitinib
Samlet overlevelse				
Absolutte forskelle	Overlevelsesserater	Kritisk	ja	
Absolutte forskelle	Median OS	Kritisk	ja	
Relative forskelle	Median OS	Kritisk		Stor merværdi
Progressionsfri overlevelse				
Absolutte forskelle	Progressionsfri overlevelsesserater	Kritisk	ja	
Absolutte forskelle	Median PFS	Kritisk	ja	
Relative forskelle	Median PFS	Kritisk		Lille merværdi
Livskvalitet		Kritisk		Kan ikke vurderes
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)				
Absolutte forskelle	Grad 3-4 AE	Vigtig	ja	
Relative forskelle	Grad 3-4 AE	Vigtig		Vigtig merværdi
Objektiv responsrate				
Absolutte forskelle	Responserater	Vigtig	ja	
Relative forskelle	Responserater	Vigtig		Vigtig merværdi
Responsvarighed				
Absolutte forskelle	Responsvarighed	Vigtig	ja	
Relative forskelle	Responsvarighed	Vigtig		Kan ikke vurderes

Fagudvalget vurderer (jf. protokollen), at en forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Nivolumab/ipilimumab giver en stor merværdi for det kritiske effektmål OS og samtidig en vigtig merværdi vedrørende grad 3-4 bivirkninger i forhold til standardbehandling. [REDACTED]

[REDACTED] Den samlede merværdi af nivolumab/ipilimumab understøttes ligeledes af en vigtig merværdi i forhold til responsrater, [REDACTED]

Den absolutte forbedring af PFS ved behandling med nivolumab/ipilimumab sammenlignet med sunitinib overstiger de af protokollen forhåndsdefinerede kriterier, mens den relative forskel indikerer en lille merværdi. I forhold til QoL kan den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab ikke umiddelbart vurderes, da der ikke er angivet en relevant klinisk forskel i protokollen for den sygdomsspecifikke målemetode af livskvalitet FKSI 19, der indgår i CheckMate 214.

8. Andre overvejelser

Med en anbefaling som standardbehandling af nivolumab/ipilimumab forventes nye patienter i intermediær eller dårlige prognosegruppe at blive tilbudt 1. linje behandling med nivolumab/ipilimumab, mens pazopanib eller sunitinib forventes at blive 2. linje behandling efter nivolumab/ipilimumab.

Disse ændringer i behandlingspraksis bør indgå i den samlede vurdering af behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenser for indikationen. Til brug for Amgros' beregninger af budgetkonsekvenser kan der tages udgangspunkt i følgende behandlingsalgoritmer:

	Nuværende klinisk praksis	Fremtidig klinisk praksis ved anbefaling af nivolumab/ipilimumab til standardbehandling
1. linje behandling	80% pazopanib/20% sunitinib	Nivolumab/ipilimumab
2. linje behandling	75% nivolumab/25% cabozantinib	80% pazopanib/20% sunitinib

CheckMate 214 viser desuden, at valget af 1. linje behandling har effekt på senere behandlingslinjer. I studiets follow-up periode modtog 39% af patienterne i nivolumab/ipilimumab-armen systemisk behandling i 2. linje mod 54% i sunitinib-armen [2].

9. References

1. BMS, *OPDIVO SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. 2018.
2. Motzer, R.J., et al., *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma*. New England Journal of Medicine, 2018.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. *Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre* NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>
4. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
5. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.
6. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2016.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Donskov F et al. Poster 883B, ESMO 2017
9. Heng DYC et al. Lancet Oncol 2013; 14:141–48
10. Interview med onkolog Poul Geertsen, Herlev Hospital
11. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. Lancet Oncol. 2013; 14: 141-48.
12. BMS, *YERVOY SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*. 2018.
13. Hammers, H.J., et al., *Safety and efficacy of nivolumab in combination with ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(34): p. 3851-3858.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722–31.
15. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. N Engl J Med. 2014;370(18):1769–70.
16. Escudier, B., 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*. J Clin Oncol, 2014. **32**(14): p. 1412-8.
17. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur J Cancer. 2016; 65:102–8.
18. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende cabozantinib som mulig standardbehandling til nyrecellekarcinom Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/10027/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-cabozantinib-til-mrcc-vers-10-med-bilag.pdf>
19. Powles et al., Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. European Urology (73) 2018, 311-315
20. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE18
21.). NIH Publ 2010; Tilgængelig fra: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf

10. Bilag 1: Baselinekarakteristika

CheckMate 016 baselinekarakteristika

Total population		
	Nivolumab 3 mg/kg Ipilimumab 1 mg/kg (n=47)	Nivolumab 1 mg/kg Ipilimumab 3 mg/kg (n=47)
Median alder, år (range)	54,0 (26,0-68,0)	56,0 (20,0-76,0)
Mænd, n (%)	43 (91,5)	36 (76,6)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	46 (97,9)	46 (97,9)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	15 (31,9)	12 (25,5)
MSKCC prognosegruppe, n (%)		
God	21 (44,7)	21 (44,7)
Intermediær	23 (48,9)	23 (48,9)
Dårlig	3 (6,4)	3 (6,4)
Ukendt		

PISCES baselinekarakteristika

Total population		
	Sunitinib- Pazopanib (n=82)	Pazopanib- Sunitinib (n=86)
Median alder, år	62,0	64,0
Mænd, n (%)	52 (63)	61 (71)
Karnofsky Performance Status, n (%)		
70 eller 80	NA	NA
90 eller 100	NA	NA
Knoglemetastaser, n (%)		
Tidligere nefrektomi, n (%)	70 (85)	79 (92)
Tidligere strålebehandlet, n (%)	3 (4)	11 (13)
IMDC prognosegruppe, n (%)		
God	NA	NA
Intermediær	NA	NA
Dårlig	NA	NA
Ukendt	NA	NA

11. Bilag 2: GRADE-evaluering af evidenskvaiteten til vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab

Question: nivolumab/ipilimumab compared to sunitinib for mRCC

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	nivolumab /ipilimumab	sunitinib	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Overall Survival												
1	Randomized trial						425	422				
Progression free survival												
1	Randomized trial						425	422				
Quality of life – FKSI-19												
1	Randomized trial						425	422		3,55		
SAEs (Grade 3-4)												
1	Randomized trial						547	535	RR: 0,73 [0,65; 0,82]	-17 %-point [-22.8 – (-11.2)]		
Objective response rate												
1	Randomized trial						425	422		12,5 %-point		
Duration of response												
1	Randomized trial						425	422		NA*		

* Though the results demonstrate a gain of > 3 months as discussed in section 6.

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab/ipilimumab til behandling af nyrecellekarcinom

Handelsnavn	Opdivo og Yervoy
Generisk navn	Kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab
Firma	Bristol-Myers Squibb
ATC-kode	L01XC17 + L01XC11
Virkningsmekanisme	Anti PD-1 (nivolumab) og CTLA-4 inhibitor (ipilimumab)
Administration/dosis	De første 4 doser er kombination af nivolumab 3 mg/kg IV i og ipilimumab 1 mg/kg IV hver tredje uge. Herefter monoterapi med nivolumab 3 mg/kg hver anden uge så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toxicitet.
Forventet EMA Indikation	1. linjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom i intermediær eller dårlig prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	12. april 2018 12. april 2018 17661 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	5
2.2	Nivolumab + ipilimumab	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Hvad er den kliniske merværdi ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?	6
3.2	Valg af effektmål.....	7
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål	9
	Mindre vigtige effektmål	10
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser	12
7	Referencer	13
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	14

Forkortelser

ARR:	Absolut risiko reduktion
CI:	Konfidensinterval
CTLA-4:	Cytotoksisk T-lymfocyt-antigen-4
DOR:	Responsvarighed
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC-QLQ C-30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ- 5D:	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard Ratio
HRQoL:	<i>Health related quality of life</i>
IMDC:	<i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> (redskab til prognosegruppeallokering)
mRCC:	Lokalavanceret inoperabelt eller metastatisk nyrekræft
mTOR:	Proliferative signalhæmmere
NCCN-FKSI-19:	<i>National comprehensive cancer network/Functional assessment of Cancer therapy (FACT)-Kidney Symptom Index</i>
OR:	Odds Ratio
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>overall survival</i>)
PD-1:	Programmeret celledød-1
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RADS:	Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin
RR:	Relativ Risiko
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>serious adverse event</i>)
SAR:	Alvorlig bivirkning (<i>serious adverse reaction</i>)
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
TKI:	Tyrosin kinase hæmmere
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktor receptor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af ipilimumab og nivolumab med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af de populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab den 28. januar 2018.

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

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

2 Baggrund

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

RCC opstår fra nyreepitelet, og tumorvævet har et højt indhold af blodkar. Den høje forekomst af blodkar i tumorvævet skyldes en øget produktion af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) [2]. RCC opdeles i forskellige histologiske subtyper. De fire mest almindelige subtyper er: clearcelle, papillært, kromofob- og samlerørsrenalcellekarcinomer. Af disse er clearcellekarcinom den mest almindelige og udgør ca. 70-85 % af tilfældene af RCC [3].

Prævalens og incidens

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

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

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

2.1 Nuværende behandling

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

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

Risikofaktorerne for prognosestratificering er som følger:

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Nivolumab + ipilimumab

Nivolumab er en immuncheckpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af nivolumab blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, som kræftcellerne ellers inducerer ved produktion af proteinet PD-L1, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [7].

Ipilimumab er en cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4) immuncheckpoint-hæmmer. Ipilimumab binder til og blokerer aktiviteten af CTLA-4, der er et protein, som styrer immunsystemets T-celle aktivitet. Ved denne blokering aktiverer ipilimumab derfor T-cellerne, og får antallet af dem til at stige, hvorefter de trænger ind i tumorerne og slår tumorcellerne ihjel [8].

Kombinationen af nivolumab og ipilimumab resulterer i et forbedret antitumorrespons.

Nivolumab og ipilimumab er begge beregnet til intravenøs anvendelse og skal administreres som intravenøs infusion over henholdsvis 60 og 90 minutter. Når nivolumab administreres i kombination med ipilimumab, skal nivolumab administreres først og efterfølges af ipilimumab den samme dag.

I behandlingens første fase er den anbefalede dosis af nivolumab 3 mg/kg hver 3. uge¹. De første fire doser af nivolumab gives i kombination med 1 mg/kg ipilimumab. Dette efterfølges af fase 2, hvor 3 mg/kg nivolumab administreres hver 2. uge. Den første dosis af nivolumab som monoterapi skal administreres tre uger efter den sidste dosis af nivolumab og ipilimumab i kombination.

Behandlingen med nivolumab, enten som monoterapi eller i kombination med ipilimumab, bør fortsættes, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen. Dosisstigning eller -reduktion frarådes. På baggrund af individuel sikkerhed og tolerance kan udsættelse af dosis eller seponering være nødvendig. Retningslinjer for permanent seponering eller udsættelse af doser kan findes i produktresumeeet for henholdsvis nivolumab og ipilimumab [7,8].

Kombinationsterapi med nivolumab og ipilimumab forventes at få EMA-indikation til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i intermediaær eller dårlig prognosegruppe. Nivolumab er som monoterapi indiceret til behandling af mRCC hos voksne efter tidligere behandling (2. linjebehandling) [7,8].

3 Kliniske spørgsmål

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

3.1 *Hvad er den kliniske merværdi ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab af patienter med mRCC?*

Population

Data ønskes, i henhold til EMA indikationen, opgjort samlet for:

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

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

¹ En gennemsnitspatient estimeres at veje 75,6 kg [Statens Institut for Folkesundhed, 2005].

Intervention

Nivolumab + ipilimumab (som beskrevet i afsnit 2.2)

Komparator

Pazopanib (som beskrevet i afsnit 2.1)

Sunitinib

Effektmål (Se tabel 1)

3.2 Valg af effektmål

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

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

Der er stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper udtrykt ved en variation på 6-34 måneder [9], derfor ønsker fagudvalget i henhold til indikationen at orientere sig i data opgjort for patienter i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe. Vurderingen af klinisk merværdi baseres på den samlede population.

Effektmål	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Samlet Overlevelse (OS)	Kritisk	Overlevelse	Median OS i måneder	3 måneder
			OS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i måneder	3 måneder
			PFS-rate	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Livskvalitet (fx EORTC-QLQ-30)	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring over tid i fx EORTC-QLQ-30	10 point eller 10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator

Alvorlige bivirkninger (SAE eller bivirkninger af grad 3-4)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Objektiv responsrate (ORR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter der opnår ORR (%)	10 % absolut forbedring sammenlignet med komparator
Responsvarighed (Duration of response, DOR)	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median DOR i måneder	2 måneder

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

Tidshorisont

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

Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. For OS anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. Disse to mål vil supplere hinanden. Median OS giver svar på, hvor lang tid der går, inden halvdelen af populationen er døde. OS-raten giver et estimat af hvor mange, som er i live ved 12 måneder og 24 måneder. Fagudvalget har derfor vurderet overlevelse som et kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut 10 % forbedring i OS-rate og 3 måneders forbedring i median OS sammenlignet med komparator er klinisk relevant for den samlede population.

Progressionsfri overlevelse

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

Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCCpatienter måles med flere forskellige instrumenter. I dette tilfælde vil vurdering af livskvalitet blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [10], EQ- 5D (EuroQol- 5 Dimension) [11], NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet. EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionskalaer, tre symptomskalaer og en "global" livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [12], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point.

EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne. Fagudvalget finder det vigtigt, at resultater for livskvalitet og de øvrige effektmål trækker i samme retning, således at den samlede effekt af behandlingen ikke påvirker patientens livskvalitet negativt. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på en 100-pointskala er en ændring på 10 point eller en absolut forbedring på 10 % sammenlignet med komparator.

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

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad III-IV er et udtryk for alvorlig men ikke fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [13]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut reduktion i alvorlige bivirkninger på 10 % sammenlignet med komparator. Der ønskes også en udspecificering af alle SAE og frekvens heraf i hhv. komparator og interventionsgruppe. Data for SAEs vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for sidstnævnte.

Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [14]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med komparator på 10 % ARR er klinisk relevant. ORR underinddeles i følgende kategorier:

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

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

Responsvarighed

Responsvarighed (DOR) er defineret som tiden fra opnåelse af respons til progression [14]. Fagudvalget vurderer, at DOR er et vigtigt effektmål. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 måneder.

Mindre vigtige effektmål

Behandlingsstop pga. bivirkninger

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

Ikke-alvorlige bivirkninger (Grad I-II)

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

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

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

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

Søgetermer

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

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

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

<p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • pazopanib, Votrient • sunitinib, Sutent <p><i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og evt. MeSH/supplementary concepts kombineres med OR. AND kan bruges hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved co-formuleringer.</i></p>		
---	--	--

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

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

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

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

5 Databehandling/analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6 Andre overvejelser

Fagudvalget er opmærksom på, at nivolumab i monoterapi i henhold til RADS [5] anbefales som første valg i 2. linjebehandling af mRCC. I fald nærværende kombinationsbehandling med immunterapi indføres som mulig standardbehandling, opstår spørgsmålet om, hvad man gør, såfremt patienten progredierer efter immunterapi. Fagudvalget vil, såfremt det er muligt forholde sig til, hvorvidt dette vil påvirke den aktuelle behandlingsskade.

7 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre
NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancre.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2016.
5. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
6. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 141-48.
7. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, nivolumab (opdivo). 2015. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, Ipilimumab (yervoy). 2017. Tilgængelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer.* 2014; 50:553–62.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst [internet].* 1993;85:365–76.
11. 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.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44.
13. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45:228–47.

8 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende Nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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