

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende avelumab i
kombination med axitinib
som mulig standard-
behandling til
metastaserende
nyrecellekarcinom

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler 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 lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69814
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. 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, 22. januar 2020

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 værdi	4
6	Høring.....	5
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	Bavencio og Inlyta
Generisk navn	Avelumab og axitinib
Firma	Merck & Pfizer
ATC-kode	L01XC31 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Avelumab er en immunchekpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3).
Administration/dosis	Avelumab 10 mg/kg som i.v. infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt p.o.
EMA-indikation	Avelumab plus axitinib is indicated for the first-line combination treatment of adult patients with aRCC.

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe.

Medicinrådet **anbefaler ikke** avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Medicinrådet finder ikke, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af avelumab/axitinib og omkostningerne ved behandling sammenlignet med nivolumab/ipilimumab eller sunitinib, som pt. er dansk standardbehandling.

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

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

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) 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 nyrene – 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, intermediaær og dårlig. Det estimeres at ca. 150 patienter årligt i intermediaær/dårlig prognosegruppe og ca. 50 patienter i dårlig prognosegruppe vil være kandidater til behandling med avelumab/axitinib.

Avelumab/axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med mRCC i god, intermediaær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom”, bilag 4.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning vedrørende avelumab/axitinib som førstelinjebehandling til mRCC den 1. november 2019 (bilag 5). Vurdering af klinisk merværdi blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 11. december 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af avelumab/axitinib på 11 uger og 5 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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

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

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

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

6 Høring

Ansøger har den 18. december 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at revurdere Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

I Amgros' sundhedsøkonomiske analyse estimeres meromkostninger og budgetkonsekvenser forbundet med behandling med avelumab/axitinib til patienter med metastaserende nyrecellekarcinom. For patienter i IMDC-god prognosegruppe er meromkostninger og budgetkonsekvenser estimeret sammenlignet med sunitinib, og for patienter i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe sammenlignet med nivolumab/ipilimumab.

Analysen viser, at behandling med avelumab/axitinib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med både nivolumab/ipilimumab og sunitinib. Amgros har lavet en følsomhedsanalyse, hvor der tages højde for omkostninger ved efterfølgende behandlingslinjer. Dette resulterer fortsat i høje meromkostninger.

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

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) Tina Klitmøller Agander (projektdeltager) Pernille Kofoed Arrevad (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom.

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus. Vurderingen er baseret på en kombination af lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris), Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi og eventuel inddragelse af andre overvejelser.

Dato for Medicinrådsbeslutning	22-01-2020
Firma	Merck og Pfizer
Lægemiddel	Avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta)
Indikation	Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab giver:

- **Merværdi kan ikke kategoriseres**, med meget lav evidens kvalitet

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab. Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros, at lægemidlets behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi.

Medicinerådet har vurderet, at avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus sammenlignet med sunitinib giver:

- **Merværdi af ukendt størrelse**, med moderat evidenskvalitet

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med sunitinib. Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros, at lægemidlets behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi.

Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i intermedier og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus
- Amgros vurderer, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus

Amgros' følsomhedsanalyser belyser usikkerheden ved dosisreducering og inkludering af efterfølgende behandlingslinjer. Resultatet viser, at inklusion af efterfølgende behandling fortsat resulterer i meget høje meromkostninger, mens resultatet er følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

Andre overvejelser

Amgros har indgået en aftale med ansøger om køb af avelumab (Bavencio) til en aftale pris, der er lavere end AIP. Aftalen er gældende indtil 31.12.2020 eller når der kommer en ny aftale baseret på udbuddet efter publicering af den nye behandlingsvejledning.

Medicinerådet er i gang med udarbejdelsen af en behandlingsvejledning til nyrekræft, hvor lægemidlerne vil blive indplaceret i forhold til hinanden, baseret på den dokumentation som foreligger i dag, hvis de bliver anbefalet som mulig standardbehandling. Hvis der ikke allerede foreligger en aftalepris på lægemidlerne, vil der efter udarbejdelsen af behandlingsvejledningen, blive publiceret et udbud. Lægemidlerne vil herefter blive placeret i lægemiddelrekommandationen afhængigt af omkostningerne forbundet med behandlingerne. Det er Amgros' vurdering, at konkurrencen på området kan øges ved at flere lægemidler kan indgå i behandlingsvejledningen, hvorfor en anbefaling bør overvejes.

Sundhedsøkonomisk vurdering

Tabel 1: Overblik over Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Evidens for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
P1: Voksne patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Nivolumab i kombination med ipilimumab	Merværdi kan ikke kategoriseres	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt
P2: Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Sunitinib	Merværdi af ukendt størrelse	Moderat evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Vurderingen er baseret på, at Medicinrådet har valgt nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib som komparator for patientpopulationerne, og vurderingen af meromkostninger og klinisk værdi beror på denne.

Resumé af resultaterne fra Amgros' afrapportering

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

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>.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) og meget høje meromkostninger sammenlignet med sunitinib til patienter i god prognosegruppe (P2).

I Tabel 2 og Tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab og sammenlignet med sunitinib.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab på ca. [REDACTED] DKK til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) og sammenlignet med sunitinib på ca. [REDACTED] DKK til patienter i god prognosegruppe (P2).

Tabel 2: Resultat af Amgros' hovedanalyse for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab til P1, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	169.432	133.546	35.885
Bivirkningsomkostninger	2.292	728	1.564
Patientomkostninger	62.036	37.100	24.937
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 3: Resultat af Amgros' hovedanalyse for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med sunitinib til P2, DKK, SAIP.

Omkostningselement	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	179.264	87.998	91.266
Bivirkningsomkostninger	2.292	6.329	-4.037
Patientomkostninger	71.997	25.397	46.601
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab

ca. 630.000 DKK til patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og sammenlignet med sunitinib ca. 1,1 mio. DKK til patienter i god prognosegruppe (P2). Til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) er lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 1,2 mio. DKK og for nivolumab i kombination med ipilimumab 440.000 DKK i AIP. Til patienter i god prognosegruppe (P2) er lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 1,3 mio. DKK og for sunitinib 320.000 DKK i AIP.

Følsomhedsanalyser af relevans

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved dosisreducering og inkludering af efterfølgende behandlingslinjer. Resultatet viser, at inklusion af efterfølgende behandling har minimal betydning for det samlede resultat, og resulterer derfor fortsat i meget høje meromkostninger. Resultatet er derimod mere følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

Resultat af Amgros' følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse, DKK.

Parameter	Inkrementelle omkostninger Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger Sunitinib
Resultatet af hovedanalysen	██████████	██████████
Eksklusion af dosisreducering	██████████	██████████
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer	██████████	██████████

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som mulig standardbehandling til patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1), vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK i år 5 og ca. ██████████ DKK i år 5 til patienter i god prognosegruppe (P2). Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på ca. 56 mio. DKK i år 5 til patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 53 mio. DKK i år 5 til patienter i god prognosegruppe (P2).

AVELUMAB (BAVENCIO) I KOMBINATION MED AXITINIB (INLYTA)

1. LINJEBEHANDLING AF METASTASERENDE RENAL- CELLEKARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus. Omkring 300 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Merck og Pfizer.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2) som kombinationsbehandling til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 630.000 DKK per patient sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1,1 mio. DKK sammenlignet med sunitinib.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2). Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 56 mio. DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 53 mio. DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2).

Konklusion

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med både behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta).

Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres de inkrementelle omkostninger, men resultater dog fortsat i meget høje meromkostninger. Resultatet er derimod mere følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Overlevelse
PD-1	Programmeret celledød-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
ToT	Time-on-treatment
VEGF	Vaskulær endotelial vækstfaktor

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)	7
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	17

3 Resultater	19
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	21

4 Budgetkonsekvenser	22
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	22
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	24
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	25

5 Diskussion	26
---------------------	-----------

6 Referencer	27
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck og Pfizer
Handelsnavn:	Bavencio og Inlyta
Generisk navn:	Avelumab og axitinib
Indikation:	Kombinationsbehandling til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.
ATC-kode:	L01XC31 og L01XE17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2019
Endelig rapport færdig:	08-01-2020
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	68 dage
Arbejdsgruppe:	Camilla Nybo Holmberg Emma Munk

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus. Merck og Pfizer er markedsføringstilladelsesindehaver af avelumab (Bavencio) og har den 01.11.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og med sunitinib (P2).

1.2 Patientpopulation

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 (1).

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

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

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

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

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

1.3 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

Patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe behandles i Danmark med targeterede lægemidler eller immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive (1. linjebehandling) og tidligere behandlede patienter, mens patientens placering i prognosegruppe har betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige for behandling. En ny behandlingsvejledning vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft er under udarbejdelse. Indtil den nye behandlingsvejledning foreligger, har Medicinrådet den 13. marts 2019 anbefalet kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens sunitinib, pazopanib og tivozanib den 20. februar 2019 er vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper.

1.4 Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)

Indikation

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret som kombinationsbehandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

Virkningsmekanisme

Avelumab (Bavencio) er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af avelumab (Bavencio) blokeres derfor den negative regulator af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes (9).

Axitinib (Inlyta) er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumorvævet og hæmmer dermed tumorvækst. Axitinib (Inlyta) virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumorvækst (10).

Dosering

Avelumab (Bavencio) administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg legemsvægt hver 2. uge), mens axitinib (Inlyta) administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlige effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen (9).

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib som komparator for hhv. P1 og P2, se Tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Voksne patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Nivolumab i kombination med ipilimumab
P2: Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende renalcellekarcinom (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.	Sunitinib

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) som kombinationsbehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediaer eller -dårlig prognosegruppe?
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

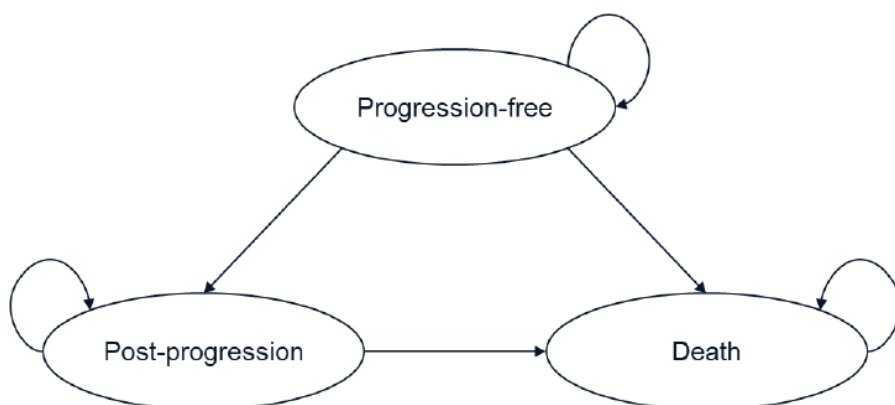
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der sammenligner avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport, behandlingsrelaterede bivirkninger samt terminal pleje. Derudover har ansøger også inkluderet omkostninger forbundet med potentielle efterfølgende 2. linjebehandlinger.

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af mRCC. Modellen er en partitioned survival model bestående af tre sundhedsstadier; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død, se Figur 1. Alle patienter starter i PFS, hvor patienterne allokeres til 1. linjebehandling med enten avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) eller sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).



Figur 1: Beskrivelse af modelstrukturen i omkostningsanalysen.

Ansøger benytter Kaplan-Meier (KM)-kurver for time-on-treatment (ToT), progressionsfri overlevelse (PFS) og overlevelse (OS) til at estimere den gennemsnitlige tid patienterne er i stadierne; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død.

Ansøger har antaget en behandlingstid på maks. 24 måneder for avelumab (Bavencio) og nivolumab, og har dermed lagt et behandlingsstop ind med begrundelse for, at dette anvendes i dansk klinisk praksis. Behandlingslængden for ipilimumab er 12 uger, hvorimod behandling med axitinib (Inlyta) og sunitinib er indtil progression.

For patienter i god prognosegruppe (P2) benytter ansøger KM-data fra det kliniske studie, JAVELIN Renal 101 (9), der er et direkte head-to-head studie mellem avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og sunitinib. Ansøger har ekstrapoleret overlevelseskurverne til 40 år. Den anvendte data fra JAVELIN Renal 101-studiet estimeres for intention-to-treat (ITT) populationen, hvilket varierer fra populationen for P2 præciseret i Medicinrådet protokol (11). Dette skyldes, at ITT-population udgøres af patienter i både god, intermedier og dårlig prognosegruppe. Ansøger argumenterer for, at ITT-populationen er et rimeligt retvisende estimat, da denne inkluderer den relevante subgruppe.

For patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) foreligger ingen direkte sammenligning mellem avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab, hvorfor ansø-

ger laver en indirekte sammenligning med KM-data fra både JAVELIN Renal 101-studiet og Checkmate 214-studiet (9,12), som sammenligner nivolumab i kombination med ipilimumab med sunitinib. Også her har ansøger ekstrapoleret overlevelseskurverne til 40 år.

Ved sygdomsprogression har ansøger inkluderet omkostninger til efterfølgende behandling, hvor behandlingslængden for 2. linjebehandling er baseret på gennemsnit fra forskellige studierapporter og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE.

Amgros' vurdering

Amgros har bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar finder Amgros ikke anledning til at ændre på ansøgers antagelse om en behandlingslængde på maks. 24 måneder for avelumab (Bavencio) og nivolumab.

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

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 40 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4%.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og tidshorizont er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres. Dog ændrer Amgros diskonteringsraten i Amgros' hovedanalyse, så omkostninger efter år 35 er diskonteret med en rate på 3% jf. Amgros' Metodevejledning.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer.

Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) administreres som 10 mg/kg legemsvægt avelumab (Bavencio) hver 2. uge sammen med 5 mg axitinib (Inlyta) to gange dagligt. Sunitinib administreres oralt i 50 mg dagligt i 4 uger, hvorefter der holdes behandlingspause i 2 uger. Nivolumab i kombination med ipilimumab administreres i en indledende 12 ugers periode med 3 mg/kg legemsvægt nivolumab sammen med 1 mg/kg legemsvægt ipilimumab hver 3. uge. Efter uge 12 administreres nivolumab i monoterapi i 240 mg hver 2. uge. Både avelumab (Bavencio) og nivolumab doseres efter vægt, hvilket ansøger har antaget at være 81,6 kg for P1 og 83,1 kg for P2 baseret på studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet (9).

Ansøger har inkluderet justering i dosisintensitet for alle lægemidlerne. Således reduceres dosis for avelumab (Bavencio) med 13,2%, axitinib (Inlyta) med 15,8%, sunitinib med 18,9%, nivolumab med 3,7% og ipilimumab med 4,9%. Ansøger har estimeret dosisreduktionen af avelumab (Bavencio), axitinib (Inlyta) og sunitinib fra studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet (9), mens estimaterne nivolumab og ipilimumab er fra en tidligere Amgros-afrapportering.

Alle anvendte lægemiddelpriiser er i SAIP, se Tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Avelumab (Bavencio)	200 mg	1 stk.	████████	Amgros
Axitinib (Inlyta)	7 mg	56 stk.	████████	Amgros
Sunitinib	50 mg	28 stk.	████████	Amgros
Nivolumab	100 mg/10 ml	1 stk.	████████	Amgros
Ipilimumab	5 mg/ml	40 ml	████████	Amgros

Amgros' vurdering

Ansøger har estimeret dosisreduktion for nivolumab og ipilimumab på baggrund af en tidligere Amgros afrapportering. Tidligere afrapporteringer kan ikke benyttes som referencer, da de er Amgros' udlægning af en konkret sag. I mangel på bedre estimater benytter Amgros ansøgers estimat for dosisreduktion i Amgros' hovedanalyse, og laver samtidig en følsomhedsanalyse, der ikke inkluderer dosisreduktion.

Ansøgers tilgang accepteres.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til administration, kontrol og monitorering. Da sunitinib administreres oralt, har ansøger antaget, at kun første administration sker på hospitalet, hvorefter resterende doseringer ikke er forbundet med yderligere administrationsomkostninger. For avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab, som gives intravenøst, antager ansøger, at behandlingen administreres på hospitalet. For avelumab (Bavencio) og nivolumab antages en administrationstid på 60 minutter, mens et ekstra lægebesøg er tilføjet behandlingen med nivolumab i kombination med ipilimumab, da begge lægemidler gives intravenøst. Axitinib (Inlyta), som gives i kombination med avelumab (Bavencio), antages at være medregnet i omkostningen for administrationen af avelumab (Bavencio).

Omkostningerne er opgjort i form af 2017 DRG/DAGS-takser, som er fremskrevet til 2019. De anvendte takster ses i Tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger til lægemiddeladministration per dosering, DKK.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	1.918,75	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster
Nivolumab + ipilimumab	2.600,62	2 x BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster
Sunitinib	1.918,75 (første administration)	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og DG30L "Cancer"	2017 DRG/DAGS-takster

Ansøger inkluderer udover omkostninger til administration også omkostninger til kontrol og monitorering. Omkostninger dertil afhænger af modellens sygdomsstadier; progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død. Ansøger har gennem samtale med en kliniker estimeret ressourceforbruget for hhv. stadierne progressionsfri sygdom og progredieret sygdom. Ansøger antager, at omkostninger til patienter i sygdomsstadiet progressionsfri sygdom inkluderer lægebesøg, sygeplejersketid, scanninger og blodprøver, mens patienter i sygdomsstadiet progredieret sygdom ikke er forbundet med omkostninger, da de ikke længere vil blive monitoreret.

Ressourceforbruget og enhedsomkostninger til kontrol og monitorering kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Omkostninger til kontrol og monitorering per uge, DKK.

	Progressionsfri sygdom	Progredieret sygdom	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Lægebesøg (30 min)	0,12	0	651,65	Kommunernes og Regionernes Løndata-kontor
Sygeplejerske (30 min)	0,12	0	276,31	Kommunernes og Regionernes Løndata-kontor
CT-scanning	0,08	0	1.091,79	2017 DAGS: PG14G "CT-scanning ukompliceret, el. osteodensitometri"
Blodprøve	0,25	0	398,00	Rigshospitalets priskatalog fra klinisk biokemisk afdeling
Elektrokardiogram	0,06	0	1.153,69	2017 DAGS: PG04G "Kardiologisk undersøgelse, almindelig"
Isotopkardiografi	0,03	0	1.392,14	2017 DAGS: PG04F "Kardiologisk undersøgelse, udvidet"
Totale omkostning per uge	418,45	0		

Ansøger har derudover også inkluderet omkostninger til terminal pleje, som i modellen gives som et engangsomkostning, når patienter dør. Ansøger har ikke kunne finde data fra Danmark på terminal pleje, hvorfor data baseres på den gennemsnitlige omkostning for terminal pleje for forskellige typer af kræft i England (13). Omkostningerne til terminal pleje er 68.409,11 kr.

Amgros' vurdering

Ansøger har antaget en ekstra administrationsomkostning til nivolumab i kombination med ipilimumab på trods af at infusionstiden er ens mellem avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab. Amgros mener ikke, at det er plausibelt og er derved med til at overestimere omkostningerne forbundet med administration af nivolumab og ipilimumab. Amgros vælger derfor at benytte samme omkostning for både avelumab (Bavencio) og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Amgros mener, at omkostninger til terminal pleje er estimeret højt. Samtidig vurderer Amgros, at estimatet er meget usikkert, da det baseres på et engelsk studie, der behandler anderledes end i dansk klinisk praksis. Amgros vurderer dog, at der er terminale omkostninger forbundet med sygdommen, og vælger at acceptere ansøgers estimering i mangel på bedre, samt med det for øje, at antagelsen har lille betydning for analysens resultat.

Ansøgers tilgang accepteres. Amgros vælger dog at ændre omkostninger til avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab i Amgros' hovedanalyse, så disse er ens.

Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har inkluderet bivirkninger af grad 3 eller mere. Bivirkningsfrekvenserne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (In-

lyta) og sunitinib er opgjort fra JAVELIN Renal 101-studiet, mens bivirkningsfrekvenserne for nivolumab i kombination med ipilimumab er opgjort fra Checkmate 214-studiet. Hvis et af de valgte studier ikke inkluderer en bivirkningsfrekvens, har ansøger valgt at antage at denne er lig 0.

Bivirkningsfrekvenserne kan ses i Tabel 5.

Tabel 5: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta) og komparator.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) [%]	Sunitinib [%]	Nivolumab + ipilimumab [%]
Diarré	5,07	2,51	3,84
Hypertension	24,42	15,26	0,73
Hånd-fod-syndrom	5,76	4,33	0,00
Trombocytopeni	0,23	5,47	0,00
Anæmi	0,23	5,01	0,37
Nedsat antal blodplader	0,00	5,01	0,00
Neutropeni	0,23	7,74	0,00
Nedsat antal hvide blodlegemer	0,00	5,69	0,00
Træthed	3,00	3,64	4,20
Hypofosfatæmi	0,00	0,00	0,00
Øget lipase	0,00	0,00	10,24
Stomatitis	1,84	0,91	0,00
Nedsat appetit	1,61	0,91	1,28

Enhedsomkostninger brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på 2017 DRG/DAGS-takster. Alle 2017 DRG/DAGS-takser er fremskrevet til 2019, se Tabel 6.

Tabel 6: Omkostninger forbundet med bivirkningshåndtering.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Diarré	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hypertension	6.556,34	Gennemsnit af BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og 0567: DI159: "Sekundær hypertension UNS"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hånd-fod-syndrom	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Trombocytopeni	22.113,87	Gennemsnit af 1607: DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og 1610: DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"	2017 DRG/ DAGS-takster
Anæmi	35.425,42	Gennemsnit af 1607: DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og 1610: DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat antal blodplader	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Neutropeni	22.113,87	Gennemsnit af BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år" og 1608: DT888N: "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat antal hvide blodlegemer	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Træthed	9.754,09	2304: DR539A "Udmattelse"	2017 DRG/ DAGS-takster
Hypofosfatæmi	16.971,49	Gennemsnit af DG30G: "Endokrinologi" og 1012: DE833A: "Hypofosfatæmi"	2017 DRG/ DAGS-takster
Øget lipase	681,86	BG50A: "Ambulant besøg, pat. mindst 7 år"	2017 DRG/ DAGS-takster
Stomatitis	2.328,68	0336: DK121B: "Stomatitis UNS"	2017 DRG/ DAGS-takster
Nedsat appetit	1.380,98	BG50C: "Ambulant besøg, med journaloptagelse"	2017 DRG/ DAGS-takster

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Ansøger antager en 14 kilometer rejsedistance, hvilket giver en enhedsomkostning for hver kontakt på 100 kr. (jf. Amgros' Værdisætning af enhedsomkostninger) og en enhedsomkostning for patienttid på 162 kr. per time. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger forbundet med den tid en gennemsnitlig patient benytter til administration af lægemidler, kontrol og monitorering. Patienttid for administration af lægemidler er baseret på lægemidlernes produktresuméer. For nivolumab i kombination med ipilimumab antages en patienttid på 60 minutter for de første fire administrationer, mens patienttiden på de resterende administrationer antages at være 30 minutter, grundet nivolumab og ipilimumab kun gives som kombination de første fire doseringer. Patienttid til kontrol og monitorering er afhængig af modellens sygdomsstadier; progressionsfri sygdom og progredieret sygdom.

Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for administration af lægemidler kan ses i Tabel 7.

Tabel 7: Ansøgers estimat af patienttid og transporttid for administration af lægemidler, DKK.

	Patienttid [minutter]	Transporttid [minutter]	Transport [besøg]	Totale omkostninger [DKK]
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	60	30	1	342,68
Nivolumab + ipilimumab	60 (første fire administrationer)	30	1	342,68 (første fire administrationer)
	30 (efterfølgende administrationer)			261,68 (efterfølgende administrationer)
Sunitinib	1 (første administration)	30	1 (første administration)	342,68 (første administration)
	0 (efterfølgende administrationer)		0 (efterfølgende administrationer)	0 (efterfølgende administrationer)

Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for kontrol og monitorering kan ses i Tabel 8.

Tabel 8: Ansøgers estimerede patienttid og transporttid for kontrol og monitorering, DKK.

	Progressionsfri sygdom	Progredieret sygdom
Lægebesøg	30 min	0
Sygeplejerske	30 min	0
CT-scanning	30 min	0
Blodprøve	0	0
Elektrokardiogram	15 min	0
Isotopkardiografi	60 min	0
Totale omkostning per uge	319,56	0

Amgros' vurdering

Ansøger anvender ikke Amgros' estimat for patienttid. Ansøger har argumenteret for deres anvendte omkostninger for patienttid, men Amgros ændrer beløbet til 182,72 baseret på Amgros' Værdisætning af enhedsomkostninger og vurderer samtidig at ændring af omkostning til patienttid har minimal betydning for resultatet.

Ansøgers tilgang accepteres, men Amgros anvender en enhedsomkostning for patienttid på 182,72 kr. per time i Amgros' hovedanalyse.

Efterfølgende behandlingslinjer

Ansøger har, udover omkostninger forbundet med behandling i 1. linjebehandling, inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer. Valget af efterfølgende behandlingslinjer er baseret på studiedata fra JAVELIN Renal 101-studiet for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og sunitinib (9). Ansøger har inkluderet de efterfølgende behandlingslinjer som mere end 10 patienter i JAVELIN Renal 101-studiet skiftede til. Ansøger har antaget, at frekvensen for 2. linjebehandlingen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab er ens.

Valget af 2. linjebehandling fremgår af Tabel 9.

Tabel 9: Valg af efterfølgende behandlingslinjer.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) [%]	Sunitinib [%]	Nivolumab + ipilimumab [%]
Efterfølgende behandlingslinjer			
Cabozantinib	25,42%	15,82%	25,42%
Everolimus	4,84%	1,70%	4,84%
Axitinib (Inlyta)	9,08%	9,61%	9,08%
Sunitinib	9,08%	13,00%	9,08%
Nivolumab	8,47%	60,47%	8,47%
Lenvatinib + everolimus	6,66%	9,04%	6,66%
Pazopanib	4,24%	6,78%	4,24%

De anvendte lægemiddelpriiser til efterfølgende behandlingslinjer, som ikke allerede er præsenteret i Tabel 2, kan ses i Tabel 10.

Tabel 10: Anvendte lægemiddelpriiser, SAIP (januar 2020).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cabozantinib	60 mg	30 stk.	████████	Amgros
Everolimus	10 mg	30 stk.	████████	Amgros
Lenvatinib	10 mg	30 stk.	████████	Amgros
Pazopanib	400 mg	60 stk.	████████	Amgros

Behandlingslængderne for efterfølgende behandlingslinjer er estimeret baseret på værdier fra studierapporter og økonomiske analyser indleveret til det engelske prioriteringsinstitut NICE, se Tabel 11.

Tabel 11: Estimeret behandlingstid for efterfølgende behandlingslinjer.

Lægemiddel	Estimeret behandlingstid [dage]
Cabozantinib	231,70
Everolimus	167,00
Axitinib (Inlyta)	220,50
Sunitinib	172,90
Nivolumab	294,00
Lenvatinib + everolimus	243,50
Pazopanib	348,60

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med efterfølgende behandlingslinjer, hvilket ikke er inkluderet i det kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol (11). 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 har talt med regionernes udpegede klinikere og bedt dem validere ansøgers estimerede frekvens af efterfølgende behandlingslinjer. Klinikere vurderer, at efter progression på avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab vil 60% modtage cabozantinib, mens 40% vil modtage pazopanib som efterfølgende behandling. Efter progression på sunitinib vil 66% modtage nivolumab, mens 33% vil modtage cabozantinib som efterfølgende behandling.

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. Samtidig vælger Amgros at ændre frekvensen for fordelingen med efterfølgende behandlingslinjer, så dette er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Tidshorisont – 5 år, 10 år
- Diskonteringsrate – 0 % og 8 %
- Anvendt alternative parametriske distributioner for PFS
- Anvendt alternative parametriske distributioner for OS
- Anvendt alternative parametriske distributioner for ToT
- Inkludering af spild
- Ekskludering af dosisreduktion for intervention og komparator
- Dosisreduktion for avelumab
- Dosisreduktion for axitinib
- Dosisreduktion for sunitinib
- Dosisreduktion for nivolumab
- Gennemsnitsvægt

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne relevante, men viser ikke resultaterne af dem her. I tillæg udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, der undersøger resultatet, hvis der ikke inkluderes dosisreduktion og hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) til at være ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 12 og Tabel 13 for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib.

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og nivolumab + ipilimumab for P1, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	169.432	136.038	33.393
Bivirkningsomkostninger	2.292	728	1.564
Patientomkostninger	56.013	33.562	22.450
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 13: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og sunitinib for P2, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	179.264	87.998	91.266
Bivirkningsomkostninger	2.292	6.329	-4.037
Patientomkostninger	64.979	22.866	42.113
Efterfølgende behandlingslinjer	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af:

- Efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes
- Ens administrationsomkostning til avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab
- Enhedsomkostning for patienttid på 182,72 kr. per time

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2).

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. 1,2 mio. DKK for patienter i intermedier eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 1,3 mio. DKK for patienter i god prognosegruppe (P2), mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 630.000 DKK per patient sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1,1 mio. DKK per patient sammenlignet med sunitinib (P2).

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 14 og Tabel 15 for hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2).

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og nivolumab + ipilimumab for P1, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	169.432	133.546	35.885
Bivirkningsomkostninger	2.292	728	1.564
Patientomkostninger	62.036	37.100	24.937
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 15: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen mellem avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta) og sunitinib for P2, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, DKK.

	Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	179.264	87.998	91.266
Bivirkningsomkostninger	2.292	6.329	-4.037
Patientomkostninger	71.997	25.397	46.601
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved dosisreducering, således der i en følsomhedsanalyse ikke justeres for dosisintensitet. Amgros har derudover udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandlingslinjer inkluderes, men gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol. Amgros benytter frekvenserne af efterfølgende behandlingslinjer baseret på regionens udpegede klinikere. Hvis efterfølgende behandlingslinjer inkluderes i analysen, reduceres meromkostningerne minimalt, og hvorimod resultatet i høj grad er følsomt overfor dosisreducering.

Resultat af Amgros' følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 16.

Tabel 16: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse, DKK.

Parameter	Inkrementelle omkostninger Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger Sunitinib
Resultatet af hovedanalysen	██████	██████
Eksklusion af dosisreducering	██████	██████
Inklusion af efterfølgende behandlingslinjer	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) 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 avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller komparatorer for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1). Ansøger antager, at 40% af disse patienter vil blive behandlet med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta), mens de resterende patienter modtager behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, sunitinib og pazopanib.

For patienter i god prognosegruppe (P2) antager ansøger, at 60 nye patienter årligt kandiderer til behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) eller komparatorer. Ansøger antager, at 80% af disse patienter vil blive behandlet med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta), mens de resterende patienter modtager behandling med sunitinib og pazopanib.

Tabel 17 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for P1, og Tabel 18 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt for P2.

Tabel 17: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1).

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	96	96	96	96	96	0	0	0	0	0
Nivolumab + ipilimumab	96	96	96	96	96	192	192	192	192	192
Sunitinib	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Pazopanib	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36

Tabel 18: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for patienter i god prognosegruppe (P2).

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Avelumab (Bavencio) + axitinib (Inlyta)	48	48	48	48	48	0	0	0	0	0
Sunitinib	3	3	3	3	3	15	15	15	15	15
Pazopanib	9	9	9	9	9	45	45	45	45	45

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros har talt med regionernes udpegede klinikere og bedt dem validere ansøgers estimater vedrørende markedsandelen. På baggrund af deres svar finder Amgros ikke anledning til at ændre på ansøgers estimater angående markedsoptag.

Amgros vurderer, at estimaterne virker retvisende.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtagen patientomkostninger. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2).

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 19 for P1 og Tabel 20 for P2.

Tabel 19: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 20: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor resultatet fra Amgros' hovedanalyse anvendes.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros' hovedanalyse benyttes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe P1 og ca. ■■■■■ i år 5 for patienter i god prognosegruppe, se Tabel 21 og Tabel 22.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 56 mio. DKK i år 5 for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. 53 mio. i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P1).

Tabel 21: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 22: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for patienter i god prognosegruppe (P2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ved samme antagelser som i Amgros' hovedanalyse for budgetkonsekvenser, men med inklusion af efterfølgende behandlingslinjer, vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for patienter i god prognosegruppe (P2), se hhv. Tabel 23 og Tabel 24.

Tabel 23: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende behandlingslinjer for patienter i intermediaer eller dårlig prognosegruppe (P1), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 24: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved inklusion er efterfølgende behandlingslinjer for patienter i god prognosegruppe (P2), mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 DISKUSSION

Behandling med avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe (P1) og sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for avelumab (Bavencio) og axitinib (Inlyta).

Amgros finder, at inklusion af efterfølgende behandling har minimal betydning for det samlede resultat, og resulterer derfor fortsat i meget høje meromkostninger. Resultatet er derimod mere følsomt overfor dosisreduktion, da meromkostningen for avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med både nivolumab i kombination med ipilimumab og sunitinib stiger betydeligt.

6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T SLV and S. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017;
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft [Internet]. 2017. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. 2013.
4. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L SM. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2015;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DYC et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794–9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017; Available from: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. 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;14:141–8.
9. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1103–15.
10. European Medicines Agency. Summary of product characteristics - Axitinib (Inlyta). Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
11. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom. 2019;0–18. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/12232/medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-avelumab-i-komb-med-axitinib-til-nyrecellekarcinom-vers-10.pdf>
12. 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. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277–90.
13. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med*. 2015;29(10):899–907.

Reply on the evaluation report by the Danish Medicines Council on the avelumab-axitinib combination for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC)

Clinical Question 1: What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC intermediate-risk or poor-risk groups? [1]

We addressed this question by performing an indirect comparison of avelumab in combination with axitinib vs. comparator: nivolumab plus ipilimumab.

We acknowledge the concern raised by the Danish Medicines Council, that submitted data from JAVELIN Renal 101 study [2] provides results for all three prognostic groups as a whole, and results for intermediate-poor risk patients cannot be extracted. However, it should be recognized that intermediate-poor risk patients constitute about 80% (690/886) of all enrolled patients, and therefore represents a significant majority. The fact that patients belonging to all three prognostic groups benefit statistically significant from avelumab + axitinib treatment (e.g. Fig.2A in ref.2), implies treatment benefit also for the population prespecified in clinical question 1, that being patients of intermediate or poor risk.

When considering the fact, that the current standard of care for patients with intermediate and poor prognosis is a combination of two checkpoint inhibitors, it should be acknowledged, that such a combination might rise concerns around safety (with emphasis on immune related adverse effects) for some of the patients. In JAVELIN Renal 101 trial 38.2% (166/434) patients treated with avelumab + axitinib had adverse events categorized as immune-related (with 9% of grade 3 or higher). In the Checkmate 214 trial [3], immune-related adverse effects were observed for 81% (436/547) of patients treated with nivolumab + ipilimumab. Javelin 101 study experienced fewer discontinued treatments due to grade 3-4 drug-related AEs than CheckMate 214 (3.5% and 15.4%, respectively). In that perspective, the combination of avelumab + axitinib, consisting of an immune checkpoint inhibitor and a TKI may represent an important treatment option for patients. Firstly, immune-related toxicities affecting the endocrine glands have been widely described with anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) antibodies, and to a lesser extent with anti-PD-1/PD-L1 therapy [4]. Secondly, in patients where an imminent treatment response is crucial, the superior response rate of axitinib + avelumab should be prioritized. Therefore, a subgroup of patients in the intermediate-poor risk group would probably benefit more from first-line treatment with avelumab + axitinib than ipilimumab + nivolumab. We believe, that having both options available, addresses important unmet medical needs for intermediate and poor risk patients.

Although OS data for the avelumab + axitinib combination is not mature yet, some OS implication should though be acknowledged already. 66.7% (116/174) of patients in the sunitinib arm in JAVELIN 101 study, receiving subsequent therapy, were offered an anti-PD-1 or anti-PDL-1 agent [2]. Subsequent treatment with checkpoint inhibitors may have an impact on overall survival of patients randomized to the sunitinib arm, and lead to a situation where the clinical benefit of the experimental treatment (avelumab + axitinib) is underestimated. Due to this, OS may not always be a perfect indicator of a new treatment's efficacy (because of advances in subsequent therapies and supportive care keeping patients alive). PFS may therefore better reflect the efficacy attributed to avelumab + axitinib vs. sunitinib in the JAVELIN 101 clinical trial. It is worth noticing that in the Checkmate 214 trial, a significantly lower ratio of patients (27% (147/295)) in the sunitinib arm, receiving subsequent therapy, were treated with a checkpoint inhibitor (nivolumab) [3].

Adverse events grade 3 and 4

The indirect comparison conducted for the safety population showed a higher relative risk (RR) of grade 3-4 treatment-related adverse events (AEs) in the avelumab + axitinib group compared with the nivolumab + ipilimumab group (RR: 1.381 (95% CI 1.175; 1.625), $p < 0.001$). However, the nature of some adverse effects should be considered as well.

With avelumab + axitinib, most treatment-related grade 3 and 4 adverse events were due to hypertension, which occurred in 24.4% of patients [2] and is a known adverse reaction to axitinib, the tyrosine kinase inhibitor (TKI) component of the combination [5]. In fact, hypertension is a well-known indirect marker (pseudo marker) for the efficacy of TKIs in RCC [6]. Finally, we are pleased to acknowledge that The Danish Medicines Council agree that the difference in grade 3-4 adverse events is not considered clinically significant (page 17 in your reply).

Progression-free survival

We acknowledge that progression-free survival (PFS) in the intermediate /poor risk subgroup at 12 months in the JAVELIN Renal 101 trial [2] has not been provided. However, to give more insight into PFS differences between the Javelin 101 and Checkmate 214 trials, we performed an indirect comparison of median PFS conducted for the ITT populations. When comparing the median PFS in the ITT populations of both studies we find the updated CheckMate 214 [7] to report 9.7 months, 95% CI (8.1-11.1) for Ipilimumab + Nivolumab versus 13.8 months (95% CI 11.1-NE) for avelumab + axitinib for the JAVELIN 101 study, in favor of the JAVELIN 101 study. PFS for sunitinib treated patients was as follows: 8.4 months (95%CI, 6.9 – 11.1) in JAVELIN 101 study and 9.7 months (8.3 -11.1) in Checkmate 214. Based on these data, we find the two studies comparable since PFS of the two comparator-arms are in close range.

The ITT population was made up of predominantly (~80%) patients from the intermediate/poor risk subgroup [2]. Therefore, the ITT population can to some extent be considered representative of the intermediate/poor risk subgroup in this comparative analysis, even though we acknowledge the fact that 20% of patients in this group is considered prognostically superior to the compared patients.

Clinical Question 2: What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC favourable-risk group? [1]

We acknowledge the fact, that The Danish Medicine Council has recognized a positive effect of avelumab plus axitinib compared with sunitinib as a treatment option for the favourable-risk patients. These results emphasize that avelumab in combination with axitinib will benefit favourable risk patients as the new first-line treatment in advanced/metastatic RCC patients irrespective of PDL1-expression level.

References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinis behandling af metastaserende nyrecellekarcinom. 25. september 2019.
2. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
4. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, *et al.* Toxicities of the anti-pd-1 and anti-pd-l1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375-91.
5. CHMP EMA. Bavencio. Chmp group of variations including an extension of indication assessment report. 19. September 2019. Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009/G
6. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, *et al.* Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(9):763-73.
7. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1370-85.

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	64564
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 {Formatting Citation}

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	11
9.1.2	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1).....	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	18
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	19
9.2.1	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2).....	19
9.2.2	Evidensens kvalitet.....	22
10	Andre overvejelser.....	22
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	22
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	24
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	24
14	Referencer.....	24
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	26
16	Versionslog.....	27
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	28
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	28
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	30

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

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

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

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

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

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af avelumab i kombination med axitinib til metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC) er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om avelumab i kombination med axitinib kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Nyrekræft

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

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

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

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

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

Prognosen for RCC er væsentligt forbedret de seneste 15 år; 5-årsoverlevelsen var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere [5]. Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (mTOR) [7].

Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumurvævet og hæmmer dermed tumørvækst. Axitinib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumørvækst [12].

Avelumab administreres som intravenøs infusion (10 mg/kg hver 2. uge), mens axitinib administreres peroralt (5 mg x 2 dagligt). Behandling med avelumab i kombination med axitinib fortsættes til progression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [11].

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

6 Metode

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

Den endelige ansøgning blev modtaget den 1. november 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 25. september 2019.

Ansøgningen indeholder en indirekte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab (klinisk spørgsmål 1) og en direkte sammenligning af avelumab i kombination med axitinib og sunitinib (klinisk spørgsmål 2). Medicinrådets sekretariat og fagudvalget vurderer, at kategoriseringen kan basere sig på de indsendte analyser.

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

Tabel 1: Publikationer inkluderet i vurdering af avelumab og axitinib til mRCC.

Reference	Studienavn	NCT-nummer
Motzer RJ, Penkov K et al. 2019 Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [11].	JAVELIN Renal 101	NCT02684006
Motzer RJ, Tannir NM et al. 2018 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [13].	CheckMate 214	NCT02231749
Cella D, Grünwald V et al. 2019 Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial [14].	CheckMate 214	NCT02231749
Motzer RJ, Rini BI et al. 2019 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [15].	CheckMate 214, opfølgende data på effekt og sikkerhed.	NCT02231749

De ovennævnte primærstudier samt *European Product Assessment Report* (EPAR) og produktresumé for avelumab/axitinib [16] og nivolumab/ipilimumab [17] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor kombinationsbehandling med avelumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe, har ansøger indsendt en indirekte sammenlignende analyse baseret på data fra JAVELIN Renal 101[11] og CheckMate 214 [13,15]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

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

- Der er indsendt data for overlevelse med længst mulig opfølgningstid, men ikke data for overlevelse ved 12 og 24 måneder som forespurgt i protokollen.
- Den mediane opfølgningstid i JAVELIN Renal 101-studiet er på cirka 19 måneder, mens den er 25,2 og 32,4 måneder i CheckMate 214-studiet ved hhv. 1. og 2. interimanalyse.

- Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet, da disse data endnu ikke er tilgængelige i JAVELIN Renal 101-studiet. Effektmålet kan derfor ikke vurderes.
- Ansøger har indsendt data for bivirkninger af grad 3-4 for alle patienter, uafhængigt af prognosegruppe. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkninger opleves uafhængigt af placering i prognosegruppe, hvorfor de indsendte data kan benyttes til at kategorisere effektmålet bivirkninger for både klinisk spørgsmål 1 og 2.

Klinisk spørgsmål 2:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor kombinationsbehandling med avelumab og axitinib skal sammenlignes med sunitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe, har ansøger indsendt data fra JAVELIN Renal 101 [11]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

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

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter med mRCC i IMDC intermediær/dårlig prognosegruppe **ikke kan kategoriseres**.

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

Tabel 2: Kategorier og resultater – klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed	Vigtig- hed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS*	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : NR [35,6; NR]	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,209 [0,876;1 ,668]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 12 mdr: 72 % [67;76] 18 mdr: 75 % [70;78] 30 mdr: 60 % [55;64]	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 11,6 [8,7;15,5]	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,839 [0,646;1 ,0899]	Ingen dokumenteret merværdi	
	PFS-rate (MKRF: 10%-point)		Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 12 mdr: 49,6 [44,4;54,6]**	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalite t	Ændring i livskvalitet- score (MKRF: 5 point)	Kritisk	Avelumab+axitinib: NA Nivolumab+ipilimumab : 4 point [1,91;6,09]**	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninge r (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	17,77 %-point [8,13;29,10]	Negativ værdi	RR: 1,38 [1,18;1, 63]	Negativ værdi	Negativ værdi
Objektiv responstrate	Andel patienter, der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	12,36 %-point [- 1,28;30,61]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,29 [0,97;1, 74]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Ansøger har ikke indsendt data for OS eller PFS ved 12 og 24 mdr. Median opfølgningstid: 19 mdr. NR; not reached, NA; Not available. **Målt med EQ-5D, 103-ugers opfølgning.

9.1.1 Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2)

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

Karakteristika

JAVELIN Renal 101:

JAVELIN Renal 101 var et åbent, kontrolleret og randomiseret fase 3-studie, som sammenlignede effekt og sikkerhed ved behandling med avelumab i kombination med axitinib og sunitinib hos tidligere ubehandlede patienter med avanceret eller metastatisk nyrecellekræft (clearcelle). De inkluderede patienter blev randomiseret 1:1 til enten avelumab plus axitinib eller sunitinib og stratificeret efter ECOG-performancestatus (0 vs. 1) og geografisk region (USA vs. Canada og vestlige Europa vs. resten af verden).

Der blev inkluderet 442 personer i avelumab/axitinibarmen og 444 personer i sunitinibarmen. Avelumab blev administreret med doser af 10 mg/kg hver 2. uge, og axitinib blev administreret oralt med en startdosis på 5 mg to gange dagligt. Sunitinib blev administreret oralt med en dosis på 50 mg to gange dagligt i fire uger i cyklusser på seks uger. Dosisjustering var tilladt. Dosisreduktion af avelumab var dog ikke tilladt, men enkelte infusioner kunne udelades ved toksisk effekt. Overkrydsning til anden behandling var ikke tilladt.

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

Der har indtil nu været to data cut-off. Det første var i juni 2018, hvor den mediane opfølgningstid for PFS i den samlede population var 10,8 måneder i avelumab plus axitinibarmen og 8,6 måneder i sunitinibarmen [11]. Det andet data cut-off var i januar 2019 ved en median opfølgningstid for OS på ca. 19 måneder i begge arme [17, 12]. Studiet er stadig i gang.

CheckMate 214:

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

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

De primære effektmål i studiet er samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR) vurderet ved et uafhængigt blindet radiologisk review og progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet ved RECIST version 1.1. De sekundære endepunkter er bivirkninger, ORR, PFS og OS hos intention-to-treat (ITT)-populationen. De eksplorative endepunkter omfatter effektresultater opgjort på baggrund af PD-L1-status ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$) samt selvrapporteret livskvalitet (baseret på the National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index (FKSI-19, FACT-G og EQ-5D-3L)). Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 25 måneder og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 32 måneder [13, 15].

Population

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

Table 3: Baseline characteristics in JAVELIN Renal 101 [11]

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

Tabel 4: Baselinekarakteristika i CheckMate 214 [13,15]

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

Studiernes sammenlignelighed på tværs og ift. dansk patientpopulation

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

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og komparatorarmen inden for begge studier (JAVELIN Renal 101 [11] og CheckMate 214 [13,15]) med hensyn til alder, performancestatus og tidligere nefrektomi (fjernelse af en nyre).

Avelumab /axitinib er indiceret til patienter i alle tre IMCD-prognosegrupper, mens nivolumab/ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Andelen af patienter i dårlig prognosegruppe ud af det samlede antal patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er sammenlignelig mellem de to studier (20,9 % vs. 21,4 %) [11,15].

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

- Cross-over var ikke tilladt i JAVELIN Renal 101, mens en tilføjelse til CheckMate 214 tillod cross-over for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, som progredierede på behandling med sunitinib.

- Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. CheckMate 214 er designet til at undersøge effekt i patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe. Derfor rapporteres data samlet for disse patienter. JAVELIN Renal 101 er kun designet til at undersøge enkelte præspecificerede effekter i den samlede intermediaere/dårlige prognosegruppe.
- Opfølgningstiden ved første interimanalyse i JAVELIN Renal 101 er på 10,8 måneder i avelumab/axitinibarmen og 8,6 måneder i sunitinibarmen. Den mediane opfølgningstid for de indsendte data er ca. 19 måneder i begge studiearme. I de senest publicerede data fra CheckMate 214 (2. interimanalyse) var opfølgningstiden 32,4 måneder.
- I JAVELIN Renal 101 er 61 % af patienterne PD-L1-positive, mens 23 % er PD-L1-positive i CheckMate 214. Der er anvendt sammenlignelige metoder til bestemmelse af PD-L1-ekspression (jf. afsnit 10, Andre overvejelser).
- Fagudvalget vurderer overordnet set, at patienterne i de to studier er repræsentative for den tilsvarende danske patientpopulation. Fagudvalget tager forbehold for forskellen mellem studierne i andelen af patienter, der er PD-L1-positive (jf. afsnit 10, Andre overvejelser). I mRCC er PD-L1 en prognostisk markør. For at vurdere om andelen af PD-L1-positive patienter har betydning for prognosen, vil fagudvalget i sammenligningen mellem avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab også forholde sig til forskelle mellem de to studier vedrørende effekten af sunitinib. Fagudvalget bemærker, at median PFS for sunitinib i CheckMate 214 var 12,4 mdr., mens den i JAVELIN Renal 101 var 8,4 mdr. Fagudvalget vurderer, at forskellen i effekt i sunitinibarmene kan være relateret til forskelle i PD-L1-status mellem de to studier, hvilket kan betyde, at patienterne i JAVELIN Renal 101 i udgangspunktet har bedre prognose (jf. afsnit 10, Andre Overvejelser).

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den indirekte sammenlignende analyse af avelumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab er foretaget med Buchers metode. De vurderede data for avelumab i kombination med axitinib stammer fra JAVELIN Renal 101 [11]-studiet og data for nivolumab i kombination med ipilimumab stammer fra CheckMate 214 [13,15] for alle effektmål. De inkluderede analyser er baseret på data fra de relevante subgrupper (intermediaer og dårlig prognosegruppe).

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-raten ved 12 og 24 måneder: Der foreligger ikke data for patienter i intermediaer/dårlig prognosegruppe ved 12 og 24 måneder i JAVELIN Renal 101. Da der derfor heller ikke er tilgængelige usikkerhedsmål, kan værdien af avelumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

I stedet er det muligt at foretage en indirekte sammenligning for tilgængelige hazard ratios for OS. **Den relative effektforskel** 'hazard ratio (HR)' er 1,209 [0,876;1,668] **for OS**, men på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Median PFS og PFS-rate: Der foreligger ikke data for median PFS eller PFS-rate i JAVELIN Renal 101 særskilt for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Værdien af avelumab i kombination med axitinib kan, baseret på de absolutte effektforskelle, foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel for PFS er beregnet ud fra en indirekte sammenligning af de tilgængelige hazard ratios for PFS (HR: 0,839 [0,65;0,1,09]). Baseret på den relative effektforskel har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** vedr. PFS, da konfidensintervallets øvre grænse er mellem 1,00 og 1,11, og den nedre grænse er mindre end 1,00.

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

I JAVELIN Renal 101 oplevede 55,5 % af patienterne i avelumab/axitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. I CheckMate 214 blev der rapporteret 46,6 % grad 3-4 bivirkninger i nivolumab/ipilimumabarmen.

I den indirekte sammenlignende analyse (Buchers metode) beregnes den absolutte forskel til 17,77 %-point [8,13;29,10], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse i konfidensintervallet er større end den justerede MKRF og dermed statistisk signifikant, vil værdien af avelumab i kombination med axitinib, baseret på de **absolutte effektforskelle**, foreløbigt resultere i en **negativ værdi**.

På baggrund af **den relative effektforskel** (RR: 1,38 [1,18;1,63]) for **grad 3-4 bivirkninger** har avelumab i kombination med axitinib foreløbigt en **negativ værdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

I JAVELIN Renal 101 var der 5 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i avelumab og axitinibgruppen [17].

De hyppigste bivirkninger uanset grad forbundet med behandling med avelumab i kombination med axitinib er diarré (54,1 %), hypertension (47,9 %), træthed (35,9 %), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom (33,2 %), dysfoni (26,7 %), kvalme (24,7 %), hypothyroidisme (24,2 %), forstoppelse (22,1 %), nedsat appetit (19,8 %) og leverenzym-forhøjelse (ALAT-forhøjelse (13,1 %)).

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

I CheckMate 214 var der 7 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i nivolumab og ipilimumabarmen (akut nekrotiserende lungebetændelse, pludselig død, leversvigt, pneumonitis, immunmedieret bronkitis, gastrointestinal blødning, hæmofagocytisk syndrom) [16].

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab er træthed (48 %), udslæt (34 %), kløe (28 %), diarré (27 %), kvalme (20 %), hypothyroidisme (16 %), muskuloskeletalsmerter (15 %), arthralgi (14 %), nedsat appetit (14 %), feber (14 %), opkast (11 %) og hyperthyroidisme (11 %). Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate (grad 1 eller 2).

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

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

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har en **negativ værdi** vedr. grad 3-4 bivirkninger i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib. Fagudvalget vurderer derfor, at forskellen i bivirkningsprofilen for patienter i behandling med

avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab ikke er kliniske betydende (moderat evidens kvalitet).

Objektiv responsrate (vigtig)

I JAVELIN Renal 101 er ORR hhv. 53,1 % og 31,9 % i intermediær og dårlig prognosegruppe for avelumab/axitinib. I CheckMate 214 er responsraten 41,6 % [37,0;46,3] for nivolumab/ipilimumab i intermediær/dårlig prognosegruppe. I JAVELIN Renal 101 havde 3,4 % af alle patienter behandlet med avelumab/axitinib komplet respons sammenlignet med 9,4 % i CheckMate 214.

Den absolutte forskel er beregnet med Buchers metode til 12,36 %-point [-1,28;30,61], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er mindre end den justerede MKRF, er resultatet dog ikke signifikant. Baseret på de **absolutte effektforskelle** resulterer det i, at avelumab i kombination med axitinib foreløbigt har **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel (RR: 1,30 [0,97;1,74]) for ORR indplacerer avelumab i kombination med axitinib i kategorien **ingen dokumenteret merværdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 0,90 og 1,00, og den øvre grænse er større end 1,00.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at avelumab i kombination med axitinib har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. ORR i sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe (moderat evidens kvalitet).

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

I vurderingerne er der for alle effektmål nedgraderet et niveau for '*inconsistency*', da der i hver vurdering kun er data fra ét studie, JAVELIN Renal 101 var ikke designet til at vise forskelle mellem de enkelte prognosegrupper. I vurderingen af JAVELIN Renal 101 er der for effektmålene samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse nedgraderet yderligere ét niveau for '*indirectness*', da estimerne for HR ikke er opgjort samlet for 'intermediær og dårlig' prognosegruppe i studiet.

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

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

Tabel 5: Kategorier og resultater - klinisk spørgsmål 2

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

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

9.2.1 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2)

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

Samlet overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

Samlet vurdering

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

9.2.2 Evidensens kvalitet

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

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

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

10 Andre overvejelser

I JAVELIN Renal 101 anvendes immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1 detekteret ved anti-PD-L1-antistoffet SP263 (Ventana). PD-L1-udtryk blev vurderet på tumorceller alene. Et 'cut off-point' på > 1 blev bestemt til at definere positivt udtryk af PD-L1. I CheckMate 214 anvendes ligeledes en immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1, hvor anti-PD-L1-antistoffet 28-8 blev anvendt til at vurdere PD-L1-udtryk på tumorceller alene.

De anvendte kloner af PD-L1-antistoffer i studierne er forskellige, men er i direkte sammenlignende studier vurderet at være ligeværdige til bestemmelse af PD-L1-udtryk [20]. Den anvendte scoringsmetode til vurdering af PD-L1-positivitet er velkendt og anerkendt. Med udgangspunkt i JAVELIN Renal 101 bemærker fagudvalget, at effekten af avelumab i kombination med axitinib ikke er afhængig af tumors PD-L1-ekspression. Herunder bemærker fagudvalget, at forskellen i OS-rate ved 19 måneder mellem PD-L1-positive og PD-L1-negative patienter er 0,01 måneder til fordel for de PD-L1-negative, mens forskellen i PFS-rate ved 19 måneder er 0,05 måneder til fordel for de PD-L1-positive.

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

Fagudvalget finder, at den samlede værdi af avelumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe:

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

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter

den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- For de kritiske effektmål er data ikke modne til at understøtte en ligestilling af de to behandlinger vedr. effekt (OS og PFS). Der er stor forskel i opfølgningstid mellem JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214 (19 mdr. vs 32,4 mdr.). Fagudvalget vurderer, at opfølgningstiden for avelumab/axitinib er for kort til at kunne drage sikre konklusioner vedrørende effekt på samlet overlevelse.
- Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle i effekten mellem behandlingerne på det kritiske effektmål livskvalitet i de to studier, da der ikke foreligger data fra JAVELIN Renal 101.
- Fagudvalget vurderer ikke, at JAVELIN Renal 101 er direkte sammenlignelig med CheckMate 214-studiet, idet PFS for sunitinibarmen i studierne er væsentligt forskellig (12,3 mdr. vs. 8,4 mdr.). Det kan bero på, at der er flere PD-L1-positive patienter i JAVELIN Renal 101 (63,2 %) end i CheckMate 214 (24 %). Dette kan betyde, at patienterne i JAVELIN Renal 101-studiet i udgangspunktet har en bedre prognose end patienterne i CheckMate 214-studiet.
- For det vigtige effektmål 'bivirkninger af grad 3-4' vurderer fagudvalget, at forskellen i bivirkninger ikke er klinisk betydende. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.
- For det vigtige effektmål 'ORR' påpeger fagudvalget, at andelen af patienter med clearcelle-histologi, der opnår komplet respons, er tre gang større for patienter, der er behandlet med nivolumab i kombination med ipilimumab sammenlignet med avelumab i kombination med axitinib. Dette understøtter, at behandlingerne med udgangspunkt i den tilgængelige evidens foreløbigt ikke kan ligestilles.

Konklusion af klinisk spørgsmål 2:

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

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

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- Fagudvalget vurderer, at effekten af avelumab i kombination med axitinib er bedre end effekten af sunitinib til patienter i IMDC-god prognosegruppe. For det kritiske effektmål PFS er der en positiv merværdi ved behandling med avelumab i kombination med axitinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,63 [0,40;0,99]). Da der ikke foreligger modne data for OS, er datagrundlaget samlet set for usikkert til med sikkerhed at kunne bestemme størrelsesordenen af effekten. For patienter med mRCC er der en påvist korrelation mellem PFS og overlevelse, hvilket understøtter vurderingen [18,19].

- Ved behandling med avelumab i kombination med axitinib er ORR 67 %, mens den ved behandling med sunitinib er 39,6 %. Størrelsesordenen af forskellen (27,4 %-point [13.80; 41.08]) understøtter, at effekten af behandling med avelumab i kombination med axitinib er bedre end med sunitinib.
- Der er ikke klinisk betydende forskel i andelen af bivirkninger i sammenligningen af avelumab i kombination med axitinib og sunitinib (55,5 % vs. 55,1 %). Fagudvalget finder, at bivirkningerne, trods forskelle i typer af bivirkninger, er håndterbare i klinisk praksis.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

De tilgængelige data for avelumab/axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

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

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning for patienter med mRCC, hvor den eksisterende behandlingsalgoritme vil blive opdateret. Der vil i behandlingsvejledningen, som forventes at være færdig i begyndelsen af 2020, ligeledes blive taget stilling til, om ét eller flere eksisterende eller nye anbefalede lægemidler kan ligestilles.

14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017.

Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>

2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra:

<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>

3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.

4. Pichler R, Compérat E, Klatter T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers* (Basel). 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng 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.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. Motzer RJ, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.
14. Cella D, Grünwald V et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(2):297-310.
15. Motzer RJ, Rini BI et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Aug 16. pii:S1470-2045(19)30413-9
16. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, nivolumab (Opdivo) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf
17. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, avelumab (Bavencio) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf
18. Halabi S, Rini B, Escudier B. et al Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60
19. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
20. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB et al. PD-L1. Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. *J Thorac Oncol*. 2018 Sep;13(9):1302-1311.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

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) Tina Klitmøller Agander (projektdeltager) Pernille Kofoed Arrevad (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgskordinator) Jan Odgaard (biostatistiker) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	11. december 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

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

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

Study: JAVELIN Renal 101

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

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

Overall survival (follow up: median 19 months)

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

Progressionfree survival (follow up: median 19 months)

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

Quality of life - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate (follow up: median 19 months)

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

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

Explanations

- Only 1 study available for evaluation
- HR/RR estimate is calculated based on ITT and not intermediate and poor risk group as defined in the protocol.

Author(s): Motzer et al. 2019.

Study: CheckMate 214

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

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

Overall survival (follow up: 32.4 months)

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

Progression free survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life

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

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

Explanations

a. Only one study available for evaluation

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

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

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

Study: JAVELIN Renal 101

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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	avelumab + axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: median 19 months)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	9/94 (9.6%)	11/96 (11.5%)	HR 0.812 (0.336 to 1.960)	20 fewer per 1.000 (from 75 fewer to 98 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progressionfree survival												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	34/94 (36.2%)	43/96 (44.8%)	HR 0.626 (0.397 to 0.986)	137 fewer per 1.000 (from 238 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Adverse events grade 3-4												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	241/434 (55.5%)	242/439 (55.1%)	RR 1.007 (0.894 to 1.135)	4 more per 1.000 (from 58 fewer to 74 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Objective response rate												

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

Quality of life - not reported

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Application for the assessment of avelumab plus axitinib for the treatment of advanced renal-cell carcinoma

Contents

1	Basic information.....	2
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	7
4.1	Databases and search strategy.....	7
4.2	Relevant studies	8
4.3	Main characteristics of included studies	9
5	Clinical questions.....	10
5.1	What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC intermediate-risk or poor-risk groups?	10
5.1.1	Presentation of relevant studies	10
5.1.2	Results per study	10
5.1.3	Comparative analyses.....	22
5.2	What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC favourable-risk group?	24
5.2.1	Presentation of relevant studies	24
5.2.2	Results per study	24
5.2.3	Comparative analyses.....	25
5.3	Other considerations.....	27
5.3.1	PD-L1.....	27
6	Appendices	30
6.1	Literature search.....	30
6.2	Main characteristics of included studies	32
6.3	Statistical considerations.....	39
6.4	Results per study	40
6.5	Results per PICO	45
7	References	47

1 Basic information

TABLE 1 CONTACT INFORMATION

Name	Lone Gamrath, Pfizer
Title	Commercial Strategy Manager, Oncology
Area of responsibility	Commercial
Phone	+45 29 20 32 21
E-mail	Lone.Gamrath@pfizer.com
Name	Cathrine Notland, Pfizer
Title	Medical Lead Oncology, Norway and Denmark
Area of responsibility	Medical
Phone	+47 90 53 12 81
E-mail	Cathrine.Notland@pfizer.com
Name	Pernille Nørremark, Merck
Title	Medical Advisor, Oncology
Area of responsibility	Medical
Phone	+45 40 46 46 04
E-mail	pernille.norremark@merckgroup.com
Name	Jens Christensen, Merck
Title	Head of Market Access
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 42 71 40 71
E-mail	Jens.Christensen@merckgroup.com

TABLE 2 OVERVIEW OF THE PHARMACEUTICAL

Proprietary name	Bavencio plus axitinib
Generic name	Avelumab plus axitinib
Marketing authorization holder in Denmark	Avelumab: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 Amsterdam, The Netherlands Axitinib: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium
ATC code	Avelumab: L01XC31 Axitinib: L01XE17
Pharmacotherapeutic group	Avelumab: Other antineoplastic agents Axitinib: Protein kinase inhibitors
Active substances	Avelumab and axitinib
Pharmaceutical forms	Avelumab: concentrate for solution for infusion Axitinib: tablet
Mechanism of action	Avelumab is a human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody directed against programmed death ligand-1 (PD-L1). Avelumab binds PD-L1 and blocks the interaction between PD-L1 and the programmed death-1 (PD-1) and B7.1 receptors, respectively. This removes the suppressive effects of PD-L1 on cytotoxic CD8+ T-cells, resulting in the restoration of anti-tumour T-cell responses. Avelumab has also

	<p>been shown to induce natural killer cell (NK)-mediated direct tumour cell lysis via antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC).</p> <p>Axitinib is a potent and selective tyrosine kinase inhibitor (TKI) of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1, VEGFR-2 and VEGFR-3. These receptors are implicated in pathologic angiogenesis, tumour growth, and metastatic progression of cancer. Axitinib has been shown to potently inhibit vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated endothelial cell proliferation and survival. Axitinib inhibited the phosphorylation of VEGFR-2 in xenograft tumour vasculature that expressed the target in vivo and produced tumour growth delay, regression, and inhibition of metastases in many experimental models of cancer.</p>
Dosage regimen	<p>Avelumab is administered at a dose of 10 mg per kilogram of body weight as a 1-hour intravenous infusion every 2 weeks.</p> <p>Merck has applied EMA for a flat dose regimen of 800 mg avelumab, which is currently being evaluated.</p> <p>Axitinib is administered orally at a starting dose of 5 mg twice daily on a continuous dosing schedule and can be up- or down titrated according to effect and tolerability of the individual patient. The minimum dose of axitinib is 2 mg daily and the maximum is 10 mg daily.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<p>Avelumab plus axitinib is expected to be indicated for the first-line combination treatment of adult patients with advanced renal-cell carcinoma (RCC)</p>
Other approved therapeutic indications	<p>Avelumab in combination with axitinib does not have other therapeutic indications. However, avelumab is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma and axitinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced RCC after failure of prior treatment with sunitinib or a cytokine.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	<p>Yes</p>
Combination therapy and/or co-medication	<p>Not applicable</p>
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Avelumab is available as 10 mL of concentrate in a vial (Type I glass) with a halobutyl rubber and an aluminium seal fitted with a removable plastic cap. One vial of 10 mL contains 200 mg of avelumab.</p> <p>Axitinib is available as film-coated tablets with 1 mg, 3 mg, 5 mg and 7 mg of active ingredient.</p>
Orphan drug designation	<p>No</p>

2 Abbreviations

ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval
CT	computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMC	Danish Medicines Council
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-3L	3-level version of EQ-5D
FFPE	formalin-fixed paraffin-embedded
FKSI-19	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19
HR	hazard ratio
IA1	interim analysis 1
IA2	interim analysis 2
IgG1	immunoglobulin G1
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQR	inter-quartile range
IRRC	independent radiology review committee
ITT	intention-to-treat
MCRD	minimal clinically relevant difference
MMRM	mixed model for repeated measures
MRI	magnetic resonance imaging
NE	not estimable
NK	natural killer
OR	odds ratio
ORR	objective response rate
OS	overall survival
PD-1	programmed death-1
PD-L1	programmed death ligand-1
PD-L2	programmed death ligand-2
PFS	progression-free survival
PICO	patient, intervention, comparator, outcome
PRO	patient-reported outcome
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RCC	renal-cell carcinoma
RR	relative risk
SPC	summary of product characteristics
TKI	tyrosine kinase inhibitor
VAS	visual analogue scale
VEGF	vascular endothelial growth factor
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor

3 Summary

Avelumab is a human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibody directed against programmed death ligand-1 (PD-L1) currently approved as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Axitinib is a protein kinase inhibitor currently approved for second-line treatment of advanced renal-cell carcinoma (RCC) as monotherapy. Avelumab plus axitinib is expected to be indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced RCC.

Clinical question 1

The phase 3 JAVELIN Renal 101 randomised trial compared avelumab plus axitinib with the standard-of-care treatment, sunitinib. The objective of the trial was to compare efficacy of avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients previously untreated, advanced or metastatic RCC. Primary endpoints were progression-free survival (PFS) among all patients and overall survival (OS) among patients with PD-L1 positive tumours. The phase 3 CheckMate 214 randomised trial compared nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic RCC with intermediate and poor prognosis. The objective was to compare the objective response rate (ORR), PFS and OS of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib for these patients. An indirect comparison of the available hazard ratios for OS in patients with intermediate and poor risk treated with either avelumab plus axitinib or nivolumab plus ipilimumab was conducted. In this analysis, the overall risk of death in the avelumab plus axitinib group compared with the nivolumab plus ipilimumab group had a hazard ratio (HR) of 1.209 (95% CI 0.876; 1.668). The difference was not statistically significant. An indirect comparison of the available hazard ratios for PFS in patients with intermediate and poor risk showed a 16% better PFS rate in the avelumab plus axitinib group than in the nivolumab plus ipilimumab group (HR: 0.839 (95% CI 0.646; 1.089), $p=0.188$). An indirect comparison of median PFS conducted for the ITT population showed that median PFS was 5.2 months longer in the avelumab plus axitinib group compared with the nivolumab plus ipilimumab group. The difference reached the DMC MCRD for PFS of 3 months. The superior PFS underlines the necessity of combinational TKI-immunotherapy in order to reach a high rate of rapid tumour response. This choice of therapy is especially important in patients needing imminent tumour reduction, and in patients not found fit for doublet immunotherapy.

The indirect comparative analysis conducted for the ORR in patients with intermediate or poor prognosis showed a relative risk (RR) in favour of avelumab plus axitinib compared with nivolumab plus ipilimumab with a relative difference of ~30% (RR 1.297 (95% CI 0.969; 1.736)). This is greater than the MCRD stated by the DMC, but not statistically significant. A significantly higher proportion of patients treated with avelumab plus axitinib had grade 3-4 treatment-related adverse events as compared to patients treated with nivolumab plus ipilimumab in the safety population (HR: 1.381 (95% CI 1.175; 1.625)). Conversely, a lower proportion of patients treated with avelumab plus axitinib experienced immune-related adverse events and fewer discontinued treatment due to drug-related adverse events as compared to patients treated with ipilimumab plus nivolumab. It was not possible to carry out any comparative analysis for patient reported outcomes, as no data were available from the JAVELIN Renal 101 trial.

Clinical question 2

In the JAVELIN Renal 101 head-to-head trial comparing avelumab plus axitinib with sunitinib, the data for OS in patients with favourable risk were numerically in favour of avelumab plus axitinib (HR: 0.812 (95% CI

0.336; 1.960), $p=0.643$). Results for PFS were statistically significant and in favour of avelumab plus axitinib compared with sunitinib (HR: 0.626 (95% CI 0.397; 0.986), $p=0.044$) in the favourable risk subgroup. There was a RR of 1.693 (95% CI 1.273; 2.251) for ORR in favour of avelumab plus axitinib, which was statistically significant ($p<0.001$). The analysis conducted for the safety population showed that the frequency of grade 3-4 events was comparable between avelumab plus axitinib and sunitinib, with a RR of 1.007 (95% CI 0.894; 1.135), $p=0.946$).

4 Literature search

4.1 Databases and search strategy

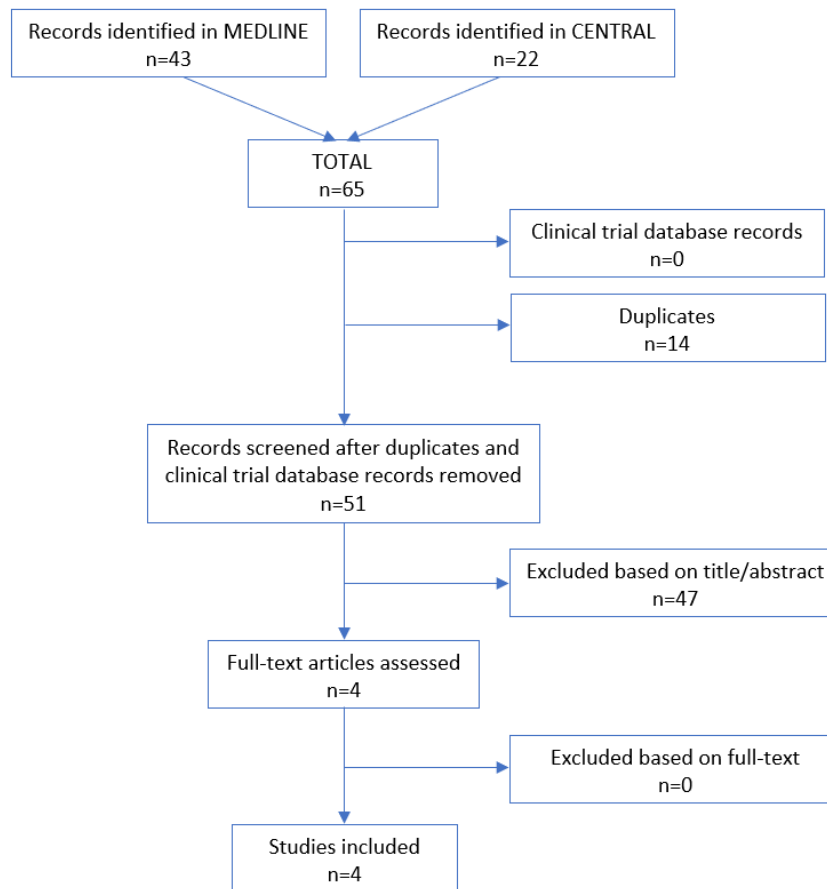
Systematic literature searches for clinical question 1 were performed in MEDLINE via PubMed and in CENTRAL via Cochrane Library on 26-Sep-2019 according to the search strategies provided in the protocol for assessment of avelumab combined with axitinib [1]. No language or date limits were applied. The complete search strategies are summarised in [Appendix 6.1, Table 9](#) and [Table 10](#), respectively. A total of 43 records were identified in MEDLINE and 22 in CENTRAL. After removal of duplicates and clinical trial database records, 51 records were left for screening. The records were screened and assessed by two researchers independently based on the PICO (patients, intervention, comparator, outcomes) and inclusion and exclusion criteria as described in the assessment protocol for avelumab plus axitinib [1]. The inclusion and exclusion criteria are summarised in [Appendix 6.1, Table 11](#).

Based on screening at the title and abstract level, 47 references were excluded. After full-text screening of the remaining 4 publications, these were all included. A PRISMA flow diagram of the selection process is provided in [Figure 1](#). No disagreements were noted between researchers during the selection process.

After selection of relevant articles, data were extracted into a project-specific Microsoft Excel table by one researcher and a second researcher independently checked the data extraction for accuracy and completeness. No disagreements were noted.

The relevant European public assessment reports (EPARs) have been consulted. Since a European Medicines Agency (EMA) EPAR for avelumab including data for the use of avelumab in combination with axitinib for advanced RCC is not yet available, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report was consulted.

FIGURE 1 PRISMA FLOW DIAGRAM



4.2 Relevant studies

TABLE 3 RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference	Trial name	NCT number	Dates of study (start and cut-off dates for analysis)	Relevant for clinical question <x>
Motzer RJ, Penkov K et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019;380(12):1103-1115. [2]	JAVELIN Renal 101: A study of avelumab with axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer	NCT02684006	March 23, 2016 - June 20, 2018	1 and 2
Motzer RJ, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018;378(14):1277-1290. [3]	CheckMate 214: Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma	NCT02231749	Oct 13, 2014 - August 7, 2017	1
Cella D, Grünwald V et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with			Oct 13, 2014 - August 7, 2017	

nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol. 2019;20(2):297-310. [4]</i>				
Motzer RJ, Rini BI et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol. 2019 Aug 16. pii:S1470-2045(19)30413-9. [5]</i>			Oct 13, 2014 - Aug 6, 2018	

4.3 Main characteristics of included studies

JAVELIN Renal 101 was a randomised, controlled, phase 3 study comparing the efficacy and safety of avelumab in combination with axitinib versus sunitinib in patients with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma with a clear-cell component. Eligible patients were randomised 1:1 to open-label avelumab plus axitinib or sunitinib. Tumour assessment was performed by blinded independent reviewers. [2]

CheckMate 214 was a randomised, controlled, phase 3 study comparing the efficacy and safety of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in patients with previously untreated, advanced or metastatic renal cell carcinoma with a clear-cell component. Eligible patients were randomised 1:1 to open-label nivolumab plus ipilimumab or sunitinib, stratified by risk status. [3-5] Tumour assessment was performed by blinded independent reviewers [3] or by the investigators [5].

The main characteristics for the JAVELIN Renal 101 and CheckMate 214 studies are summarised in [appendix 6.2, Table 13](#) and [Table 14](#), respectively.

5 Clinical questions

5.1 What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC intermediate-risk or poor-risk groups?

Population

Adult patients with intermediate risk or poor risk, according to the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) criteria, with advanced or metastatic RCC, who are previously untreated.

Intervention

Avelumab in combination with axitinib.

Comparator

Nivolumab in combination with ipilimumab.

5.1.1 Presentation of relevant studies

As also noted by the DMC [1], no head-to-head study is available to enable a direct comparison between avelumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab. Instead, an indirect analysis can be conducted, as the literature search has resulted in the identification of one trial (JAVELIN Renal 101) comparing avelumab plus axitinib to sunitinib, and another trial (CheckMate 214) also comparing nivolumab plus ipilimumab to sunitinib.

Patients of both studies were categorised by IMDC risk status into favourable-risk, intermediate-risk or poor-risk subgroups, respectively. Likewise, patients of both studies were categorised as PD-L1 positive or PD-L1-negative according to the PD-L1 expression level of their tumour. However, whereas the CheckMate 214 study focuses on intermediate-risk and poor-risk patients, the JAVELIN Renal 101 study focuses on the subgroup of patients with PD-L1 positive tumours [2, 3].

Also, whereas the JAVELIN Renal 101 study started in 2016 and a primary publication is available [2], the CheckMate 214 study started earlier in 2014 and has resulted in a primary publication [3], a publication of patient-reported outcomes (PROs) [4] and an extended follow-up publication [5]. Thus, there is longer follow-up data from the CheckMate 214 study compared to the JAVELIN Renal 101 study.

5.1.2 Results per study

JAVELIN Renal 101

The first results (first interim analysis, IA1) of the JAVELIN Renal 101 trial are presented in Motzer et al, 2019 [2]. Results of the second interim analysis (IA2) can be found in the CHMP assessment report [6]. An overview of the available results is provided in [appendix 6.4, Table 15](#). Specific information, selected results and comments for the individual outcomes are provided below. Since the data provided in the CHMP assessment report have the longest follow-up, these will primarily be referred to.

Overall survival

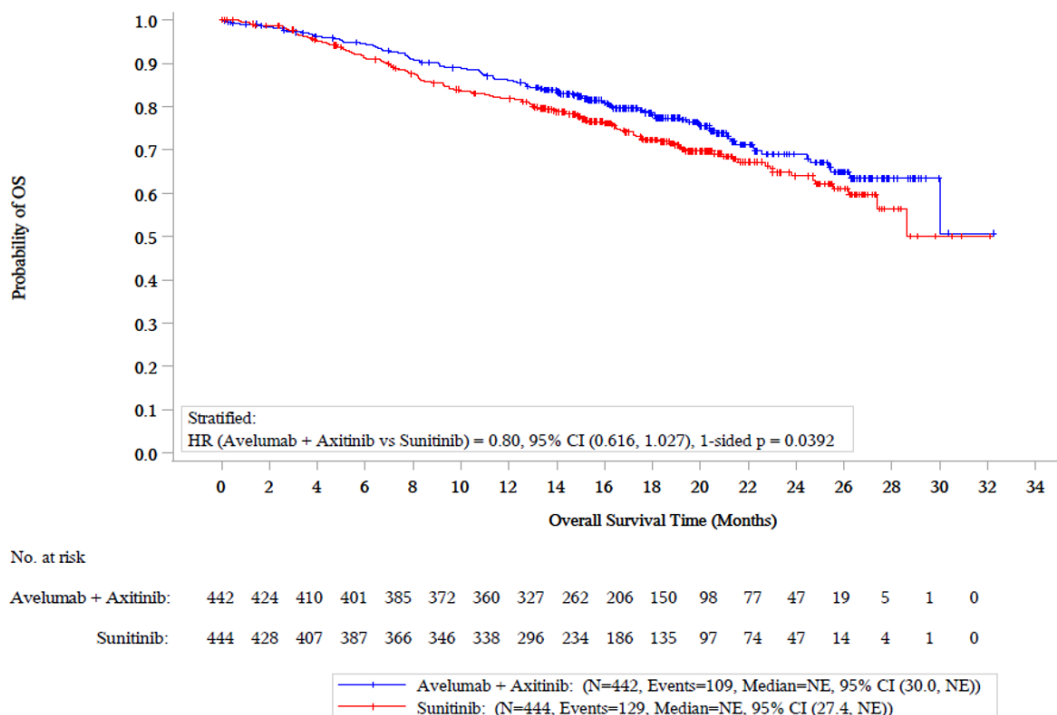
Overall survival (OS) was defined as the time from randomisation to death due to any cause [2].

Data for OS were immature at IA1 as well as at IA2. Median OS was not estimable (NE) (95% confidence interval (CI) 30.0; NE) in the avelumab plus axitinib group as well as in the sunitinib group (95% CI 27.4; NE). No data are provided for OS rates at 12 and 24 months. However, after 18 months, the probability of being alive was 78% (95% CI 74; 82) for patients in the avelumab plus axitinib group and 72% (95% CI 68; 77) for patients in the sunitinib group. These endpoints are only available for the intention-to-treat (ITT) population across risk groups. (Figure 2) [6].

FIGURE 2 KAPLAN-MEIER PLOT OF OS IN THE JAVELIN RENAL 101 TRIAL

OS

Irrespective of PDL1 expression:



Kaplan-Meier plot of OS in the ITT population (across risk groups). From CHMP assessment report [6]

In the subgroup of patients with intermediate risk, 65 of 271 (24.0%) patients died in the avelumab plus axitinib group and 73 of 276 (26.4%) patients in the sunitinib group, resulting in a hazard ratio (HR) of 0.86 (95% CI 0.62; 1.20), $p=0.378$. In the subgroup of patients with poor risk, the corresponding numbers were 33 of 72 (45.8%) in the avelumab plus axitinib group and 45 of 71 (63.4%) in the sunitinib group (HR 0.57 (95% CI 0.36; 0.90), $p=0.015$). These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19 months [6]. Thus, both in the intermediate-risk and the poor-risk subgroups, the percentage of patients alive is highest for those treated with avelumab plus axitinib, the difference being statistically significant in the poor-risk patients.

Progression-free survival

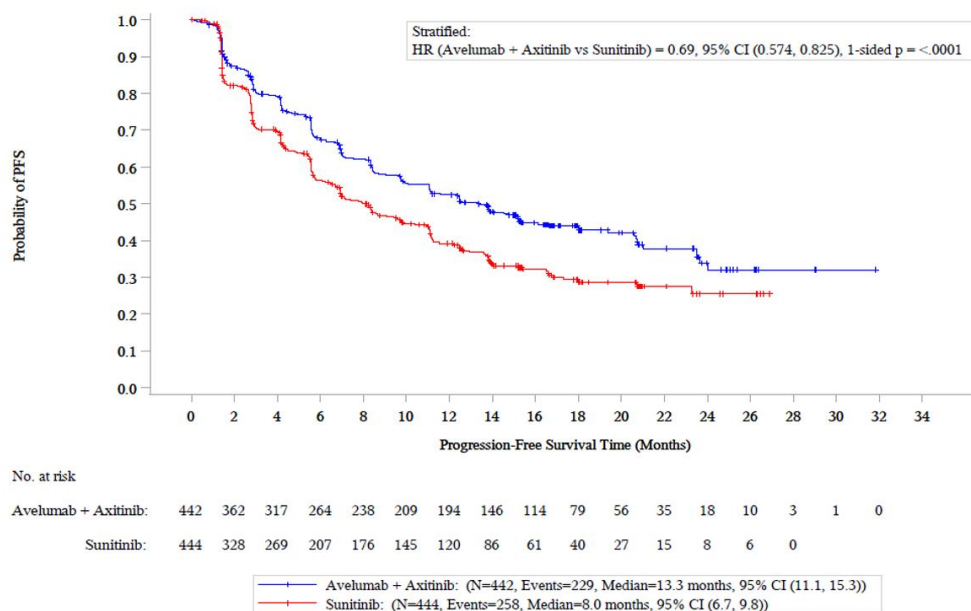
Progression-free survival (PFS) was defined as the time from randomisation to the first documentation of objective disease progression (as determined by blinded independent central review according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1) or death due to any cause, whichever occurred first [2]. PFS is generally regarded as a reliable surrogate marker for OS. Thus, in a situation like the current where OS data is immature, more reliability should be put on PFS data.

In the ITT population across risk groups, the median PFS was 13.3 months (95% CI 11.1; 15.3) in patients treated with avelumab plus axitinib and 8.0 months (95% CI 6.7; 9.8) in patients receiving sunitinib (HR 0.69 (95% CI 0.57; 0.83), $p < 0.0001$). The probability of no disease progression (being event-free) at 12 months was 52% (95% CI 47; 57) for avelumab plus axitinib and 39% (95% CI 34; 44) for sunitinib (Figure 3) [6].

FIGURE 3 KAPLAN-MEIER PLOT OF PFS IN THE JAVELIN RENAL 101 TRIAL

PFS

Irrespective of PD-L1 expression:



Kaplan-Meier plot of PFS in the ITT population (across risk groups). From CHMP assessment report [6]

In the subgroup of patients with intermediate risk, 148 of 271 (54.6%) patients progressed in the avelumab plus axitinib group and 158 of 276 (57.2%) patients in the sunitinib group, resulting in a HR of 0.76 (95% CI 0.60; 0.95), $p = 0.015$. In the subgroup of patients with poor risk, the corresponding numbers were 45 of 72 (62.5%) in the avelumab plus axitinib group and 56 of 71 (78.9%) in the sunitinib group (HR 0.51 (95% CI 0.34; 0.77), $p = 0.001$). These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19 months [6]. The results demonstrate that treatment with avelumab plus axitinib results in significantly longer time without disease progression as compared to sunitinib, both for the overall group and for patients with intermediate or poor risk.

Quality of life

In the JAVELIN Renal 101 trial, quality of life was measured using the EuroQol tool EQ-5D and the National Comprehensive Cancer Network functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index-19 (FKSI-19) instrument [7]. However, data on these measurements will not be available until late 2020, and thus cannot be included here.

Serious adverse events (grade 3-4)

Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03. Adverse events were reported for the safety population of all patients who received one or more doses of a trial drug (avelumab, axitinib, or sunitinib). No data are available for adverse events in the specific subgroups of intermediate-risk and poor-risk patients [2, 6].

The median duration of treatment was 8.6 months (range, 0.5 to 25.3) in patients who received avelumab, 9.0 months (range, 0.02 to 24.9) in patients who received axitinib, and 7.3 months (range, 0.2 to 23.0) in patients who received sunitinib. Patients who stopped one therapy (avelumab or axitinib) were allowed to continue the other therapy from the combination. The median relative dose intensity (defined as the ratio between delivered and planned dose intensity, expressed as a percentage) was 91.5%, 89.4%, and 83.9% among patients who received avelumab, axitinib, and sunitinib, respectively. Among patients who received axitinib in the combination group, 42.2% had at least one reduction in the dose of axitinib and 10.8% had at least one escalation in the dose of axitinib. Dose reductions of avelumab were not permitted. Of the patients who received sunitinib, 42.6% had at least one dose reduction [2].

Proportion of patients with grade 3-4 events

The proportion of patients with grade 3-4 events can be calculated as the number of patients with treatment-related adverse events grade ≥ 3 minus the number of patients who died due to toxicity of trial treatment divided by the number of treated patients:

$$\begin{aligned} \text{Avelumab + axitinib: } & (246 - 5)/434 = 55.5\% \\ \text{Sunitinib: } & (243 - 1)/439 = 55.1\% [2, 6] \end{aligned}$$

Qualitative description of safety data

The frequency of the most common treatment-related adverse event (any grade and \geq grade 3) is listed in Table 4.

The most common grade ≥ 3 treatment-related adverse events for avelumab plus axitinib were, in decreasing order, hypertension (24.4%), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (5.8%), diarrhoea (5.1%), and an increase in alanine aminotransferase (4.8%). Hypertension is a known adverse event of axitinib, while diarrhoea and an increase in alanine aminotransferase are known adverse reaction for both avelumab and axitinib [6]. For both diarrhoea and increased alanine aminotransferase, the frequencies reported were higher for the combination therapy than for each agent as monotherapy. The median time to resolution of diarrhoea of any grade was 20 days and median time to resolution of grade ≥ 3 was 6 days [6].

For patients treated with sunitinib, hypertension (15.3%) and haematological side effects such as neutropenia (7.7%), thrombocytopenia (5.5%) and anaemia (5.0%) were the most frequent grade ≥ 3 treatment-related adverse events [2]. This corresponds to the sunitinib summary of product characteristics (SPC), where hypertension has been reported in association with sunitinib, including severe hypertension (> 200 mmHg systolic or 110 mmHg diastolic) [8].

Treatment-related adverse events led to discontinuation of treatment in 15 of 434 (3.5%) patients treated with avelumab plus axitinib, and in 35 of 439 (8.0%) patients treated with sunitinib [6].

TABLE 4 TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS IN THE JAVELIN RENAL 101 TRIAL

Treatment-related adverse events	All treated patients (N = 873)			
	Avelumab plus axitinib (N = 434)		Sunitinib (N = 439)	
	All grades	Grade ≥3	All grades	Grade ≥3
	Number of patients (percent)			
Patients with events	414 (95.4)	246 (56.7)	423 (96.4)	243 (55.4)
Diarrhoea	235 (54.1)	22 (5.1)	196 (44.6)	11 (2.5)
Hypertension	208 (47.9)	106 (24.4)	142 (32.3)	67 (15.3)
Fatigue	156 (35.9)	13 (3.0)	159 (36.2)	16 (3.6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	144 (33.2)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)
Dysphonia	116 (26.7)	2 (0.5)	12 (2.7)	0
Nausea	107 (24.7)	3 (0.7)	148 (33.7)	5 (1.1)
Hypothyroidism	105 (24.2)	1 (0.2)	59 (13.4)	1 (0.2)
Stomatitis	96 (22.1)	8 (1.8)	100 (22.8)	4 (0.9)
Decreased appetite	86 (19.8)	7 (1.6)	115 (26.2)	4 (0.9)
Chills	62 (14.3)	1 (0.2)	16 (3.6)	0
Mucosal inflammation	58 (13.4)	5 (1.2)	60 (13.7)	4 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	57 (13.1)	21 (4.8)	43 (9.8)	9 (2.1)
Dysgeusia	56 (12.9)	0	141 (32.1)	0
Rash	54 (12.4)	2 (0.5)	42 (9.6)	2 (0.5)
Dyspnoea	53 (12.2)	6 (1.4)	24 (5.5)	1 (0.2)
Pruritus	53 (12.2)	0	19 (4.3)	0
Arthralgia	52 (12.0)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
Infusion-related reaction	52 (12.0)	7 (1.6)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	49 (11.3)	12 (2.8)	48 (10.9)	6 (1.4)
Weight decreased	49 (11.3)	7 (1.6)	17 (3.9)	1 (0.2)
Vomiting	42 (9.7)	1 (0.2)	68 (15.5)	7 (1.6)
Asthenia	41 (9.4)	5 (1.2)	54 (12.3)	8 (1.8)
Dyspepsia	24 (5.5)	0	74 (16.9)	0
Thrombocytopenia	12 (2.8)	1 (0.2)	78 (17.8)	24 (5.5)
Anaemia	9 (2.1)	1 (0.2)	73 (16.6)	22 (5.0)
Neutropenia	6 (1.4)	1 (0.2)	79 (18.0)	34 (7.7)

Treatment-related adverse events of any grade occurring in ≥10% or grade ≥3 events occurring in ≥5% of treated patients in the overall population. Based on Motzer et al, 2019 suppl, Table S3 [2]

Of the 434 patients who received avelumab plus axitinib, 166 patients (38.2%) had adverse events that were categorised as immune-related adverse events according to a prespecified case definition; 39 patients (9.0%) had events of grade 3 or higher [2]. The most frequent immune-related adverse events were immune-related thyroid disorders, which were observed in 105 patients (24.2%) who received avelumab plus axitinib. High-dose glucocorticoids (≥40 mg total daily dose of prednisone or equivalent) were administered to 48 patients (11.1%) who had an immune-related adverse event with avelumab plus axitinib [2].

Details on the frequency, duration, and reversibility of immune-related adverse events as presented in the preliminary avelumab SPC [9] are summarised in [Table 5](#). Please note, that the numbers in the table reflect the results of both the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial and the phase 1 JAVELIN Renal 100 trial.

TABLE 5 IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN JAVELIN RENAL 101 AND JAVELIN RENAL 100

Disease	Avelumab plus axitinib (N = 489)							
	CTCAE		Time to onset	Duration	Discontinuation of avelumab	Treatment	Treatment duration	Resolving
	All grade	Grade ≥3						
No. (%)	Median (range)		No. (%)	Medicine	Median (range)	Fraction at data cut-off		
Immune-related pneumonitis	3 (0.6)	0	3.7 mths (2.7 – 8.6 mths)	2.6 months (3.3 wks - >7.9 mths)	0	High dose corticosteroids (in 3 of 3 pts)	3.3 mths (3 wks - 22.3 mths)	2 of 3 pts (66.7%)
Immune-related hepatitis	31 (6.3)	21 (4.3)	2.3 mths (2.1 wks – 14.5 mths)	2.1 wks (2 days – 8.9 mths)	23 (4.7)	High dose corticosteroids (in 28 of 31 pts)	2.4 wks (1 day – 10.2 mths)	27 of 31 pts (87.1%)
Immune-related colitis	13 (2.7)	9 (1.8)	5.1 mths (2.3 wks – 14 mths)	1.6 wks (1 day - >9 mths)	2 (0.4)	High dose corticosteroids (in 12 of 13 pts)	2.3 wks (5 days – 4.6 mths)	10 of 13 pts (76.9%)
Immune-related pancreatitis	3 (0.6)	2 (0.4%)						
Immune-related myocarditis	3 (0.6)	2 (0.4)						
Immune-related endocrinopathies								
Thyroid disorders	121 (24.7)	2 (0.4)	2.8 mths (3.6 wks – 19.3 mths)	NE (8 days - >23.9 mths)	1 (0.2)			15 of 121 pts (12.4%)
Adrenal insufficiency	9 (1.8)	2 (0.4)	5.5 mths (3.6 wks – 8.7 mths)	2.8 mths (3 days – >15.5 mths)	0	High dose corticosteroids (2 of 9)	High dose: 8 days (5 – 11 days)	4 of 9 pts (44.4%)
Type 1 diabetes mellitus (without an alternative aetiology)	5 (1.0)	1 (0.2)	1.9 mths (1.1 mths – 7.3 mths)		1 (0.2)	Insulin		None
Immune-related nephritis and renal dysfunction	2 (0.4)	2 (0.4)	1.2 mths (2.9 wks – 1.8 mths)	1.3 wks (>4 days – 1.3 wks)	0	High dose corticosteroids (in 2 of 2 patients)	1.1 wks (3 days – 1.9 wks)	1 of 2 (50%)

Abbreviations: mths: months, pts: patients, wks: weeks. Based on preliminary avelumab SPC, section 4.8 Undesirable effects [9]

Overall, the safety profile observed for the combination of avelumab and axitinib is consistent with the known safety profiles of avelumab and axitinib when administered as monotherapies. The frequency of treatment-related adverse events, including events of grade 3 or higher, was similar for patients treated with avelumab plus axitinib and patients treated with sunitinib. [2]

Objective response rate

The ORR was defined as the percentage of patients with a confirmed best response of complete response or partial response according to RECIST, version 1.1 [2].

In the intermediate-risk group, 144 of 271 (53.1%) patients in the avelumab plus axitinib group and 74 of 276 (26.8%) in the sunitinib group had an objective response to treatment, resulting in an odds ratio (OR) of 3.10 (95% CI 2.13; 4.50). The corresponding numbers among poor-risk patients were 23 of 72 (31.9%) in the avelumab plus axitinib group and 9 in 71 (12.7%) in the sunitinib group (OR 3.23 (95% CI 1.29; 8.63)). These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19 months [6]. Further conversions and calculations showed a relative risk (RR) of 1.981 (95% CI 1.583; 2.481), $p < 0.001$ for patients with intermediate risk and an RR of 2.520 (95% CI 1.255; 5.062), $p = 0.0085$ for patients with poor risk, thus documenting a significantly higher ORR among patients treated with avelumab plus axitinib compared to patients treated with sunitinib, both among patients with intermediate risk and poor risk.

CheckMate 214

The first results of the CheckMate 214 trial were presented in Motzer et al, 2018 [3]. In addition, patient-related outcomes and extended follow-up results have been published [4, 5]. An overview of the available results is provided in [appendix 6.4, Table 16](#). Specific information, selected results and comments for the individual outcomes are provided below. Due to the long follow-up and since the focus of the CheckMate 214 trial was the intermediate-risk and poor-risk patients, all data needed for the analysis requested by the DMC [1] are available for this study. Still, to enable the best possible comparison between this and the JAVELIN Renal 101 trial, some data are also presented for the ITT population.

Overall survival

OS was defined as the time from randomisation to death [3].

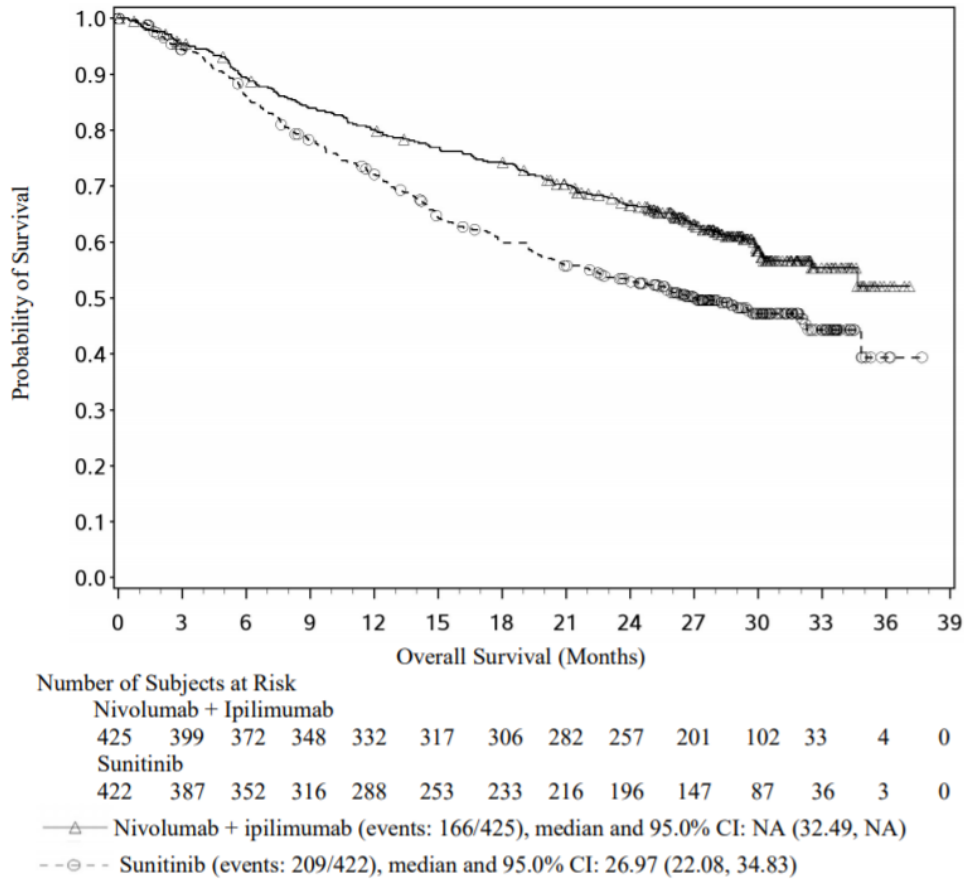
In the ITT population (across risk groups) and after a median follow-up of 32.4 months, median OS was NE (95% CI NE) in patients treated with nivolumab versus ipilimumab and 37.9 (95% CI 32.2; NE) in patients treated with sunitinib (HR 0.71 (95% CI 0.59; 0.86)) [5]. The 18-month OS rate in the ITT population was 78% (95% CI 74; 81) in patients treated with nivolumab plus ipilimumab versus 68% (95% CI 63; 72) in patients treated with sunitinib [3].

In patients at intermediate or poor risk, median OS was NE (95% CI 35.6; NE) in the nivolumab plus ipilimumab group and 26.6 months (95% CI 22.1; 33.4) in the sunitinib group (HR: 0.66 (95% CI 0.54; 0.80)) [5]. The 12- and 18-months OS rates were 80% (95% CI 76; 84) and 75% (95% CI 70; 78) in the nivolumab plus ipilimumab group and 72% (95% CI 67; 76) and 60% (95% CI 55; 65) in the sunitinib group, respectively [3]. At 30 months, OS was 60% (95% CI 55; 64) in the nivolumab plus ipilimumab group and 47% (95% CI 43; 52) in the sunitinib group [5].

A Kaplan-Meier plot of OS for patients at intermediate and poor risk is shown below ([Figure 4](#)). Please note that numbers are slightly different in this figure as compared to the text above, since the Kaplan-Meier plot

is taken from the nivolumab EPAR [10], where follow-up time is shorter as compared to in the extended follow-up publication by Motzer et al [5].

FIGURE 4 KAPLAN-MEIER PLOT OF OS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE OR POOR RISK FROM CHECKMATE 214



Kaplan-Meier plot for OS in patients with intermediate or poor risk. CheckMate 214 trial. Taken from nivolumab EPAR [10]

Progression-free survival

Progression-free survival was defined as the time from randomisation to first RECIST-defined progression or death [3]. While the first PFS results were based on assessment by an independent radiology review committee (IRRC) [3], PFS data of the extended follow-up was assessed per investigator using RECIST version 1.1 [5]. Only the data based on the IRRC assessment are presented here.

In the ITT population, median PFS was 12.4 months (95% CI 9.9; 16.5) in the nivolumab plus ipilimumab group versus 12.3 months (95% CI 9.8; 15.2) in the sunitinib group (HR: 0.98 (99.1% CI 0.79; 1.23)) [3]. The 12-month PFS rate was 50.6% in the nivolumab + ipilimumab group and 51.1% in the sunitinib group (no CIs provided) [11].

In patients with intermediate and poor risk, the median PFS was 11.6 months (95% CI 8.7; 15.5) in the nivolumab plus ipilimumab group and 8.4 months (95% CI 7.0; 10.8) in the sunitinib group, resulting in a HR of 0.82 (99.1% CI 0.64; 1.05) [3]. The 12-month PFS rate was 49.6% in the nivolumab plus ipilimumab group and 42.6% in the sunitinib group (no CIs provided) [11].

Quality of life

The CheckMate 214 trial included the assessment of PROs by use of the renal cancer specific instrument FKSI-19 and the standardised, generic EQ-5D-3L (3-level version of the EQ-5D) instrument [4].

Based on mixed model for repeated measures (MMRM) data, the mean changes in FKSI-19 score and EQ-5D-3L utility index score were higher with nivolumab plus ipilimumab than with sunitinib at most timepoints assessed, though not for the EQ-5D-3L visual analogue scale (VAS). For FKSI-19 total score there was a change of 4.00 (95% CI 1.91; 6.09) from baseline to week 103 for nivolumab plus ipilimumab and -3.14 (95% CI -6.03; -0.25) for sunitinib. For EQ-5D-3L VAS, there was a change of 10.07 (95% CI 4.35; 15.80) from baseline to week 103 for nivolumab plus ipilimumab and 6.40 (95% CI -1.36; 14.16) for sunitinib; and for EQ-5D-3L UK utility index, the change was 0.04 (95% CI -0.01; 0.09) for nivolumab plus ipilimumab and -0.04 (95% CI -0.11; 0.03) for sunitinib. [4]

Serious adverse events (grade 3-4)

Adverse events were graded according to the National Cancer Institute CTCAE, version 4.0 [3]. Adverse events were reported for the safety population, meaning all patients who received one or more doses of a trial drug (nivolumab, ipilimumab, or sunitinib) and reported from the first dose, and up to and including 30 days after the last study treatment dose. No data are available for adverse events in the specific subgroups of intermediate-risk and poor-risk patients [5].

Median duration of treatment was 7.9 months (95% CI 6.5; 8.4) in the nivolumab plus ipilimumab group and 7.8 months (6.4; 8.6) in the sunitinib group. Treated patients in the nivolumab plus ipilimumab group received a median of 14.0 doses (inter-quartile range (IQR) 4.0; 43.0) of nivolumab and 4.0 (4.0; 4.0) doses of ipilimumab. The median average daily dose of sunitinib received was 46.4 mg (IQR 37.0; 53.6) over the 28-day cycle. Dose reductions occurred in 286 (53%) of the 535 patients treated with sunitinib, primarily because of adverse events (278 patients). No dose reductions were allowed in the nivolumab plus ipilimumab group. [5]

Proportion of patients with grade 3-4 events

In the safety population, the proportion of patients with grade 3-4 events was 255 of 547 (47%) in the group receiving nivolumab plus ipilimumab and 342 of 535 (64%) in patients receiving sunitinib [5].

Qualitative description of safety data

The frequency of the most common treatment-related adverse event (all grade and grade 3-4) is listed in Table 6. The most common grade 3-4 treatment-related adverse events for nivolumab plus ipilimumab were, in decreasing order, increased lipase (10.4%), fatigue (4.4%) and diarrhoea (3.8%) [5]. The most notable adverse events associated with treatment with nivolumab plus ipilimumab were the immune-related adverse events described below, which sometimes require long-term treatment with corticosteroids [11].

Reflecting the significance of immune-related adverse events and a generally low tolerability of treatment with nivolumab plus ipilimumab is the discontinuation rate for patients treated with nivolumab plus ipilimumab: 21.6% of patients treated with the combination discontinued treatment due to treatment-related adverse events, while the same was the case for 15.4% of patients with grade 3-4 treatment-related adverse events [11].

Patients treated with nivolumab plus ipilimumab had to discontinue both nivolumab and ipilimumab if they had a treatment-related adverse event that required discontinuation. They could not continue on nivolumab maintenance therapy. [3]

TABLE 6 TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS IN THE CHECKMATE 214 TRIAL

Preferred term	All treated patients (N = 1,082)			
	Nivolumab plus ipilimumab (N = 547)		Sunitinib (N = 535)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
	Number of patients (percent)			
Patients with events	513 (93.8)	255 (46.6)	521 (97.4)	342 (63.9)
Fatigue	207 (37.8)	24 (4.4)	266 (49.7)	51 (9.5)
Pruritus	160 (29.3)	3 (0.5)	49 (9.2)	0
Diarrhoea	154 (28.2)	21 (3.8)	282 (52.7)	31 (5.8)
Rash	124 (22.7)	9 (1.6)	69 (12.9)	0
Nausea	110 (20.1)	8 (1.5)	205 (38.3)	7 (1.3)
Lipase increased	92 (16.8)	57 (10.4)	61 (11.4)	36 (6.7)
Hypothyroidism	89 (16.3)	2 (0.4)	139 (26.0)	1 (0.2)
Decreased appetite	76 (13.9)	7 (1.3)	135 (25.2)	6 (1.1)
Asthenia	74 (13.5)	10 (1.8)	92 (17.2)	13 (2.4)
Vomiting	60 (11.0)	4 (0.7)	115 (21.5)	10 (1.9)
Anaemia	36 (6.6)	2 (0.4)	83 (15.5)	23 (4.3)
Dysgeusia	31 (5.7)	0	180 (33.6)	1 (0.2)
Stomatitis	24 (4.4)	0	150 (28.0)	14 (2.6)
Dyspepsia	16 (2.9)	0	97 (18.1)	0
Mucosal inflammation	14 (2.6)	1 (0.2)	154 (28.8)	15 (2.8)
Hypertension	12 (2.2)	4 (0.7)	219 (40.9)	90 (16.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	6 (1.1)	1 (0.2)	233 (43.6)	49 (9.2)
Thrombocytopenia	3 (0.5)	0	95 (17.8)	23 (4.3)

Treatment-related adverse events of any grade reported in $\geq 15\%$ of all treated patients in any arm. Based on Motzer et al, 2019 suppl, Table 4 [5]

Of the 547 patients who received nivolumab plus ipilimumab, 443 patients (81%) had adverse events that were potentially immune-related. The most frequent immune-related adverse events in patients treated with nivolumab and ipilimumab affected the skin (273 of 547 patients (49.9%)), the gastrointestinal system (162 in 547 patients (29.6%)), the thyroid (152 of 547 patients (27.8%)), but also renal, hepatic and other endocrine immune-related adverse events were observed [5]. Overall, 157 of 547 patients (29%) treated with nivolumab plus ipilimumab received 40 mg or more of prednisone daily or equivalent to manage immune-related treatment-related adverse events; 102 (19%) received 40 mg or more of prednisone daily or equivalent continuously for 2 weeks or longer, and 53 (10%) received 40 mg or more of prednisone daily or equivalent continuously for 30 days or more [5].

Details on the frequency, duration, and reversibility of immune-related adverse events as presented in the nivolumab SPC [10] is summarised in Table 7.

TABLE 7 IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS IN THE CHECKMATE 214 TRIAL

Disease	Nivolumab plus ipilimumab (N = 547)						
	CTCAE		Time to onset	Duration (time to resolution)	Discontinuation of nivolumab plus ipilimumab	Treatment (high-dose corticosteroids)	Resolution
	All grade	Grade ≥3					
No. (% of treated patients)	Median (range)		No. (% of treated patients)	No. (% of patients, who experienced the immune-related AE)			
Immune-related pneumonitis <i>Including interstitial lung disease</i>	34 (6.2)	6 (1.1)	2.6 mths (0.25 – 20.6 mths)	6.1 wks (0.7 – 85.9 wks)	12 (2.2)	20 (59)	31 (91.2%)
Immune-related hepatotoxicity <i>Liver function test abnormalities</i>	101 (18.5)	45 (8.2)	2.0 mths (0.4 – 26.8 mths)	6.1 wks (0.1 – 82.9 wks)	24 (4.4)	35 (35)	86 (85.1%)
Immune-related colitis <i>Diarrhoea or colitis</i>	154 (28.2)	27 (4.9)	1.2 mths (0 – 24.7 mths)	2.4 wks (0.1 – 103.1 wks)			140 (91.5%)
Immune-related skin adverse reactions <i>Rash</i>	267 (48.8)	20 (3.7)	0.9 mths (0.0 – 17.9 mths)	11.6 wks (0.1 – 126.7)	8 (1.5)	19 (7)	192 (72.2)
Hypersensitivity / Infusion reactions	22 (4.0)	0			0	2 (9)	
Immune-related endocrinopathies							
Thyroid disorders	149 (27.2)	7 (1.3)	1.9 (0.0 – 22.3 wks)	0.4 – 130.3 wks	16 (2.9)	53 (25)	76 (42.7)
Hypophysitis	22 (4.0)	15 (2.7)					
Hypopituitarism	2 (0.4)	0					
Adrenal insufficiency	30 (5.5)	14 (2.6)					
Diabetes mellitus <i>Incl. type 1 diabetes mellitus</i>	8 (1.5)	5 (0.9)					
Immune-related nephritis and renal dysfunction	48 (8.8)	7 (1.3)	2.1 mths (0.0 – 16.1 mths)	13.2 wks (0.1 – 106.0 wks)	7 (1.3)	13 (27)	37 (77.1%)

Abbreviations: AE: adverse events, mths: months, wks: weeks. Based on nivolumab SPC, section 4.8 Undesirable effects [10]

Objective response rate

The objective response rate (ORR) was defined as the percentage of patients having a confirmed best response of complete response or partial response according to RECIST, version 1.1, on the basis of IRRC assessment [3].

After a median follow-up of 25.2 months, 177 of 425 (42%) intermediate-risk and poor-risk patients treated with nivolumab plus ipilimumab had an objective response, while the corresponding number was 112 of 422 (27%) in patients treated with sunitinib [3].

5.1.3 Comparative analyses

The results of the indirect comparisons conducted are summarised in [appendix 6.5, Table 17](#). Specific comments for the individual endpoints are provided below.

Overall survival

It was not possible to conduct indirect comparisons for median OS or OS at 12 months for patients with intermediate and poor risk, since these specific data were not available for the JAVELIN Renal 101 trial. Instead, an indirect comparison of the available hazard ratios for OS in patients with intermediate and poor risk has been conducted. The analysis showed a nonsignificant difference (HR: 1.209 (95% CI 0.876; 1.668), $p=0.248$) ([Table 17](#)). We therefore conclude that there is no difference between treatment with avelumab plus axitinib and treatment with nivolumab plus ipilimumab in terms of OS.

Progression-free survival

It was not possible to conduct indirect comparisons for median PFS or PFS at 12 months for patients with intermediate and poor risk, since these specific data were not available for the JAVELIN Renal 101 trial. Instead, an indirect comparison of the available hazard ratios for PFS in patients with intermediate and poor risk, as presented in the CHMP assessment report [6], has been conducted. The analysis showed a tendency for avelumab plus axitinib being superior to nivolumab plus ipilimumab (HR: 0.839 (95% CI 0.646; 1.089), $p=0.188$) ([Table 17](#)).

In addition, an indirect comparison of median PFS was conducted for the ITT population, as patients with intermediate or poor risk constitute the main part of the ITT population (see above). This analysis showed that median PFS was 5.2 months longer in the avelumab plus axitinib group compared with the nivolumab plus ipilimumab group ([Table 17](#)). The DMC's MCRD for PFS in patients with intermediate or poor risk is 3 months [1] and thus, the result of the indirect comparative analysis suggests, that avelumab plus axitinib has a higher clinical value as compared to nivolumab plus ipilimumab. The superior PFS underlines the necessity of combinational TKI-immunotherapy in order to reach a high rate of rapid tumour response. This choice of therapy is especially important in patients needing imminent tumour reduction, and in patients not found fit for doublet immunotherapy.

Quality of life

It was not possible to carry out any indirect comparative analysis for PROs, as no data are available for this outcome for the JAVELIN Renal 101 trial.

Serious adverse events, grade 3-4

Safety was reported for the safety population (across IMDC risk groups) for both trials, and thus no specific safety data are available for patients with intermediate or poor risk. The indirect comparative analysis for grade 3-4 events and the qualitative assessment of safety data provided below is thus based on the safety populations.

The indirect comparison conducted for the safety population showed higher RR of grade 3-4 treatment-related serious adverse events in the avelumab plus axitinib group compared with the nivolumab plus ipilimumab group (RR: 1.381 (95% CI 1.175; 1.625), $p < 0.001$). (Table 17). However, avelumab plus axitinib still seems to be more tolerable. This is illustrated by the higher frequency of treatment-related adverse events leading to discontinuation for nivolumab plus ipilimumab. 21.6% of patients treated with nivolumab plus ipilimumab discontinued treatment due to drug-related adverse events, and grade 3-4 drug-related adverse events leading to discontinuation were reported in 15.4% of patients [11]. In comparison, 3.5% of patients treated with avelumab plus axitinib discontinued treatment due to drug-related adverse events [6]. Part of this discrepancy may be due to the higher frequency of immune-related adverse events in patients treated with nivolumab plus ipilimumab, some of which require long-term treatment with corticosteroids [11]. While 38.2% of patients treated with avelumab plus axitinib experienced immune-related adverse events, it was the case for 81.0% of patients treated with the combination of nivolumab and ipilimumab.

Objective response rate

The indirect comparative analysis conducted for the ORR showed a RR in favour of avelumab plus axitinib compared with nivolumab plus ipilimumab with a risk difference of ~12 %-points and a RR of 1.297 (95% CI 0.969; 1.736), $p = 0.08$. (Table 17). Though the difference did not reach significance, the difference was greater than the MCRD stated by the DMC [1].

5.2 What is the added clinical value of avelumab in combination with axitinib in patients with advanced RCC, who belong to the IMDC favourable-risk group?

Population

Adult patients with favourable risk, according to the IMDC criteria, with advanced or metastatic RCC, who are previously untreated.

Intervention

Avelumab in combination with axitinib.

Comparator

Sunitinib.

5.2.1 Presentation of relevant studies

The JAVELIN Renal 101 trial presents a head-to-head comparison between avelumab plus axitinib and sunitinib [2]. No additional studies have been searched for. While the peer-reviewed publication by Motzer et al, 2019 presents the results of IA1 [2], the results from IA2 are from the CHMP assessment report [6]. Due to the longer follow-up time, data from the IA2 are presented here.

Patients were categorised as PD-L1 positive or PD-L1 negative according to the PD-L1 expression level of their tumour, and the JAVELIN Renal 101 study has focused on the subgroup of patients with PD-L1 positive tumours. Though the participating patients were categorised according to their IMDC risk score, patients in the favourable risk group were not a specific focus of the trial. Consequently, the specific data and analyses conducted for this subgroup are limited [2,6].

5.2.2 Results per study

JAVELIN Renal 101

Whereas the Motzer et al, 2019 publication presented the first interim analysis [2], data from IA2 are available in the preliminary CHMP assessment report [6]. An overview of the available results is provided in [appendix 6.4, Table 15](#). Specific information, selected results and comments for the individual outcomes are provided below. Definition of the various outcomes corresponds to those provided in [section 5.1.1](#). Since the data provided in the preliminary CHMP assessment report have the longest follow-up, these will primarily be referred to.

Overall survival

Available data from the ITT population across IMDC risk groups are presented above ([section 5.1.1](#)). No data are available for median OS or the OS rate at 12 or 24 months for the favourable-risk group, separately.

In the subgroup of patients with favourable risk, 9 of 94 (9.6%) patients died in the avelumab plus axitinib group and 11 of 96 (11.5%) patients in the sunitinib group, resulting in a HR of 0.81 (95% CI 0.34; 1.96), $p=0.643$. These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19

months [6]. The results indicate a better survival for patients treated with avelumab plus axitinib as compared to sunitinib, although the difference was not statistically significant.

Progression-free survival

Data from the ITT population across IMDC risk groups is presented above (section 5.1.1). No data are available for median PFS or PFS rate at 12 months for the favourable-risk group.

In the subgroup of patients with favourable risk, 34 of 94 (36.2%) patients progressed in the avelumab plus axitinib group and 43 of 96 (44.8%) patients in the sunitinib group, resulting in a HR of 0.63 (95% CI 0.40; 0.99), $p=0.044$. These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19 months [6]. Thus, patients in the favourable-risk group treated with avelumab plus axitinib have a significantly better PFS as compared to patients treated with sunitinib.

Quality of life

In the JAVELIN Renal 101 trial, quality of life is being measured using the EQ-5D-3L tool and the FKSI-19 instrument [7]. However, data on these measurements will not be available until late 2020, and thus cannot be included here.

Serious adverse events (grade 3-4)

Adverse events were reported for the safety population of all patients who received one or more doses of a trial drug (avelumab, axitinib, or sunitinib). No data are available for adverse events in the specific subgroup of favourable-risk patients [2, 6]. Thus, data correspond to those data presented in section 5.1.1.

Objective response rate

In the favourable-risk group, 63 of 94 (67.0%) patients in the avelumab plus axitinib group and 38 of 96 (39.6%) patients in the sunitinib group had an objective response to treatment, resulting in an OR of 3.10 (95% CI 1.65; 5.87). These numbers are based on the IA2 and reached after a median follow-up of approximately 19 months [6]. Further conversions and calculations showed a relative risk (RR) of 1.693 (95% CI 1.273; 2.251), $p<0.001$, and thus, patients treated with avelumab plus axitinib experienced a markedly higher and significant ORR as compared to patients treated with sunitinib.

5.2.3 Comparative analyses

Relevant results and analyses provided in the JAVELIN Renal 101 head-to-head trial comparing avelumab plus axitinib with sunitinib in patients with advanced RCC are supplemented with additional analyses and summarised in appendix 6.5, Table 18. Specific comments for the individual endpoints are provided below.

Overall survival

Although data were immature, a hazard ratio was calculated for overall survival in patients with favourable risk. After a median follow-up time of approximately 19 months, 9 of 94 (9.6%) of patients in the avelumab plus axitinib group and 11 of 96 (11.5%) of patients in the sunitinib group had died. The corresponding HR was 0.81 (95% CI 0.34; 1.96) and thus numerically in favour of avelumab plus axitinib although not statistically significant [6]. Data were not available to compare OS at 12 or 24 months for patients with favourable risk.

Progression-free survival

After a median follow-up of about 19 months, 34 of 94 (36.2%) of patients receiving treatment with avelumab plus axitinib experienced progression of disease. The corresponding number was 43 of 96

(44.8%) for patients treated with sunitinib. This corresponds to a statistically significant HR of 0.63 (95% CI 0.40; 0.99) in favour of avelumab plus axitinib [6]. Data were not available to compare PFS at 12 months for patients with favourable risk.

Quality of life

No PROs are yet available for the JAVELIN Renal 101 trial.

Serious adverse events, grade 3-4

Safety was only reported for the safety population (across IMDC risk groups), and thus no specific safety data are available for patients with favourable risk. The comparative analysis for grade 3-4 events and the qualitative assessment of safety data provided below are thus based on the safety populations.

The comparative analysis conducted for the safety population showed that the frequency of grade 3-4 events was comparable between avelumab plus axitinib and sunitinib, with a risk ratio of 1.007 (95% CI 0.89;1.14), $p=0.946$ (Table 18).

While the frequency of grade 3-4 events was similar for avelumab plus axitinib compared with sunitinib, the nature of the most frequent grade 3-4 events was different. In particular, haematological manifestations such as thrombocytopenia, anaemia and neutropenia were common grade 3-4 treatment-related adverse events for sunitinib, while such toxicities were rarely observed in patients treated with avelumab plus axitinib (Table 4). Hypertension was the most frequent grade 3-4 treatment related adverse event in both study arms, though with a higher frequency in the avelumab plus axitinib group. Nevertheless, avelumab plus axitinib seems to be more tolerable than sunitinib, in that 8.0% of patients treated with sunitinib discontinued treatment due to drug-related adverse events compared to 3.5% for avelumab plus axitinib [6].

Objective response rate

The odds ratio for the objective response rate in patients with favourable risk was 3.10 (95% CI 1.65; 5.87) [6]. This was converted to a risk ratio of 1.69 (95% CI 1.27; 2.25), $p<0.001$, and the indirect comparative analysis conducted for the ORR showed an absolute response difference of ~27 %-points in favour of avelumab plus axitinib (Table 18). This was greater than the MCRD stated by the DMC and highly statistically significant [1], proving a superior clinical value of avelumab plus axitinib.

5.3 Other considerations

5.3.1 PD-L1

The expected indication for avelumab plus axitinib is independent of the PD-L1 expression of the tumour. The immune checkpoint inhibitor avelumab is a human IgG1 monoclonal antibody directed against PD-L1. Upon binding to PD-L1, avelumab blocks the interaction between PD-L1 and PD-1 and B7.1 receptors, respectively. This removes the suppressive effects of PD-L1 on cytotoxic CD8+ T-cells, which results in the restoration of anti-tumour T-cell responses [6]. In accordance with a PD-L1 specific mode of action for avelumab, a phase 1B trial showed that a higher percentage of patients with PD-L1 expression of at least 1% on tumour-associated immune cells, had objective responses than the patients with PD-L1 expression of less than 1% on those cells [12]. Along this line, the phase 3 trial JAVELIN Renal 101 focused on patients with PD-L1 positive tumours, while also including those with a PD-L1 negative tumour [2].

Efficacy of avelumab plus axitinib according to PD-L1 expression

Table 8, Figure 5 and Figure 6 summarise the efficacy of avelumab plus axitinib according to whether the tumour is positive or negative for PD-L1 expression.

A longer PFS among patients who received avelumab plus axitinib than among those who received sunitinib was observed both among the patients with PD-L1 positive tumours (Figure 6) and in the overall population (Figure 3). Due to immaturity of data, conclusions cannot be drawn on whether this is also the case for overall survival.

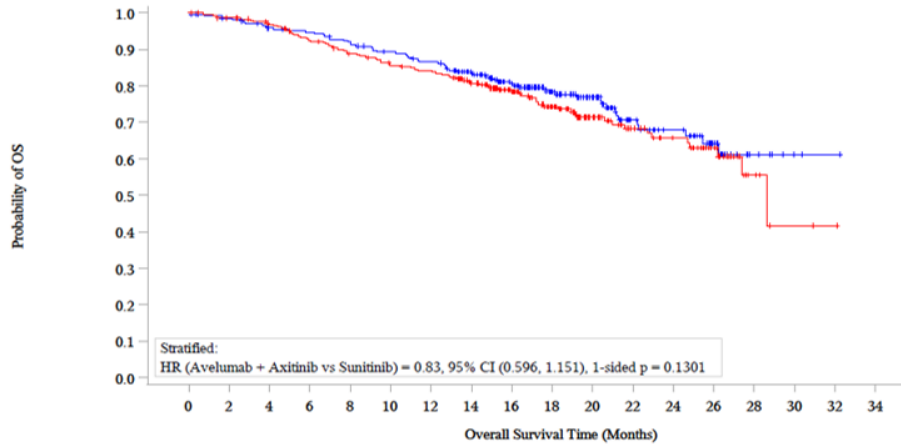
TABLE 8 EFFICACY OF AVELUMAB PLUS AXITINIB ACCORDING TO PD-L1 EXPRESSION

	Patients with PD-L1 positive tumours		Patients with PD-L1 negative tumours	
	Avelumab plus axitinib (N = 270)	Sunitinib (N = 290)	Avelumab plus axitinib (N = 132)	Sunitinib (N = 120)
Overall survival				
Subjects with events, n (%)	66 (24.4)	79 (27.2)	31 (23.5)	37 (30.8)
Kaplan-Meier estimates (months) median (95% CI)	NE (NE; NE)	28.6 (27.4; NE)	30.0 (NE; NE)	NE (25.5; NE)
Probability of being event-free at 18 months (95% CI)	0.783 (0.725; 0.831)	0.743 (0.683; 0.794)	0.794 (0.710; 0.857)	0.719 (0.625; 0.792)
HR (95% CI), p value	0.83 (0.596; 1.151), p=0.1301		0.79 (0.484; 1.277)	
Progression-free survival				
Subjects with events, n (%)	138 (51.1)	171 (59.0)	70 (53.0)	71 (59.2)
Kaplan-Meier estimates (months) median (95% CI)	13.8 (10.1; 20.7)	7.0 (5.7; 9.6)	12.5 (8.3; 16.6)	8.7 (5.7; 12.5)
Probability of being event-free at 18 months (95% CI)	0.457 (0.392; 0.520)	0.286 (0.225; 0.351)	0.403 (0.307; 0.497)	0.306 (0.213; 0.404)
HR (95% CI), p value	0.62 (0.490; 0.777), p<0.0001		0.87 (0.622; 1.220), NR	
Objective response				
n (%)	151 (55.9)	79 (27.2)	65 (49.2)	35 (29.2)
95% CI	49.8; 61.9	22.2; 32.8	40.4; 58.1	21.2; 38.2
Odds ratio (95% CI)	3.507 (2.391; 5.026)		2.241 (1.303; 4.026)	

Efficacy outcomes according to PD-L1 expression. NE: not estimable; NR, not reported. Based on p48 in the preliminary CHMP assessment report [6]

FIGURE 5 KAPLAN-MEIER PLOT OF OS ACCORDING TO PD-L1 EXPRESSION

PD-L1 positive:

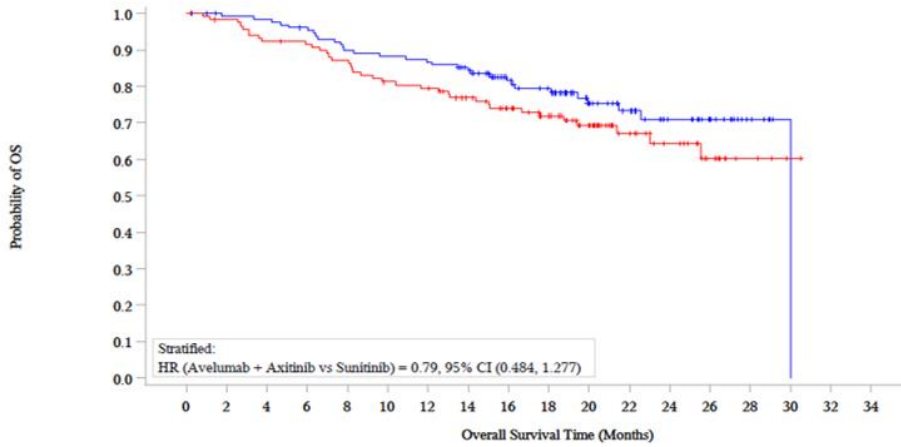


No. at risk

Avelumab + Axitinib:	270	262	251	247	239	229	221	197	159	118	89	53	43	25	9	4	1	0
Sunitinib:	290	281	271	256	243	232	227	197	148	115	81	61	48	30	8	2	1	0

— Avelumab + Axitinib: (N=270, Events=66, Median=NE, 95% CI (NE, NE))
— Sunitinib: (N=290, Events=79, Median=28.6 months, 95% CI (27.4, NE))

PD-L1 negative:



No. at risk

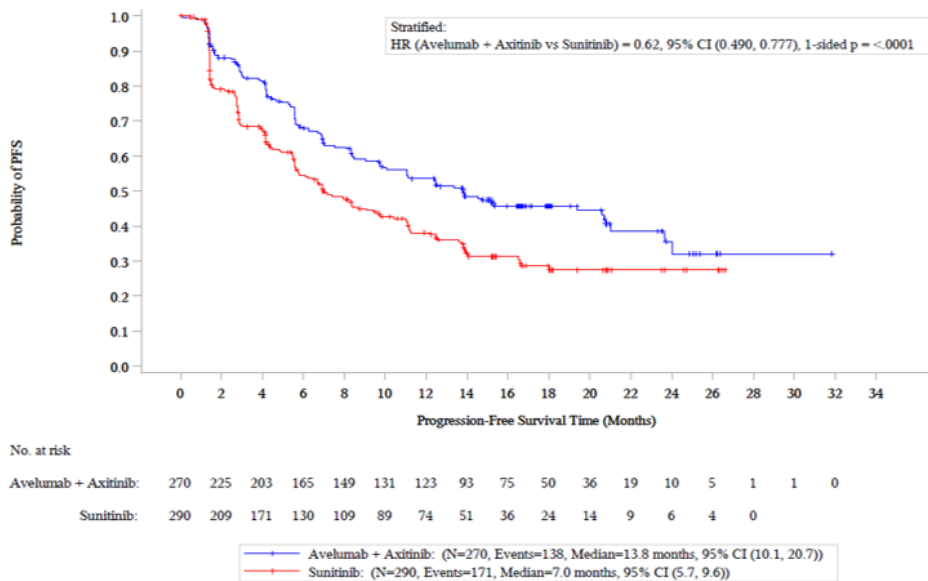
Avelumab + Axitinib:	132	128	127	123	115	113	111	103	78	69	47	36	25	16	7	1	0
Sunitinib:	120	116	109	107	102	94	92	83	73	62	47	30	21	12	4	1	0

— Avelumab + Axitinib: (N=132, Events=31, Median=30.0 months, 95% CI (NE, NE))
— Sunitinib: (N=120, Events=37, Median=NE, 95% CI (25.5, NE))

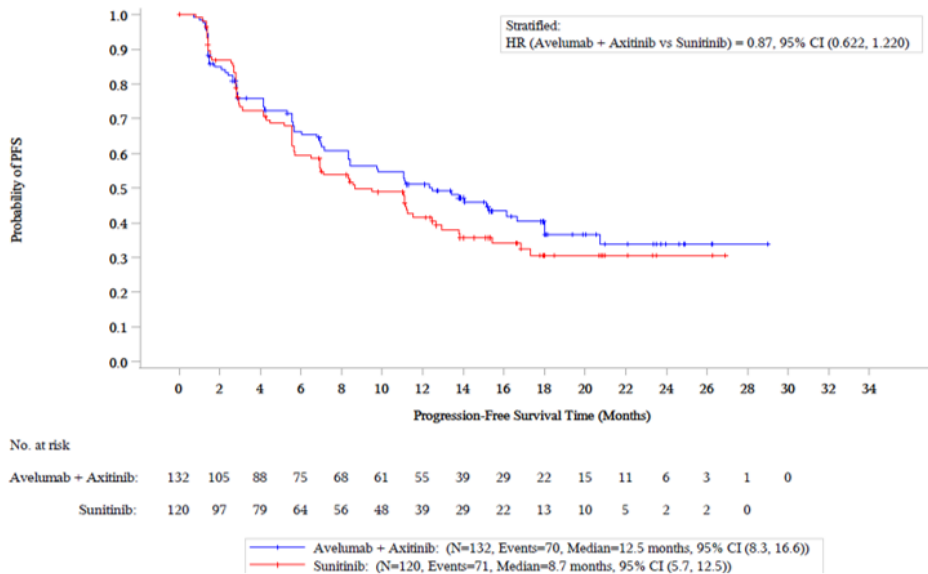
Kaplan-Meier plot of OS according to PD-L1 expression. From CHMP assessment report [6]

FIGURE 6 KAPLAN-MEIER PLOT OF PFS ACCORDING TO PD-L1 EXPRESSION

PD-L1 positive:



PD-L1 negative:



Kaplan-Meier plot of PFS according to PD-L1 expression. From CHMP assessment report [6]

Assessment of PD-L1 expression

PD-L1 expression was assessed at a central laboratory with the use of the Ventana PD-L1 (SP263) assay (Ventana Medical Systems) [2]. The Ventana PD-L1 (SP263) assay is a qualitative immunohistochemical assay using rabbit monoclonal anti-PD-L1 clone SP263. It is used for the assessment of the PD-L1 protein in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue stained with OptiView DAB IHC Detection Kit on a VENTANA BenchMark ULTRA instrument [13].

PD-L1 positive tumours were defined as those tumours with PD-L1 staining of any intensity in tumour-associated immune cells covering $\geq 1\%$ of tumour area [2, 6].

6 Appendices

6.1 Literature search

TABLE 9 SEARCH STRING MEDLINE

History [Download history](#) [Clear history](#)

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#15	Add	Search (#13 AND #14)	43	04:49:59
#14	Add	Search (("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]))	1183694	04:49:45
#13	Add	Search (#11 OR #12)	169	04:49:32
#12	Add	Search (#6 AND #9 AND #10)	154	04:49:23
#11	Add	Search (#6 AND #7 AND #8)	18	04:49:12
#10	Add	Search (Ipilimumab[mh] OR Ipilimumab[tiab] OR MDX-010[tiab] OR MDX010[tiab] OR MDX-CTLA-4[tiab] OR Yervoy[tiab])	3105	04:49:04
#9	Add	Search (Nivolumab[mh] OR nivolumab[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR MDX1106[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR Opdivo[tiab])	3917	04:48:51
#8	Add	Search (avelumab[nm] OR avelumab[tiab] OR MSB0010718C[tiab] OR bavencio[tiab])	323	04:48:39
#7	Add	Search (Axitinib[mh] OR axitinib[tiab] OR AG-013736[tiab] OR AG013736[tiab] OR Inlyta*[tiab])	921	04:48:28
#6	Add	Search (#1 OR #4 OR #5)	71274	04:48:19
#5	Add	Search (hypernephroma*[tiab] OR RCC[tiab] OR mccRCC[tiab] OR mRCC[tiab])	16848	04:48:10
#4	Add	Search (#2 AND #3)	63797	04:47:59
#3	Add	Search ((cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab])	2097506	04:47:47
#2	Add	Search (renal cell[tiab] OR kidney[tiab])	443792	04:47:36
#1	Add	Search Carcinoma, Renal Cell[mh]	31741	04:47:26

TABLE 10 SEARCH STRING CENTRAL

-	+	#1	("renal cell" OR kidney) near/3 (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*); ti, ab, kw	Limits	3313
-	+	#2	(hypernephroma* OR RCC OR mccRCC OR mRCC OR aRCC OR accRCC); ti, ab, kw	Limits	1495
-	+	#3	#1 OR #2	Limits	3448
-	+	#4	(avelumab OR MSB0010718C OR bavencio*); ti, ab, kw	Limits	149
-	+	#5	(axitinib OR "AG 013736" OR AG013736 OR Inlyta*); ti, ab, kw	Limits	269
-	+	#6	(nivolumab OR "BMS 936558" OR "MDX 1106" OR "ONO 4538" OR Opdivo*); ti, ab, kw	Limits	1344
-	+	#7	(ipilimumab OR "MDX 010" OR MDX010 OR "MDX CTLA 4" OR Yervoy*); ti, ab, kw	Limits	969
-	+	#8	#3 AND #4 AND #5	Limits	14
-	+	#9	#3 AND #6 AND #7	Limits	91
-	+	#10	#8 OR #9	Limits	103
-	+	#11	("conference abstract" OR review) w	Limits	179214
-	+	#12	NCT*:au	Limits	142310
-	+	#13	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch); so	Limits	264523
-	+	#14	#10 NOT (#11 OR #12 OR #13) in Trials	Limits	22

TABLE 11 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA FOR CLINICAL QUESTION 1

Inclusion criteria	<p>Population: Adult patients with intermediate or poor risk (according to IMDC's criteria), previously untreated, advanced renal cell carcinoma (RCC).</p> <p>Intervention: Avelumab combined with axitinib</p> <p>Comparator: Nivolumab combined with ipilimumab</p> <p>Outcomes: OS, PFS, ORR, adverse events, quality of life</p> <p>Study design: randomised controlled trials, phase 3</p> <p>Language restrictions: None</p> <p>Other search limits or restrictions applied: None</p>
Exclusion criteria	<p>Non-randomised, uncontrolled trials</p> <p>Phase 1 or 2 trials</p> <p>Studies including patients who had any previous systemic treatment (including chemotherapy) for their advanced disease</p>

TABLE 12 INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA FOR CLINICAL QUESTION 2

Inclusion criteria	<p>Population: Adult patients with favourable risk (according to IMDC's criteria), previously untreated, advanced renal cell carcinoma (RCC).</p> <p>Intervention: Avelumab combined with axitinib</p> <p>Comparator: sunitinib</p> <p>Outcomes: OS, PFS, ORR, adverse events, quality of life</p> <p>Study design: randomised controlled trials, phase 3</p> <p>Language restrictions: None</p> <p>Other search limits or restrictions applied: None</p>
Exclusion criteria	<p>Non-randomised, uncontrolled trials</p> <p>Phase 1 or 2 trials</p> <p>Studies including patients who had any previous systemic treatment (including chemotherapy) for their advanced disease</p>

6.2 Main characteristics of included studies

Study characteristics

TABLE 13 MAIN STUDY CHARACTERISTICS JAVELIN RENAL 101

Trial name (official title from ClinicalTrials.gov)	JAVELIN Renal 101 A study of avelumab with axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer
NCT number	NCT02684006
Objective	The objective of the trial was to show the superiority of avelumab plus axitinib over sunitinib with respect to either progression-free survival (PFS) or overall survival (OS) among patients with PD-L1 positive tumours.
Publications – title, author, journal, year	Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Mar 21;380(12):1103-1115 [2]
Study type and design	The study was a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial comparing avelumab plus axitinib with sunitinib. Randomisation (1:1) was stratified according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score (0 vs 1) and geographic region (United States vs Canada and Western Europe vs. the rest of the world). Since the study was open-label, the investigators and patients were not masked to treatment assignment. No crossover was allowed. The study is ongoing.
Follow-up time	By the date of data cut-off for IA1 (June 2018), the median follow-up time for PFS in the overall population was 10.8 months in the avelumab plus axitinib group and 8.6 months in the sunitinib group, as reported in Motzer et al, 2019 [2]. By the date of data cut-off for IA2 (Jan 2019), the median duration of OS follow-up was approximately 19 months for both arms, as reported in the CHMP assessment report [6]. The trial is ongoing.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion and exclusion criteria, as they appear for this trial on www.clinicaltrials.gov Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Histologically or cytologically confirmed advanced or metastatic RCC with clear cell component • Availability of a formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumour tissue block from a de novo tumour biopsy during screening (biopsied tumour lesion should not be a RECIST target lesion). Alternatively, a recently obtained archival FFPE tumour tissue block (not cut slides) from a primary or metastatic tumour resection or biopsy could be provided if the following criteria were met: 1) the biopsy or resection was performed within 1 year of randomisation AND 2) the patient has not received any intervening systemic anti-cancer treatment from the time the tissue was obtained and randomisation onto the current study. If an FFPE tissue block could not be provided as per documented regulations, then 15 unstained slides (10 minimum) were acceptable • Availability of an archival FFPE tumour tissue from primary tumour resection specimen (if not provided per above). If an FFPE tissue block could not be provided as per documented regulations 15 unstained slides (10 minimum) were acceptable • At least one measurable lesion as defined by RECIST version 1.1 that had not been previously irradiated • ECOG performance status 0 or 1 • Adequate bone marrow function, renal and liver functions

	<p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior systemic therapy directed at advanced or metastatic RCC • Prior adjuvant or neoadjuvant therapy for RCC if disease progression or relapse had occurred during or within 12 months after the last dose of treatment. • Prior immunotherapy with interleukin-2, interferon-α, or anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2, anti CD137, or anti cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 antibody (including ipilimumab), or any other antibody or drug specifically targeting T cell co stimulation or immune checkpoint pathways • Prior therapy with axitinib and/or sunitinib as well as any prior therapies with other VEGF pathway inhibitors • Newly diagnosed or active brain metastasis • Known severe hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies (grade ≥ 3), any history of anaphylaxis, or uncontrolled asthma (i.e. 3 or more features of partially controlled asthma Global Initiative for Asthma 2011) • Any of the following in the previous 12 months: myocardial infarction, severe/unstable angina, coronary/peripheral artery bypass graft, symptomatic congestive heart failure, left ventricular ejection fraction less than lower limit of normal, clinically significant pericardial effusion, cerebrovascular accident, transient ischemic attack • Any of the following in the previous 6 months: deep vein thrombosis or symptomatic pulmonary embolism • Vaccination within 4 weeks of the first dose of avelumab and while on trial was prohibited except for administration of inactivated vaccines (for example, inactivated influenza vaccines) 																																																												
<p>Intervention</p>	<p>In the combination group (n= 442) avelumab was administered at a dose of 10 mg per kilogram of body weight as a 1-hour intravenous infusion every 2 weeks and axitinib was administered orally at a starting dose of 5 mg twice daily on a continuous dosing scale. In the control group (n=444), sunitinib was administered at a dose of 50 mg orally once daily for 4 weeks of a 6-week cycle.</p> <p>Dose escalations and reductions of axitinib and dose reductions of sunitinib were possible. Dose reductions of avelumab were not permitted, but subsequent infusions could be omitted in response to persisting toxic effects.</p>																																																												
<p>Baseline characteristics</p>	<p>Baseline characteristics of the overall study population</p> <table border="1" data-bbox="486 1323 1433 2004"> <thead> <tr> <th></th> <th>Avelumab + axitinib (n=442)</th> <th>Sunitinib (n=444)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (range) - years</td> <td>62.0 (29.0 – 83.0)</td> <td>61.0 (27.0 – 88.0)</td> </tr> <tr> <td>Sex – no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>316 (71.5)</td> <td>344 (77.5)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>126 (28.5)</td> <td>100 (22.5)</td> </tr> <tr> <td>IMDC prognostic group – no (%) †</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Favourable</td> <td>94 (21.3)</td> <td>96 (21.6)</td> </tr> <tr> <td> Intermediate</td> <td>271 (61.3)</td> <td>276 (62.2)</td> </tr> <tr> <td> Poor</td> <td>72 (16.3)</td> <td>71 (16.0)</td> </tr> <tr> <td> Not reported</td> <td>5 (1.1)</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region – no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> United States</td> <td>128 (29.0)</td> <td>130 (29.3)</td> </tr> <tr> <td> Canada and Western Europe</td> <td>128 (29.0)</td> <td>128 (28.8)</td> </tr> <tr> <td> Rest of the world</td> <td>186 (42.1)</td> <td>186 (41.9)</td> </tr> <tr> <td>Previous nephrectomy – no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Yes</td> <td>352 (79.6)</td> <td>355 (80.0)</td> </tr> <tr> <td> No</td> <td>90 (20.4)</td> <td>89 (20.0)</td> </tr> <tr> <td>RECIST-defined tumour sites at baseline, according to independent review – no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> 0</td> <td>11 (2.5)</td> <td>16 (3.6)</td> </tr> <tr> <td> 1</td> <td>181 (41.0)</td> <td>174 (39.2)</td> </tr> </tbody> </table>		Avelumab + axitinib (n=442)	Sunitinib (n=444)	Median age (range) - years	62.0 (29.0 – 83.0)	61.0 (27.0 – 88.0)	Sex – no (%)			Male	316 (71.5)	344 (77.5)	Female	126 (28.5)	100 (22.5)	IMDC prognostic group – no (%) †			Favourable	94 (21.3)	96 (21.6)	Intermediate	271 (61.3)	276 (62.2)	Poor	72 (16.3)	71 (16.0)	Not reported	5 (1.1)	1 (0.2)	Geographic region – no (%)			United States	128 (29.0)	130 (29.3)	Canada and Western Europe	128 (29.0)	128 (28.8)	Rest of the world	186 (42.1)	186 (41.9)	Previous nephrectomy – no (%)			Yes	352 (79.6)	355 (80.0)	No	90 (20.4)	89 (20.0)	RECIST-defined tumour sites at baseline, according to independent review – no (%)			0	11 (2.5)	16 (3.6)	1	181 (41.0)	174 (39.2)
	Avelumab + axitinib (n=442)	Sunitinib (n=444)																																																											
Median age (range) - years	62.0 (29.0 – 83.0)	61.0 (27.0 – 88.0)																																																											
Sex – no (%)																																																													
Male	316 (71.5)	344 (77.5)																																																											
Female	126 (28.5)	100 (22.5)																																																											
IMDC prognostic group – no (%) †																																																													
Favourable	94 (21.3)	96 (21.6)																																																											
Intermediate	271 (61.3)	276 (62.2)																																																											
Poor	72 (16.3)	71 (16.0)																																																											
Not reported	5 (1.1)	1 (0.2)																																																											
Geographic region – no (%)																																																													
United States	128 (29.0)	130 (29.3)																																																											
Canada and Western Europe	128 (29.0)	128 (28.8)																																																											
Rest of the world	186 (42.1)	186 (41.9)																																																											
Previous nephrectomy – no (%)																																																													
Yes	352 (79.6)	355 (80.0)																																																											
No	90 (20.4)	89 (20.0)																																																											
RECIST-defined tumour sites at baseline, according to independent review – no (%)																																																													
0	11 (2.5)	16 (3.6)																																																											
1	181 (41.0)	174 (39.2)																																																											

	<table border="1"> <tr> <td>2</td> <td>148 (33.5)</td> <td>151 (34.0)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>67 (15.2)</td> <td>79 (17.8)</td> </tr> <tr> <td>≥4</td> <td>35 (7.9)</td> <td>24 (5.4)</td> </tr> </table> <p>‡ Patients with favourable risk had an International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 to 6. IMDC risk scores are defined according to the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of less than 80, time from initial diagnosis to randomisation of less than 1 year, haemoglobin level below the lower limit of the normal range, corrected serum calcium level above the upper limit of the normal range, absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and platelet count above the upper limit of the normal range.</p>	2	148 (33.5)	151 (34.0)	3	67 (15.2)	79 (17.8)	≥4	35 (7.9)	24 (5.4)								
2	148 (33.5)	151 (34.0)																
3	67 (15.2)	79 (17.8)																
≥4	35 (7.9)	24 (5.4)																
Primary and secondary endpoints	The two independent primary endpoints were PFS as assessed by blinded independent review and OS among patients with PD-L1 positive tumours. Key secondary endpoints were PFS (independent review) and OS among patients in the overall population, irrespective of PD-L1 expression. Other secondary endpoints included PFS as determined by investigator assessment, the objective response rate, adverse events, pharmacokinetic measures, tumour tissue biomarkers, and PROs.																	
Method of analysis	<p>PD-L1 positive tumours were defined as having ≥1% of immune cells staining positive within the tumour area of the tested tissue sample. PD-L1 expression was assessed at a central laboratory with the use of the Ventana PD-L1 (SP263) assay (Ventana Medical Systems).</p> <p>Tumour assessments were performed with the use of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) at baseline, every 6 weeks after randomisation for the first 18 months, and then every 12 weeks until confirmed disease progression. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute CTCAE, version 4.03.</p> <p>Data presented are based on IA1 or IA2.</p> <p>All efficacy analyses were ITT analyses. The objective response rate was calculated according to treatment group, along with corresponding exact two-sided 95% CIs, using the Clopper-Pearson method. PFS and OS were estimated with the use of the Kaplan-Meier method, and two-sided P values were reported. To account for the group-sequential design in this trial, the repeated CI method was used for the hazard ratio at the interim analysis for PFS and OS. In addition, the unadjusted 95% CI for the hazard ratio was reported. PFS and OS analyses were stratified by randomisation stratification factors: ECOG performance-status score (0 versus 1) and geographical region.</p>																	
Subgroup analyses	<p>Prespecified subgroup analyses were conducted for (amongst others) IMDC risk groups of favourable-risk, intermediate-risk and poor-risk patients for PFS and ORR. Patients with favourable risk had an IMDC score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 to 6. IMDC risk scores were defined according to the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of less than 80, time from initial diagnosis to randomisation of less than 1 year, haemoglobin level below the lower limit of the normal range, corrected serum calcium level above the upper limit of the normal range, absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and platelet count above the upper limit of the normal range.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">IMDC prognostic risk group – no (%)</th> <th colspan="2">ITT population</th> </tr> <tr> <th>Avelumab plus axitinib (N = 442)</th> <th>Sunitinib (N = 444)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Favourable</td> <td>94 (21.3)</td> <td>96 (21.6)</td> </tr> <tr> <td>Intermediate</td> <td>271 (61.3)</td> <td>276 (62.2)</td> </tr> <tr> <td>Poor</td> <td>72 (16.3)</td> <td>71 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>Not reported</td> <td>5 (1.1)</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> </tbody> </table>	IMDC prognostic risk group – no (%)	ITT population		Avelumab plus axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)	Favourable	94 (21.3)	96 (21.6)	Intermediate	271 (61.3)	276 (62.2)	Poor	72 (16.3)	71 (16.0)	Not reported	5 (1.1)	1 (0.2)
IMDC prognostic risk group – no (%)	ITT population																	
	Avelumab plus axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)																
Favourable	94 (21.3)	96 (21.6)																
Intermediate	271 (61.3)	276 (62.2)																
Poor	72 (16.3)	71 (16.0)																
Not reported	5 (1.1)	1 (0.2)																

TABLE 14 MAIN STUDY CHARACTERISTICS CHECKMATE 214

Trial name	CheckMate 214 Nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib in previously untreated advanced or metastatic renal cell carcinoma
NCT number	NCT02231749
Objective	The objective of the trial was to compare ORR, PFS and OS of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated renal cell cancer.
Publications – title, author, journal, year	<ul style="list-style-type: none"> • Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Apr 5;378(14):1277-1290 [3] • Cella D, Grünwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Feb;20(2):297-310 [4] • Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 Aug 16. doi: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30413-9 [5]
Study type and design	CheckMate 214 was a randomised, open-label, phase 3 trial. Randomisation (in a 1:1 ratio by use of an interactive voice response system) was performed with a block size of 4 with stratification according to IMDC risk score (0 vs. 1 or 2 vs. 3 to 6) and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world). Since the study was open-label, the investigators and patients were not masked to treatment assignment. A November 2017 protocol amendment, after the primary endpoint had been met, permitted crossover from the sunitinib group to the nivolumab-plus-ipilimumab group.
Follow-up time	The median follow-up was 25.2 months (minimum follow-up 17.5 months and interquartile range 23.0-27.4), as reported in Motzer et al, 2018 [3] and Cella et al, 2019 [4]. The median of the extended follow-up was 32.4 months (interquartile range 13.4-36.3), as reported in Motzer et al, 2019 [5].
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion and exclusion criteria, as they appear for this trial on www.clinicaltrials.gov Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Histological confirmation of RCC with a clear-cell component • Advanced (not amenable to curative surgery or radiation therapy) or metastatic (AJCC Stage IV) RCC • No prior systemic therapy for RCC with the following exception: <ul style="list-style-type: none"> ○ One prior adjuvant or neoadjuvant therapy for completely resectable RCC if such therapy did not include an agent that targets VEGF or VEGFRs and if recurrence occurred at least 6 months after the last dose of adjuvant or neoadjuvant therapy • Karnofsky performance status of at least 70% • Measurable disease as per RECIST version 1.1 • Tumour tissue (FFPE archival or recent acquisition) had to be received by the central vendor (block or unstained slides) in order to randomise a subject to study

	<p>treatment. (Note: fine needle aspiration and bone metastases samples were not acceptable for submission)</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Any history of or current central nervous system metastases. Baseline imaging of the brain was required within 28 days prior to randomisation Prior systemic treatment with VEGF or VEGF receptor targeted therapy (including, but not limited to, sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib, and bevacizumab) Prior treatment with an anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-CTLA-4 antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways Any active or recent history of a known or suspected autoimmune disease or recent history of a syndrome that required systemic corticosteroids (>10 mg daily Prednisone equivalent) or immunosuppressive medications except for syndromes which would not be expected to recur in the absence of an external trigger. Subjects with vitiligo or type I diabetes mellitus or residual hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis only requiring hormone replacement were permitted to enrol Any condition requiring systemic treatment with corticosteroids (>10 mg daily prednisone equivalents) or other immunosuppressive medications within 14 days prior to first dose of study drug. Inhaled steroids and adrenal replacement steroid doses >10 mg daily prednisone equivalents were permitted in the absence of active autoimmune disease 																																																																																									
<p>Intervention</p>	<p>In the combination group (n=550, of these 425 at intermediate or poor risk), nivolumab and ipilimumab were administered intravenously at a dose of 3 mg per kilogram over a period of 60 minutes and 1 mg per kilogram over a period of 30 minutes, respectively, every 3 weeks for four doses (induction phase), followed by nivolumab monotherapy at a dose of 3 mg per kilogram every 2 weeks (maintenance phase). In the control group (n=546, of these 422 at intermediate or poor risk), sunitinib was administered at a dose of 50 mg orally once daily for 4 weeks of each 6-week cycle.</p> <p>No dose reductions were allowed for nivolumab or ipilimumab. Dose delays for adverse events were permitted in both groups.</p>																																																																																									
<p>Baseline characteristics</p>	<p>Baseline characteristics for intermediate and poor-risk patients and for the ITT population</p> <table border="1" data-bbox="486 1350 1430 1998"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Intermediate and poor-risk patients</th> <th colspan="2">Intention-to-treat population</th> </tr> <tr> <th>Nivolumab + ipilimumab (n=425)</th> <th>Sunitinib (n=422)</th> <th>Nivolumab + ipilimumab (n=550)</th> <th>Sunitinib (n=546)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (range) - yr</td> <td>62 (26 – 85)</td> <td>61 (21 – 85)</td> <td>62 (26 – 85)</td> <td>62 (21 – 85)</td> </tr> <tr> <td>Sex – no (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Male</td> <td>314 (74)</td> <td>301 (71)</td> <td>413 (75)</td> <td>395 (72)</td> </tr> <tr> <td> Female</td> <td>111 (26)</td> <td>121 (29)</td> <td>137 (25)</td> <td>151 (28)</td> </tr> <tr> <td>IMDC prognostic risk – no (%)[†]</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Favourable</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>125 (23)</td> <td>124 (23)</td> </tr> <tr> <td> Intermediate</td> <td>334 (79)</td> <td>333 (79)</td> <td>334 (61)</td> <td>333 (61)</td> </tr> <tr> <td> Poor</td> <td>91 (21)</td> <td>89 (21)</td> <td>91 (17)</td> <td>89 (16)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region – no (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> United States</td> <td>112 (26)</td> <td>111 (26)</td> <td>154 (28)</td> <td>153 (28)</td> </tr> <tr> <td> Canada and Europe</td> <td>148 (35)</td> <td>146 (35)</td> <td>201 (37)</td> <td>199 (36)</td> </tr> <tr> <td> Rest of the world</td> <td>165 (39)</td> <td>165 (39)</td> <td>195 (35)</td> <td>194 (36)</td> </tr> <tr> <td>Quantifiable tumour PD-L1 expression – no/total no with evaluable data (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> <1%</td> <td>284/384 (74)</td> <td>278/392 (71)</td> <td>386/499 (77)</td> <td>376/503 (75)</td> </tr> <tr> <td> ≥1%</td> <td>100/384 (26)</td> <td>114/392 (29)</td> <td>113/499 (23)</td> <td>127/503 (25)</td> </tr> <tr> <td>Previous nephrectomy – no (%)</td> <td>341 (80)</td> <td>319 (76)</td> <td>453 (82)</td> <td>437 (80)</td> </tr> </tbody> </table>		Intermediate and poor-risk patients		Intention-to-treat population		Nivolumab + ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)	Nivolumab + ipilimumab (n=550)	Sunitinib (n=546)	Median age (range) - yr	62 (26 – 85)	61 (21 – 85)	62 (26 – 85)	62 (21 – 85)	Sex – no (%)					Male	314 (74)	301 (71)	413 (75)	395 (72)	Female	111 (26)	121 (29)	137 (25)	151 (28)	IMDC prognostic risk – no (%) [†]					Favourable	0	0	125 (23)	124 (23)	Intermediate	334 (79)	333 (79)	334 (61)	333 (61)	Poor	91 (21)	89 (21)	91 (17)	89 (16)	Geographic region – no (%)					United States	112 (26)	111 (26)	154 (28)	153 (28)	Canada and Europe	148 (35)	146 (35)	201 (37)	199 (36)	Rest of the world	165 (39)	165 (39)	195 (35)	194 (36)	Quantifiable tumour PD-L1 expression – no/total no with evaluable data (%)					<1%	284/384 (74)	278/392 (71)	386/499 (77)	376/503 (75)	≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)	113/499 (23)	127/503 (25)	Previous nephrectomy – no (%)	341 (80)	319 (76)	453 (82)	437 (80)
	Intermediate and poor-risk patients		Intention-to-treat population																																																																																							
	Nivolumab + ipilimumab (n=425)	Sunitinib (n=422)	Nivolumab + ipilimumab (n=550)	Sunitinib (n=546)																																																																																						
Median age (range) - yr	62 (26 – 85)	61 (21 – 85)	62 (26 – 85)	62 (21 – 85)																																																																																						
Sex – no (%)																																																																																										
Male	314 (74)	301 (71)	413 (75)	395 (72)																																																																																						
Female	111 (26)	121 (29)	137 (25)	151 (28)																																																																																						
IMDC prognostic risk – no (%) [†]																																																																																										
Favourable	0	0	125 (23)	124 (23)																																																																																						
Intermediate	334 (79)	333 (79)	334 (61)	333 (61)																																																																																						
Poor	91 (21)	89 (21)	91 (17)	89 (16)																																																																																						
Geographic region – no (%)																																																																																										
United States	112 (26)	111 (26)	154 (28)	153 (28)																																																																																						
Canada and Europe	148 (35)	146 (35)	201 (37)	199 (36)																																																																																						
Rest of the world	165 (39)	165 (39)	195 (35)	194 (36)																																																																																						
Quantifiable tumour PD-L1 expression – no/total no with evaluable data (%)																																																																																										
<1%	284/384 (74)	278/392 (71)	386/499 (77)	376/503 (75)																																																																																						
≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)	113/499 (23)	127/503 (25)																																																																																						
Previous nephrectomy – no (%)	341 (80)	319 (76)	453 (82)	437 (80)																																																																																						

	<p><i>†Patients with favourable risk had an IMDC score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 to 6. IMDC risk scores are defined by the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of 70 (on a scale from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability; patients with a performance-status score of <70 were excluded from the trial), a time from initial diagnosis to randomisation of less than 1 year, a haemoglobin level below the lower limit of the normal range, a corrected serum calcium concentration of more than 10 mg per decilitre (2.5 mmol per litre), an absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and a platelet count above the upper limit of the normal range.</i></p>
Primary and secondary endpoints	<p>The coprimary endpoints were ORR as assessed by an independent radiology review committee according to RECIST version 1.1, PFS defined as the time from randomisation to first RECIST-defined progression or death, and OS defined as the time from randomisation to death, among intermediate- and poor-risk patients. Secondary endpoints included ORR, PFS, and OS, all in the ITT population; and the incidence rate of adverse events among all treated patients. Exploratory endpoints included outcomes according to the level of tumour PD-L1 expression ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$), and health-related quality of life measures.</p>
Method of analysis	<p>Disease assessments were performed with CT or MRI at baseline, 12 weeks after randomisation, continuing every 6 weeks for the first 13 months, and then every 12 weeks until progression or treatment discontinuation. After progression or treatment discontinuation, patients were followed for safety and survival. Adverse events were graded according to the National Cancer Institute CTCAE, version 4.0.</p> <p>Patients were characterised according to IMDC risk (favourable (score of 0), intermediate (score of 1 or 2) or poor (score of 3 to 6)), defined according to the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of 70, a time from initial diagnosis to randomisation of less than 1 year, a haemoglobin level below the lower limit of the normal range, a corrected serum calcium concentration of more than 10 mg per decilitre (2.5 mmol per litre), an absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and a platelet count above the upper limit of the normal range.</p> <p>The level of tumour PD-L1 expression was assessed at a central laboratory with the use of the Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx test.</p> <p>Health-related quality of life assessments were based on the scores on the FKSI-19, and the EQ-5D-3L instruments. The FKSI-19 is a validated 19-item instrument that measures tumour specific patient related outcomes in patients with kidney cancer. Patients rate their symptoms on a five-point scale, with responses ranging from “not at all” to “very much”. The FKSI-19 contains the following domains: disease-related symptoms, disease-related symptoms physical, disease-related symptoms emotional, treatment side-effects, and functional wellbeing. The FKSI-19 total score is based on all 19 items and ranges from 0–76, with higher scores indicating fewer symptoms. The EQ-5D-3L is a validated, standardised instrument for measuring general health status that includes the following five domains: mobility, self-care, usual activities, pain and discomfort, and depression and anxiety, and has a VAS. The VAS uses a 100-point scale, in which patients self-rate their health state with zero being the worst health imaginable and 100 the best health imaginable. An EQ-5D-3L health-state utility index score ranging from 0 to 1 was calculated for each of the health states described by the instrument on the basis of values provided in large general population studies. In this trial, the UK preference weights were applied.</p> <p>OS and PFS were estimated with the use of Kaplan–Meier methods.</p> <p>Analyses were conducted in the intermediate and poor-risk patient groups and in the ITT population.</p>
Subgroup analyses	<p>Prespecified subgroup analyses were conducted for (amongst others) PD-L1 expression, according to whether the patients had $< 1\%$ or $\geq 1\%$ of quantifiable tumour PD-L1 expression.</p>

Quantifiable tumour PD-L1 expression <i>No. / total no. with evaluable data</i>	IMDC intermediate and poor risk patients		ITT population	
	Nivolumab plus ipilimumab (N = 425)	Sunitinib (N = 422)	Nivolumab plus ipilimumab (N = 550)	Sunitinib (N = 546)
<1%	284/384 (74)	278/392 (71)	386 /499 (77)	376/503 (75)
≥1%	100/384 (26)	114/392 (29)	113/499 (23)	127/503 (25)

6.3 Statistical considerations

The statistical principles employed followed specifications in the protocol from the Medicines Council [1].

The outcomes requested by the protocol were of two types:

- Binary, e.g. survival at 18 months, summarised as proportion survived
- Time-to endpoints (e.g. OS/PFS) summarised as medians

The five treatments involved (avelumab plus axitinib, nivolumab plus ipilimumab and sunitinib) were reported through two-armed studies, each having sunitinib as the comparator arm.

Direct comparison was possible for avelumab plus axitinib versus sunitinib.

For the comparison of avelumab plus axitinib versus nivolumab plus ipilimumab, in selected patient subgroups and timeframes, the approach was the same in every case: for a given outcome in the relevant selection of studies (considering time frame and subgroup of patients), an indirect comparison of avelumab plus axitinib versus sunitinib and nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib was established.

In general, some simple pre-processing imputation was done on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure: missing standard errors were derived from 95% CIs, missing proportions (and corresponding 95% CIs) were derived from the reported number of events and patients. For binary outcomes, a missing risk-ratio and risk-difference could then be derived in most cases, including CI. Note however, that these estimates do not take dropout into account and the corresponding CI's are most likely too narrow. In [Table 15](#) and [Table 16](#) below, the risk differences are reported, but the CI's are not. In a few instances, 99.1 and 99.8% CIs were converted into 95% CIs.

For the within-study analyses of proportions, the incidences and 95% CIs were found as exact Clopper-Pearson intervals, whereas risk differences were derived directly as Newcombe intervals.

The comparison of avelumab plus axitinib versus nivolumab plus ipilimumab was performed using Bucher's method [14]. The calculations were conducted on the log-transformed scale for proportions and hazard ratios - and then transformed back to present estimates and CIs as (hazard-) ratios.

For the calculation of absolute risk differences, the expression:

$$\text{Risk difference} = (RR - 1) * P_0$$

was applied, using for P_0 the mean nivolumab plus ipilimumab proportions from the relevant study for the outcome in question.

The corresponding risk CIs were calculated heuristically by inserting the CI limits instead of RR in the above equation. No p values are provided for the absolute differences, since these were constructed based on the relative differences.

All other results presented in this application were taken directly from the published material.

6.4 Results per study

TABLE 15 RESULTS OF STUDY JAVELIN RENAL 101

Trial name: JAVELIN Renal 101				NCT number: NCT02684006					Description of methods used for estimation	References	
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect Difference	95% CI	P value	Estimated relative difference in effect Hazard/ Odds/ Risk ratio	95% CI			P value
Median OS, months ITT population	Avelumab + axitinib	442	NE (30.0; NE)				HR: 0.80	0.616; 1.027	0.0392	Data as presented in CHMP AR. Kaplan-Meier estimates. Stratified analysis. The Cox proportional hazards model was fitted to compute the treatment HR and the corresponding CI. Immature data. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2	CHMP AR, p48
	Sunitinib	444	NE (27.4; NE)								
OS, no of events (%), IMDC favourable	Avelumab + axitinib	94	9 (9.6%)				HR: 0.812	0.336; 1.960	0.643	Ancillary analyses. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2.	CHMP AR, p56
	Sunitinib	96	11 (11.5%)								
OS, no of events (%), IMDC intermediate	Avelumab + axitinib	271	65 (24.0%)				HR: 0.860	0.615; 1.202	0.378	RD and p value for HR are calculated by us (See appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as presented in CHMP AR.	CHMP AR, p56
	Sunitinib	276	73 (26.4%)								
OS, no of events (%), IMDC poor	Avelumab + axitinib	72	33 (45.8%)				HR: 0.570	0.363; 0.895	0.015		CHMP AR, p56
	Sunitinib	71	45 (63.4%)								
18-month OS, probability of being event-free (95% CI), ITT population	Avelumab + axitinib	442	78% (74; 82)				RD: 5.98%			Data only available for ITT population and in this form. Data not available for 12 and 24 months. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2. RD is calculated by us (See appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as presented in CHMP AR.	CHMP AR p48
	Sunitinib	444	72% (68; 77)								
Median PFS, months,	Avelumab + axitinib	442	13.3 (11.1; 15.3)	5.3 months			HR: 0.690	0.574; 0.825	<0.0001	1-sided stratified log-rank test. Stratified HR. The Cox proportional hazards model	CHMP AR p48

ITT population								was fitted to compute the treatment HR and corresponding CI. Repeated CI (RCI) method was used to construct the 2-sided RCIs for the HR. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2. Absolute difference is calculated by us. The rest is as presented in CHMP AR.		
	Sunitinib	444	8.0 (6.7; 9.8)							
PFS, <i>no of events (%)</i> IMDC favourable	Avelumab + axitinib	94	34 (36.2%)			HR: 0.626	0.397; 0.986	0.044	PFS was estimated with the use of Kaplan-Meier method. To account for the group-sequential design on this trial, RCI method was used. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2.	CHMP AR p57
	Sunitinib	96	43 (44.8%)							
PFS, <i>no of events (%)</i> IMDC intermediate	Avelumab + axitinib	271	148 (54.6%)			HR: 0.756	0.603; 0.948	0.015	RD and p value for HR are calculated by us (see appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as presented in CHMP AR.	CHMP AR p57
	Sunitinib	276	158 (57.2%)							
PFS, <i>no of events (%)</i> IMDC poor	Avelumab + axitinib	72	45 (62.5%)			HR: 0.514	0.342; 0.774	0.001		CHMP AR p57
	Sunitinib	71	56 (78.9%)							
Treatment-related adverse events, \geq grade 3, <i>no of events (%)</i> , Safety population	Avelumab + axitinib	434	241 (55.5%)	RD: 0.40%	-6.19; 7.00	RR: 1.007	0.894; 1.135	0.946	Safety data are only provided for the safety population (all patients receiving one or more doses of study drugs). Treatment-related grade 3-4 events were not reported separately. Interim analysis 2. Median follow-up approx. 19 months. Data cut-off Jan 2019.	CHMP AR p71
	Sunitinib	439	242 (55.1%)						Treatment-related grade 3-4 events were not reported separately. Interim analysis 2. Median follow-up approx. 19 months. Data cut-off Jan 2019.	
Treatment-related deaths, <i>no of events (%)</i> , Safety population	Avelumab + axitinib	434	5 (1.2%)	RD: 0.92%	-0.17; 2.02	RR: 5.056	0.593; 43.113	0.1218	See appendix 6.3 for additional statistical methods. Calculations made by us (see appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as presented in CHMP AR.	CHMP AR p71
	Sunitinib	439	1 (0.2%)							
ORR, <i>no of events (%)</i> , IMDC favourable	Avelumab + axitinib	94	63 (67.0%)	RD: 27.44%	13.80; 41.08	RR: 1.693	1.273; 2.251	<0.001	Ancillary analyses. Median follow-up approx. 19 months. Cut-off date Jan 2019. Interim analysis 2.	CHMP AR p58
	Sunitinib	96	38 (39.6%)							
ORR, <i>no of events (%)</i> , IMDC intermediate	Avelumab + axitinib	271	144 (53.1%)	RD: 26.33%	18.41; 34.24	RR: 1.981	1.583; 2.481	<0.001	RDs (95% CIs) are calculated by us (see appendix 6.3 for statistical methods). RRs were recalculated from odds ratios. The rest is as presented in CHMP AR.	CHMP AR p58
	Sunitinib	276	74 (26.8%)							
ORR, <i>no of events (%)</i> , IMDC poor	Avelumab + axitinib	72	23 (31.9%)	RD: 19.27%	6.01; 32.53	RR: 2.520	1.255; 5.062	0.0085		CHMP AR p58
	Sunitinib	71	9 (12.7%)							

CHMP AR; CHMP assessment report; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intention-to-treat; NE, not estimable; OR, odds ratio; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RD, risk difference; RR, risk ratio; SE, standard error

TABLE 16 RESULTS OF STUDY CHECKMATE 214

Trial name:		CheckMate 214											
NCT number:		NCT02231749											
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References		
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Risk ratio	95% CI	P value				
Median OS, <i>months</i> , IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	Not reached (35.6; NE)				HR: 0.66	0.54; 0.80	<0.0001	Data as published. The OS analyses were estimated by use of the Kaplan-Meier method. Stratified Cox proportional HRs and 95% CIs were calculated between treatment groups. Median follow-up 32.4 months. Data cut-off Aug 2018.	Motzer and Rini, 2019, p7 + fig 2A and fig 2B [5]		
	Sunitinib	422	26.6 (22.1; 33.4)										
Median OS, <i>months</i> , ITT population	Nivolumab plus ipilimumab	550	Not reached (NE; NE)				HR: 0.71	0.59; 0.86	0.0003				
	Sunitinib	546	37.9 (32.2; NE)										
12-months OS, <i>probability of being event-free (95% CI)</i> , IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	80% (76; 84)	RD: 7.96%								Median follow-up 25.2 months. Data cut-off Aug 2017 RDs are calculated by us (see appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as published.	Motzer and Tannir, 2018, p5 + fig 1A [3]
	Sunitinib	422	72% (67; 76)										
18-months OS, <i>probability of being event-free (95% CI)</i> , IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	75% (70; 78)	RD: 15.11%									
	Sunitinib	422	60% (55; 65)										
18-months OS, <i>probability of being event-free (95% CI)</i> , ITT population	Nivolumab plus ipilimumab	550	78% (74; 81)	RD: 10.05%						Motzer and Tannir, 2018, p6 [3]			
	Sunitinib	546	68% (63; 72)										
30-months OS, <i>probability of being event-free (95% CI)</i>	Nivolumab plus ipilimumab	425	60% (55; 64)	RD: 13.08%						Median follow-up 32.4 months. Data cut-off Aug 2018.			

CI), IMDC intermediate + IMDC poor	Sunitinib	422	47% (43; 52)					RD calculated by us (see appendix 6.3 for statistical methods)	Motzer and Rini, 2019, p7 + fig 2A [5]
Median PFS, months, IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	11.6 (8.7; 15.5)	3.2 months	HR: 0.82	0.68; 0.99	0.03	PFS was estimated with the use of Kaplan–Meier methods. Median follow-up 25.2 months. Data cut-off Aug 2017. PFS assessed by independent review. Absolute differences are calculated by us. 95% CIs for HR recalculated from 99.1% CIs (see appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as published.	Motzer and Tannir, 2018, p6 + fig 1B [3]
	Sunitinib	422	8.4 (7.0; 10.8)						
Median PFS, months, ITT population	Nivolumab plus ipilimumab	550	12.4 (9.9; 16.5)	0.1 month	HR: 0.98	0.83; 1.16	0.85		Based on MMRM analysis. An unstructured variance–covariance matrix was used to model the covariance structure among each participant’s repeated measures. The prespecified MMRM analysis was limited to the first 103 weeks (timeframe determined post-hoc) after baseline. Median follow-up 25.2 months. Data cut-off Aug 2017. Data as published. No additional analyses have been conducted for this outcome
	Sunitinib	546	12.3 (9.8; 15.2)						
FKSI-19 total score, LS mean change from baseline, IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	4 (1.91; 6.09)		<0.0001				
	Sunitinib	422	-3.14 (-6.03; -0.25)						
EQ-5D-3L VAS, LS mean change from baseline, IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	10.07 (4.35; 15.80)		0.45				
	Sunitinib	422	6.40 (-1.36; 14.16)						
EQ-5D-3L UK utility index, LS mean change from baseline, IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	0.04 (-0.01; 0.09)		0.07				
	Sunitinib	422	-0.04 (-0.11; 0.03)						
Treatment-related adverse events, grade 3-4, no of events (%), Safety population	Nivolumab plus ipilimumab	547	255 (47%)	RD: -17.31%	-23.14; -11.47	RR: 0.729	0.653; 0.814		<0.001
	Sunitinib	535	342 (64%)						

								appendix 6.3 for statistical methods). Median follow-up 32.4 months. The rest is as published.			
ORR, number of events (%), IMDC intermediate + IMDC poor	Nivolumab plus ipilimumab	425	177 (42%)	RD: 15.11%	8.8, 21.41	< 0.0001	RR: 1.569	1.292; 1.906	<0.0001	Based on independent review. Median follow-up 25.2 months. Data cut-off Aug 2017. RDs (95% CIs), RRs (95% CI) and p value for RR are calculated by us (see appendix 6.3 for statistical methods). The rest is as published.	Motzer and Tannir, 2018, table 2 [3], EPAR Table 19
	Sunitinib	422	112 (27%)								

CI, confidence interval; EQ-5D-3L, 3-level version of the EuroQol-5 dimension index; FKS-19, Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19; HR, hazard ratio; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intention-to-treat; LS, least square; NE, not estimable; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RD, risk difference; RR, relative risk; SE, standard error; VAS, visual analogue scale

6.5 Results per PICO

TABLE 17 **COMPARATIVE ANALYSES FOR CLINICAL QUESTION 1**

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Risk ratio	CI	P value	
OS, <i>proportion of events,</i> IMDC intermediate and IMDC poor	Bavencio CHMP AR [6] Motzer and Rini, 2019 [5]	–	–	–	HR: 1.209	0.876; 1.668	0.248	Median follow-up approx. 19 months for avelumab plus axitinib and 32.4 months for nivolumab plus ipilimumab. See appendix 6.3 for statistical methods
OS at 18 months, <i>proportion of events,</i> ITT population		RD: -4.428 %		–				Median follow-up approx. 19 months for avelumab plus axitinib and 25.2 months for nivolumab plus ipilimumab. See appendix 6.3 for statistical methods
PFS, <i>proportion of events,</i> IMDC intermediate and IMDC poor	Bavencio CHMP AR [6] Motzer and Tannir, 2018 [3]	–	–	–	HR: 0.839	0.646; 1.089	0.188	Median follow-up approx. 19 months for avelumab plus axitinib and 25.2 months for nivolumab plus ipilimumab. See appendix 6.3 for statistical methods
Median PFS, <i>months,</i> ITT population		5.20 months				–	–	–
Quality of life, FKSI-19 and EQ-5D-3L								Not possible since data were only available for nivolumab plus ipilimumab
Treatment-related adverse events grade 3- 4, <i>proportion of patients,</i> safety population	Bavencio CHMP AR [6] Motzer and Rini, 2019 [5]	RD: 17.770 %	8.132; 29.104	–	RR: 1.381	1.175; 1.625	<0.001	Median follow-up approx. 19 months for avelumab plus axitinib and 32.4 months for nivolumab plus ipilimumab. Significant difference in favour of nivolumab plus ipilimumab. The assumed control group rate is the rate for nivolumab plus ipilimumab in the CheckMate 214 study. See appendix 6.3 for statistical methods
ORR,	Bavencio CHMP AR [6]	RD: 12.362 %	-1.276; 30.613	–	RR: 1.297	0.969; 1.736	0.080	Median follow-up approx. 19 months for avelumab plus axitinib and 25.2 months for nivolumab plus ipilimumab.

<i>proportion of events, IMDC intermediate and IMDC poor</i>	Motzer and Tannir, 2018 [3]							The assumed control group rate is the rate for nivolumab plus ipilimumab in the CheckMate 214 study. See appendix 6.3 for statistical methods
--	-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intention-to-treat; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RD, relative difference; RR, relative risk; RD, risk difference

TABLE 18 **COMPARATIVE ANALYSES FOR CLINICAL QUESTION 2**

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/ Risk ratio	CI	P value	
OS, <i>proportion of events, IMDC favourable</i>	Bavencio CHMP AR [6]	-1.884 %		–	HR: 0.812	0.336; 1.960	0.643	Median follow-up approx. 19 months. See appendix 6.3 for statistical methods
PFS, <i>proportion of events, IMDC favourable</i>	Bavencio CHMP AR [6]	-8.621		–	HR: 0.626	0.397; 0.986	0.044	Median follow-up approx. 19 months. Significant difference in favour of avelumab plus axitinib. See appendix 6.3 for statistical methods
Quality of life, FKSI-19 and EQ-5D-3L								Not possible since data were not available
Treatment-related adverse events grade 3-4, <i>proportion of patients, safety population</i>	Bavencio CHMP AR [6]	RD: 0.405	-6.19; 7.00	–	RR: 1.007	0.894; 1.135	0.946	Median follow-up approx. 19 months. The assumed control rate is the rate for sunitinib in the JAVELIN Renal 101 study. See appendix 6.3 for statistical methods
ORR, <i>proportion of events, IMDC favourable</i>	Bavencio CHMP AR [6]	RD: 27.438	13.80; 41.08	–	RR: 1.693	1.273; 2.251	<0.001	Median follow-up approx. 19 months. Significant difference in favour of avelumab plus axitinib. The assumed control rate is the rate for sunitinib in the JAVELIN Renal 101 study. See appendix 6.3 for statistical methods

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ITT, intention-to-treat; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RD, relative difference; RR, relative risk; RD, risk difference

7 References

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af avelumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom. 25. september 2019.
2. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15.
3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
4. Cella D, Grunwald V, Escudier B, Hammers HJ, George S, Nathan P, *et al.* Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (checkmate 214): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):297-310.
5. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Aren Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1370-85.
6. CHMP EMA. Bavencio. CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. 19. September 2019. Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009/G.
7. ClinicalTrials.gov. A study of avelumab with axitinib versus sunitinib in advanced renal cell cancer (javelin renal 101) [updated 30 JUL 2019; cited 02 OCT 2019. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006>.
8. Sutent. Summary of product characteristics. 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf.
9. Bavencio. Summary of product characteristics (preliminary). 2019.
10. Yervoy. Summary of product characteristics. 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf.
11. Opdivo and yervoy. CHMP assessment report. 2018. Ema/902855/2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ws-01278-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
12. Choueiri TK, Larkin J, Oya M, Thistlethwaite F, Martignoni M, Nathan P, *et al.* Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (javelin renal 100): An open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):451-60.
13. Ventana pd-l1 (sp263) assay. 1014737us rev a. 2017-04-19.
14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om protokollen

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 25. september 2019

Indhold

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

1 Lægemedelinformationer

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

2 Forkortelser

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

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af avelumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med lokal avanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende avelumab i kombination med axitinib modtaget den 9. august 2019.

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

4 Baggrund

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

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

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

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

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

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

4.1 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Avelumab i kombination med axitinib

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

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

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

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

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

5 Kliniske spørgsmål

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

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

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

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

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Population

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

Intervention

Avelumab i kombination med axitinib.

Komparator

Nivolumab i kombination med ipilimumab.

Effektmål

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

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

Intervention

Avelumab i kombination med axitinib.

Komparator

Sunitinib.

Effektmål

Se tabel 1

5.3 Valg af effektmål

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

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

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

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

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

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

Kritiske effekt mål

Samlet overlevelse

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

Overlevelse

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

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

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

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

Progressionsfri overlevelse

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

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

Livskvalitet

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

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

EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en 'global' livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [18], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne, og FKSI-19 er et sygdomsspecifikt måleinstrument.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

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

Common Terminology Criteria for Adverse Events [19]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut reduktion i alvorlige bivirkninger på 10 % sammenlignet med komparator. Fagudvalget foretrækker at få belyst effektmålet med data fra bivirkninger, der er vurderet til at være relateret til behandlingen. Data for uønskede hændelser (SAE) vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for behandlingsrelaterede bivirkninger.

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

Objektiv responsrate

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

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [15, 20]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med en komparator på 10 % absolut reduktion i ORR er klinisk relevant. ORR underinddeles i følgende kategorier:

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

Objektiv respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal. Fagudvalget ønsker derudover også at orientere sig i data for responsvarighed.

6 Litteratursøgning

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

Klinisk spørgsmål 1:

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

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

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

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

Klinisk spørgsmål 2:

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

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

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

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

For klinisk spørgsmål 1 skal virksomheden først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

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

Inklusions- og eksklusionskriterier:

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

7 Databehandling og analyse

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

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

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

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

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

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

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

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

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

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

9 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.
4. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng 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.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60
14. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
15. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014; 50:553–62.

16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85:365–76.
17. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. 2003.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16:139–44.
19. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228–47.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

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

12 Bilag 1 – Søgestrategier

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

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

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

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

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

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

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

pt = publication type