

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

Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

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

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

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

Om Medicinrådet:

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

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

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

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

Forkortelser

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

Indhold

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

1 Formål

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

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

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

2 Baggrund

Nyrecellekarcinom

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

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

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

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

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

Nuværende behandling af metastatisk nyrekræft

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

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

Risikofaktorerne for prognosestratificering er som følger:

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

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

3 Metode

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

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

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

4 Litteratursøgning

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

Tabel 1: Inkluderede studier

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

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

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

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

5 Databehandling

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

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

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

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

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

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

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

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

6.1.1 Gennemgang af studier

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

Karakteristika

Metaanalyse af cabozantinib versus "standardbehandling"

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

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

CABOSUN

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

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

COMPARZ

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

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

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

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

VEG105192

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

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population, og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Der er ikke anført baselinekarakteristika fra VEG105192, da dette studie udelukkende anvendes til at konstruere et estimat for effekten af pazopanib i ansøgers metaanalyse. Baselinekarakteristika er i stedet angivet i bilag 2.

Tabel 2: CABOSUN baselinekarakteristika

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

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

Tabel 3: COMPARZ baselinekarakteristika

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

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

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

6.1.2 Resultater og vurdering

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

Samlet overlevelse (kritisk)

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

Tabel 4. Overlevelsesserater

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

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

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

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Median OS

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

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

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

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

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

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

Progressionsfri overlevelse (kritisk)

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

Tabel 6. Progressionsfri overlevelsesrater

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

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

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

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

Tabel 7. Vurdering af klinisk merværdi: Mediane progressionsfri overlevelse

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

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

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

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

Livskvalitet (kritisk)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 9: Hyppigste ikkehæmatologiske bivirkninger af grad 3 og 4

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

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

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Objektiv responsrate

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

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

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

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

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

Responsvarighed (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

6.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 12. Klinisk merværdi for alle effektmål

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

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

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

7 Andre overvejelser

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

8 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

9 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

10 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

11 Referencer

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

12 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

13 Bilag 2: Baseline karakteristika for VEG105192

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

VEG105192

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

14 Bilag 3: Estimerer for effekt af cabozantinib versus pazopanib

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

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

15 Bilag 4: GRADE-evidensprofiler

15.1 Cochrane Risk of Bias

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

CABOSUN [8,9]:

☐ Risk of bias table

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

COMPARZ [10]:

☐ Risk of bias table

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

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

Question: Cabozantinib compared to sunitinib for mRCC

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

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

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

Explanations

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

Question: Pazopanib compared to sunitinib for mRCC

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

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

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

Explanations

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

Question: Cabozantinib compared to pazopanib for mRCC

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

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

Explanations

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