

Baggrundsnotat for medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er interne, rådgivende arbejdsgrupper, der refererer til Rådet. Fagudvalgene udarbejder forslag til baggrundsnotater og behandlingsvejledninger for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som træffer beslutning om indholdet af de endelige baggrundsnotater og forpligtende behandlingsvejledninger.

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med metastaserende nyrekræft Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker Andre relevante interessenter	
Udarbejdet af	Fagudvalget for metastaserende nyrekræft under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	01 december 2016	Version: 2.0 Dok.nr: 268708 Offentliggjort: januar 2017

Indholdsfortegnelse

1 Formål	2
2 RADS anbefalinger	2
3 Forkortelser	3
4 Baggrund.....	3
5 Lægemidler.....	4
6 Metode.....	4
7 Effekt og bivirkninger	6
8 Adherence	33
9 Håndtering af lægemidlerne	33
10 Værdier og præferencer.....	34
11 Konklusion vedr. lægemidlerne	35
12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation	37
13 Kriterier for igangsætning af behandling	37
14 Monitorering af effekt og bivirkninger	38
15 Kriterier for skift af behandling	38
16 Kriterier for seponering af behandling.....	38
17 Algoritme.....	38
18 Monitorering af lægemiddelforbruget.....	40
19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet	40
20 Referencer	40
21 Fagudvalgets sammensætning.....	43
22 Ændringslog	43
23 Bilagsoversigt.....	43
Bilag 1 - Litteraturflow	44
Bilag 2 - GRADE vurdering.....	45

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler; herunder at definere hvilke lægemidler, doser, regimer og formuleringer der anses for ligestillede.

Formålet med RADS baggrundsnotater er at fremlægge beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen.

Formålet med RADS lægemiddelrekommandationer er at konkretisere behandlingsvejledningen med de anbefalede lægemidler og konkrete produkter, der skal anvendes.

2 RADS anbefalinger

P1 – Patienter med god og intermediær MSKCC prognose

RADS anbefaler, at behandlingsnaive patienter med god MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib kan alternativt overvejes.

RADS vurderer, at pazopanib og sunitinib har sammenlignelig effekt på OS, PFS og ORR.

Pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil end sunitinib, samt en mere favorabel HRQoL profil.

P1 – Patienter med dårlig MSKCC prognose

RADS vurderer, at effekten af temsirolimus, sunitinib og pazopanib på OS og PFS er sammenlignelige for patienter med dårlig MSKCC prognose. Pazopanib vurderes at have en bedre HRQoL og bivirkningsprofil end temsirolimus og sunitinib, hvorfor at RADS anbefaler at patienter med dårlig MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib og temsirolimus bør overvejes.

P1 – Patienter med non-clear celle mRCC

Evidensen for behandling af patienter med non-clear celle mRCC er særdeles sparsom, og af lav kvalitet. Studierne finder en tendens til at sunitinib resulterer i bedre PFS end temsirolimus, everolimus. Expanded access data samt retrospektive opgørelser har vist at patienter også kan have gavn af sorafenib og pazopanib. RADS anbefaler, at patienter med non-clear celle mRCC behandles med sunitinib. Temsirolimus, everolimus, pazopanib eller sorafenib kan overvejes. Dette er enslydende med ESMOs clinical practice guidelines¹.

P2 - Patienter med god og intermediær MSKCC prognose

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib kan overvejes.

RADS vurderer, at nivolumab og cabozantinib har vist bedre effekt på OS end øvrige interventioner. Nivolumab er forbundet med en mindre andel af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner. Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression.

P2 - Patienter med dårlig MSKCC prognose

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib og axitinib kan overvejes.

RADS vurderer, at nivolumab og cabozantinib har vist bedre effekt på OS. Nivolumab er forbundet med en mindre andel af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner (moderat evidens). Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression (moderat evidens).

P2 - Patienter med non-clear celle mRCC:

Evidensen for denne subgruppe er så begrænset, at RADS anbefaler at overveje kliniske studier for denne subgruppe. Alternativt kan samtlige interventioner overvejes.

3 Forkortelser

RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
mRCC	metastatisk renalcellecarcinom
PFS	progression-free survival
OS	overall survival
ORR	overall response rate
HRQoL	health-related quality of life
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
ITT	intention-to-treat

4 Baggrund

4.1 Introduktion

De behandlingsmæssige muligheder ved metastaserende renalcellecarcinom (mRCC) er forbedret markant de seneste år. mRCC blev tidligere betragtet som en af de mest behandlingsresistente kræftsygdomme. Særligt karakteristisk for sygdommen er, at konventionel stråleterapi og kemoterapi har en ringe virkning. På trods af nye behandlinger er potentiel helbredelse ved metastatisk sygdom kun mulig ved behandling med kirurgi samt IL-2. Dog, vil denne behandling kun være relevant for en meget lille del af patienterne (<5%), da dette kræver en god almen tilstand.

4.2 Patientgrundlag

I Danmark blev der i 2014 diagnosticeret 862 nye tilfælde af renalcellecarcinom (RCC)². På trods af beskedne ændringer i den aldersstandardiserede incidens er det absolutte antal nydiagnosticerede RCC patienter steget med 30 % siden 2000. Denne stigning kan formentlig tilskrives ændringer i alderssammensætningen af befolkningen. Der blev registreret 305 dødsfald pga. nyrecancer i 2014³.

Et vigtigt prognostisk stratificeringsværktøj er blevet udviklet af Robert Motzer fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) og bruges nu konsekvent til behandlingsallokering i Danmark¹.

Følgende 5 risikofaktorer for kort overlevelse er blevet identificeret

- Karnofsky performance status 70 eller lavere
- Fravær af nefrektomi
- Hæmoglobin < normal

- Korregeret calcium > 10 mmol/dL (=forhøjet ioniseret calcium)
- LDH >1,5 gange øvre normalområde

Disse 5 risikofaktorer oversættes til følgende 3 prognosegrupper:

Patienter i god prognosegruppe:	0 risikofaktorer
Patienter i intermediær prognosegruppe:	1-2 risikofaktorer
Patienter i dårlig prognosegruppe:	3-5 risikofaktorer

Den mediane overlevelse for danske mRCC patienter, der modtog systemisk onkologisk behandling var i 2010 15,8 måneder; dette dækker over en betydelig variation, som afhænger af patientens prognosegruppering. Således vil patienter i den gode prognosegruppe have en forventet median overlevelse på over 30 måneder.

Omkring 20 % af patienterne debuterer med metastatisk sygdom og blandt de øvrige forventes 1/3 at få tilbagefald med metastatisk sygdom efter primær behandling, det vil sige, at der årligt er ca. 350 nye tilfælde af mRCC. Der er en anseelig del af patientpopulationen, der aldrig henvises til vurdering. Af de henviste patienter kan ca. 25 % ikke tilbydes behandling - hovedsagelig pga. dårlig almentilstand.

I 2010 blev i alt 210 mRCC patienter henvist til vurdering af de onkologiske behandlingsmuligheder. 179 (85 % af de henviste) patienter modtog systemisk behandling, heraf fik 124 (75 %) en af de nye targetterede behandlinger som den primære behandling og henholdsvis 67 og 33 patienter påbegyndte 2. og 3. linje behandling².

Fremadrettet vil der formentlig ske en øgning i antallet af henviste patienter pga. centralisering, kræftpakken og dertil øget opmærksomhed.

5 Lægemidler

RADS har vurderet følgende lægemidler

Sunitinib (L01XE04) (proteinkinasehæmmer)
Pazopanib (L01XE11) (proteinkinasehæmmer)
Sorafenib (L01XE05) (proteinkinasehæmmer)
Axitinib (L01XE17) (proteinkinasehæmmer)
Temsitrolimus (L01XE09) (mTor inhibitor)
Bevacizumab (L01XC07) (angiogenesehæmmer)
Nivolumab (L01XC17) (monoklonale antistoffer)
Cabozantinib (L01XE26) (proteinkinasehæmmer)

IL-2/IFN anvendes kun i en meget begrænset andel af clear cell patienter med god prognose, da der har været et regimeskifte til fordel for de targetterede behandlinger, og behandles derfor ikke i baggrundsnotatet. Dog forbliver IL-2/IFN eneste kurativ behandling. Patienter som er kandidat til IL-2/IFN bør overvejes protokolleret forløb.

6 Metode

RADS arbejder efter GRADE-metoden, som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.rads.dk).

6.1 Kliniske spørgsmål

Første linje behandling af patienter med metastaserende renalcellecarcinom (mRCC) jf. MSKCC grupperne.

Anden linje behandling af patienter med metastaserende renalcellecarcinom (mRCC) jf. MSKCC grupperne.

6.2 Populationer, interventioner, komparatorer og kritiske effektmål

Population

- 1.linje behandling af patienter med mRCC jf. MSKCC risikogrupperne
 - Clear cell (god-intermediær prognose)
 - Clear cell (dårlig prognose)
 - Non-clear cell

Interventioner

- Sunitinib
- Pazopanib
- Temsirolimus
- Bevacizumab + IFN
- Øvrige I

Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) (kritisk)
- Progression free survival (PFS) (kritisk)
- Grad 3-4 bivirkninger (kritisk)
- Respons rate (ORR) (vigtig)
- Health-related quality of life (HRQoL) (vigtig)

Population

- 2.linje behandling af patienter med mRCC jf. MSKCC risikogrupperne
 - Clear cell (god-intermediær prognose)
 - Clear cell (dårlig prognose)
 - Non-clear cell

Interventioner

- Axitinib
- Sorafenib
- Everolimus
- Nivolumab
- Cabozatinib

Komparatorer

- Øvrige I

Kritiske (evt vigtige) effekt-/bivirkningsmål

- Overall survival (OS) (kritisk)
- Progression free survival (PFS) (kritisk)

- Grad 3-4 bivirkninger (kritisk)
- Respons rate (ORR) (vigtig)
- Health-related quality of life (HRQoL) (vigtig)

6.3 Litteratursøgning og -udvælgelse

Den tidligere søgestreng fra baggrundsnotat version 1.0 blev anvendt i PubMed/MEDLINE og Cochrane Library, med en begrænsning fra 2013 hvor den første søgning blev foretaget. Søgningen blev foretaget april 2016. Følgende søgestreng blev anvendt:

```
("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Clear-cell metastatic renal cell carcinoma"[Supplementary Concept] OR "renal cell carcinoma"[tiab] AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT]): "2016/12/31"[PDAT]).
```

Ligeledes blev der søgt i referencelisterne i de fundne review artikler. Dette gav 53 nye referencer.

For patientgruppen non-clear celle mRCC har det været nødvendigt at foretage en ekstra ad-hoc søgning pga. særdeles sparsom evidens fra den systematiske søgning.

De fundne referencer blev yderligere sorteret ved gennemlæsning af titlen, abstracts og selve artiklerne. Litteraturlisten for de specifikke præparater er angivet i bilag A. I alt 14 studier blev vurderet til at have tilstrækkelig høj kvalitet til at indgå i den endelige vurdering.

7 Effekt og bivirkninger

Størstedelen af studierne som indgår i baggrundsnotatet har haft PFS som primært effektmål, og OS, bivirkninger, respons rate og HRQoL som sekundære effektmål.

Studieresultaterne er primært præsenteret med hovedanalysen (ITT), og hvis subgruppe analyser for relevante MSKCC grupper er foretaget, er disse medtaget.

P1: 1. linje behandling af patienter med mRCC jf. MSKCC risikogrupperne

Patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje):

Resultater af studier inkluderet for P1 god-intermediær MSKCC prognose							
Studie	Arme	N	OS		PFS		Bivirkninger grad 3/4 Antal (%)
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Motzer 2007 ⁴ Motzer 2009 ⁵	Sunitinib	375	26,4 (23,0-32,9)	0,82 (0,67-1,00)	11,0 (10-12)	0,42 (0,32-0,54)	138 (37,0 %)
	IFN-alfa	375	21,8 (17,9-26,9)		5 (4-6)		94 (26,0 %)
Sternberg 2010 ⁶ Sternberg 2013 ⁷	Pazopanib	290	22,9 (19,9-25,4)	0,91 (0,71-1,16) p=0,224	11,1 (not reported)	0,40 (0,27-0,60) P<0,0001	116 (40 %)
	Placebo	145	20,5 (15,6-27,6)		2,8 (not reported)		29 (20 %)
Motzer 2013 ^{8*}	Pazopanib	557	28,2 (26,2-35,6)	0,91 (0,76-1,08) p=0,28	8,4 (8,3-10,9)	1,05* (0,90-1,22)	116 (20,9 %)
	Sunitinib	553	29,3 (25,3-32,5)		9,5 (8,3-11,1)		221 (40,3 %)
Escudier 2014 ⁹	Pazopanib	153	NA	NA	NA	NA	59 (38,6 %)
	Sunitinib	148	NA		NA		69 (46,6 %)
Escudier 2007 ¹⁰ Escudier 2010 ¹¹	Bevacizumab + IFN-alfa	327	23,3 (not reported)	0,91 (0,76-1,10) p=0,34	10,2 (not reported)	0,63 (0,52-0,75) P=0,0001	203 (60,2 %)
	IFN-alfa + placebo	322	21,3 (not reported)		5,4 (not reported)		137 (45,1 %)
Rini 2008 ¹² Rini 2010 ¹³	Bevacizumab + IFN-alfa	369	18,3 (16,5-22,5)	0,86 (0,73-1,01) P=0,069	8,5 (7,5-9,7)	0,72 (0,61-0,83) p<0,0001	137 (80,0 %)
	IFN-alfa	363	17,4 (14,4-20,0)		5,2 (3,1-5,6)		217 (63,0 %)

*Non-inferiority design

Sunitinib vs IFN

Et randomiseret fase III studie har undersøgt sunitinib mod IFN-a hos clear cell patienter med god, intermediær og dårlig MSKCC prognose, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling⁴. En opdatering af OS blev publiceret i 2009⁵. Studiet inkluderede 750 patienter, som blev randomiseret 1:1 til enten sunitinib eller IFN-a. Andelen af patienter god og intermediær MSKCC prognose var hhv. 35 % og 56 %. 90 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært ORR, OS, HRQoL og safety⁴.

Overall survival

Studiet fandt en forskel på median OS for hele studiepopulationen, med en median OS for sunitinib på 26,4 måneder (95 % CI: 23,0-32,9) og 21,8 måneder (95 % CI: 17,9-26,9) for IFN-a, resulterende i en HR på 0,821 (95 % CI: 0,673-1,001 [p=0,51]). Ved en eksplorativ analyse der censorer 25 patienter, som krydsede fra IFN-a behandling til sunitinib behandling, fandt studiet en median OS på 26,4 måneder (95 % CI: 23,0-32,9) og 20,0 måneder (95 % CI: 17,8-26,9), resulterende i en HR på 0,808 (95 % CI: 0,661-0,987 [p=0,036]).⁵

Subgruppeanalyse af patienter med god MKSCC prognose havde ikke nået median OS efter 24 måneder. Overlevelseshandelen efter 24 måneder var for sunitinib 72 % og for IFN 76 %. Subgruppeanalyse af patienter med intermediær MKSCC prognose fandt en median OS på 20,7 (95 % CI: 18,2-25,6) måneder for sunitinib og 15,4 (95 % CI: 13,6-18,2) for IFN (HR: 0,787 [95 % CI: 0,617-1,004])⁵.

PFS

Studiet fandt en median PFS for sunitinib på 11 måneder (95 % CI: 10-12) og 5 måneder (95 % CI: 4-6) for IFN-a, resulterende i en HR på 0,42 (95 % CI: 0,32-0,54 [p<0,001])⁴.

Subgruppeanalyse af patienter med god MKSCC prognose fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS, med "ikke nået" for sunitinib og 8 måneder for IFN (HR: 0,37 [95 % CI: 0,21-0,64]).

Subgruppeanalyse af patienter med intermediær MKSCC prognose fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for sunitinib, med 11 måneder for sunitinib og 4 måneder for IFN (HR: 0,39 [95 % CI: 0,21-0,54])⁴.

Grad 3-4 bivirkninger

Frekvensen af grad 3-4 bivirkninger var 26,0 % for IFN-a og 37,0 % for sunitinib. Differentieres ikke på subgrupper⁴.

Response rate

Studiet fandt en ORR på 103 (31 %) for sunitinib og 20 (6 %) for IFN⁴.

HRQoL

Studiet fandt en FACT-G total score på 82,34 for sunitinib og 76,76 for IFN-a (p<0,001). Og en FACT-Kidney Symptom Index (FKSI) score på 45,34 og 42,07 (<0,001)⁴.

Pazopanib vs placebo

Et randomiseret kontrolleret fase III studie har undersøgt pazopanib mod placebo hos clear cell patienter med god, intermediær og dårlig MSKCC prognose, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling (66,6 %) eller tidligere havde modtaget cytokin behandling (33,4 %).

Studiet inkluderede 435 patienter, som blev randomiseret 2:1 til enten pazopanib eller placebo. Andelen af patienter med god eller intermediær MSKCC prognose var hhv. 39 % og 54 %. 90 % af patienterne var tidligere nefrektomeret⁶. En opdatering i 2013 rapporterede OS data⁷.

Studiet rapporterer ikke subgruppe analyser for MSKCC prognose.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS, med 22,9 måneder (95 % CI: 19,9-25,4) for pazopanib og 20,5 måneder (95 % CI: 15,6-27,6) for placebo, resulterende i en HR på 0,91 (95 % CI: 0,71-1,16 [p=0,224]). Resultatet kan være præget af at 54 % af placebo patienter krydsede over til at modtage pazopanib, og derfor blev der foretaget eksplorative analyser, som censorer for cross-over. Den cross-over censorerede analyse af hele studie population fandt statistisk signifikant HR på 0,50 (95 % CI: 0,315-0,762). For populationerne som var behandlingsnaive og tidligere behandlet med cytokin fandt den cross-over censorerede analyse en HR på hhv. 0,64 (95 % CI: 0,266-1,248) og 0,53 (95 % CI: 0,315-1,112).⁷

PFS

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS, med en median PFS på 9,2 måneder for pazopanib og 4,2 måneder for placebo i hele studiepopulationen, resulterende i en HR på 0,46 (95 % CI: 0,34-0,62 [p<0,0001]). I en subgruppe analyse af behandlingsnaive patienter finder studiet et median PFS på 11,1 og 2,8 måneder, resulterende i en HR på 0,40 (95 % CI: 0,27-0,60 [p<0,0001]). I en subgruppe analyse af tidligere cytokin behandlede patienter finder studiet et median PFS på 7,4 og 4,2 måneder, resulterende i en HR på 0,54 (95 % CI: 0,35-0,84 [p<0,001]).⁶

Grad 3-4 bivirkninger

Frekvensen af grad 3-4 bivirkninger var 40 % for pazopanib og 20 % for placebo.

Bivirkningsprofilen var sammenlignelig for begge grupper, behandlingsnaive og tidligere behandlet med cytokin. Differentieres ikke på MSKCC grupper. De mest forekomne grad 3-4 bivirkninger for pazopanib var hypertension og diarre.⁶

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 88 (30 %) for pazopanib og 5 (3 %) for placebo⁶.

HRQoL

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D)⁶.

Pazopanib vs sunitinib

To randomiserede studier undersøger pazopanib mod sunitinib i clear celle mRCC patienter. Et open-label fase III non-inferiority (COMPARZ)⁸ og et dobbelt blindet fase III cross-over studie (PISCES)⁹. Da studiedesign i de to studier er så forskellige, vurderes det at udarbejdelse af metaanalyse ikke er hensigtsmæssig, og studierne behandles derfor separat.

COMPARZ studiet er et randomiseret open-label fase III non-inferiority studie, som undersøger pazopanib mod sunitinib hos clear cell patienter med god og intermedier MSKCC prognose, og som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Studiet inkluderede 1110 patienter, som blev randomiseret 1:1 til enten pazopanib (n=557) eller sunitinib (n=553). Andelen af patienter med god eller MSKCC prognose var hhv. 27 % og 59 %. 83 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. Studiet rapporterer ikke subgruppe analyser per MSKCC prognose. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært ORR, OS, HRQoL og safety.⁸

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS med 28,4 måneder (95 % CI: 26,2-35,6) for pazopanib og 29,3 måneder (95 % CI: 25,3-32,5) for sunitinib, resulterende i en HR på 0,91 (95 % CI: 0,76-1,08 [p=0,28])⁸.

PFS

Studiet fandt en median PFS på 8,4 måneder (95 % CI: 8,3-10,9) for pazopanib og 9,5 måneder (95 % CI: 8,3-11,1) for sunitinib, resulterende i en HR på 1,05 (95 % CI: 0,90-1,22). Dermed opnåede pazopanib det præspecificerede kriterie for non-inferiority.⁸

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en frekvens af grad 3-4 bivirkninger på 20,9 % for pazopanib og 40,3 % for sunitinib⁸.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 171 (31 %) for pazopanib og 137 (25 %) for sunitinib⁸.

HRQoL

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på HRQoL til fordel for pazopanib på FACIT-F skalaen, med en forskel på gennemsnitlig ændring fra baseline på 2,32 point for pazopanib ift. sunitinib (p<0,001). Studiet udregner en effektstørrelse på 0,24 ved at dividere den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem armene med den pooled standard deviation. En effektstørrelse under 0,20 anses for "usandsynlig at være vigtig".⁸

PISCES studiet er et fase III dobbelt blindet cross-over studie, som undersøger pazopanib mod sunitinib hos clear celle patienter uanset MSKCC prognose, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Studiet inkluderede 168 patienter, som blev randomiseret 1:1 til enten pazopanib (n=86) eller sunitinib (n=82) i 10 uger efterfulgt af en 2 ugers washout periode inden cross-over til sunitinib, hvis tidligere behandlet med pazopanib og omvendt. 89 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. Studiet undersøger primært patient præference, og sekundært HRQoL (FACIT-F) og safety.⁹

SAE

Studiet fandt en forekomst af SAE på 38,6 % for pazopanib og 46,6 % for sunitinib⁹.

HRQoL

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på HRQoL til fordel for pazopanib efter 6 måneder på FACIT-F skalaen, med en forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline på 2,49 ift. sunitinib (p=0,002)⁹.

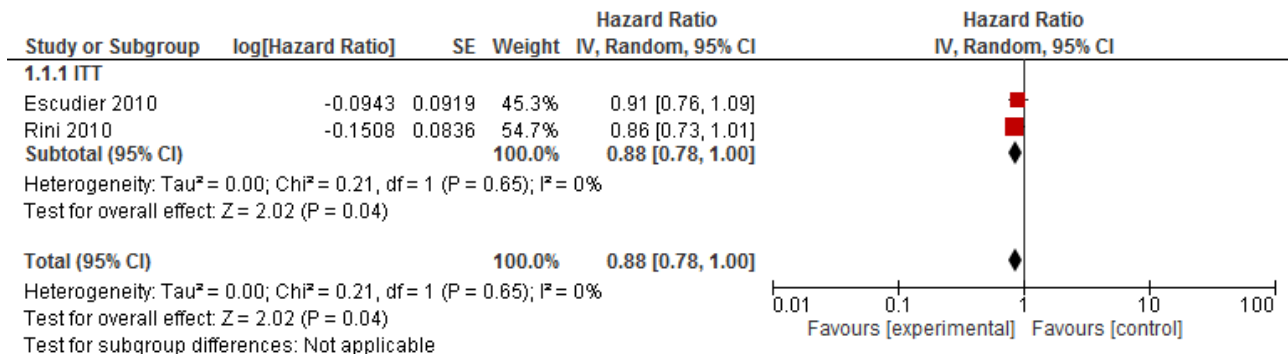
Bevacizumab + IFN- α mod IFN- α

Et dobbelt blindet fase III (AVOREN)^{10,11} og et open-label fase III studie (CALGB 90206)^{12,13} undersøger bevacizumab + IFN- α mod IFN- α hos clear celle patienter med god eller intermediær MSKCC prognose, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling.

I alt inkluderer studierne 1381 patienter, hvor af 27 % og 60 % var i hhv. god eller intermediær MSKCC prognose. Begge studier undersøger primært OS, og sekundært PFS, ORR og safety. Studierne vurderes sammenlignelige.

Overall survival

De poolede data på median OS for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedenstående forest plot, finder ingen statistisk signifikant forskel mellem armene (HR: 0,88 [95 % CI: 0,78-1,00] p=0,05). Subgruppe analysen for patienter med god MKSCC prognose finder ligeledes heller ikke statistisk signifikant forskel mellem armene (HR: 0,91 [95 % CI: 0,70-1,17] p=0,45). Subgruppe analysen for patienter med intermediær MSKCC prognose finder ligeledes heller ikke statistisk signifikant forskel mellem armene (HR: 0,85 [95 % CI: 0,73-1,00] p=0,04).



AVOREN studiet fandt en median OS på 23,3 måneder for bevacizumab + IFN- α og 21,3 måneder for IFN- α i ITT populationen (HR: 0,91 [95 % CI: 0,76-1,10] p=0,34)¹¹.

Subgruppe analysen af god MKSCC prognose fandt en median OS på 35,1 for bevacizumab + IFN- α (n=87) og 37,2 måneder for IFN- α (n=93)¹¹.

Subgruppe analysen af intermediær MSKCC prognose fandt en median OS på 22,6 for bevacizumab + IFN- α og 19,3 måneder for IFN- α (HR: 0,83 [95 % CI: 0,65-1,05] p=0,123)¹¹.

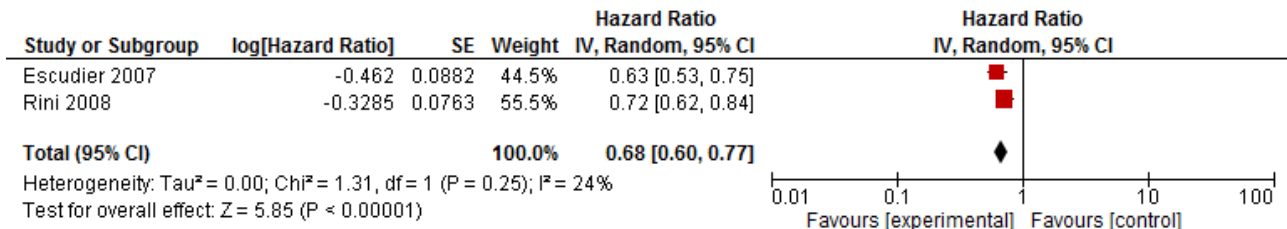
CALGB 90206 studiet fandt en median OS på 18,3 (95 % CI: 16,5-22,5) måneder for bevacizumab + IFN- α og 17,4 (95 % CI: 14,4-20,0) måneder for IFN- α i ITT populationen (HR: 0,86 [95 % CI: 0,73-1,01] p=0,069)¹³.

Subgruppe analysen af god MKSCC prognose fandt en median OS på 32,5 for bevacizumab + IFN- α og 33,5 måneder for IFN- α ¹³.

Subgruppe analysen af intermediær MSKCC prognose fandt en median OS på 17,7 for bevacizumab + IFN- α og 16,1 måneder for IFN- α (HR: 0,87 [95 % CI: 0,71-1,06])¹³.

PFS

Poolede data på median PFS for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedenstående forest plot, finder statistisk signifikant forskel mellem armene til fordel for bevacizumab + IFN- α (HR: 0,68 [95 % CI: 0,60-0,77] $p < 0,00001$).



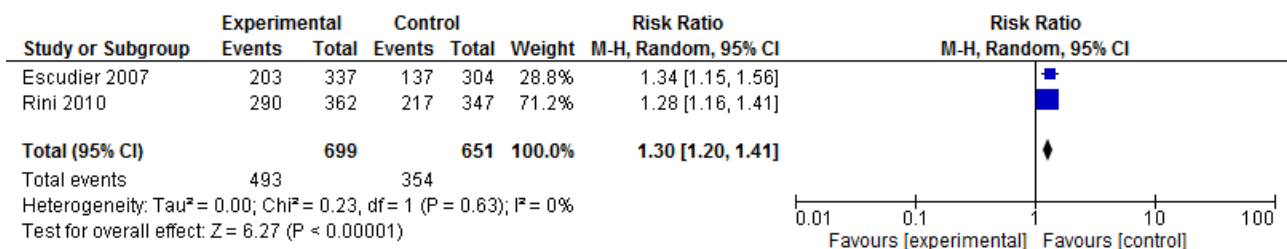
AVOREN studiet fandt en median PFS på 10,2 måneder for bevacizumab + IFN- α og 5,4 måneder for IFN- α (HR: 0,63 [95 % CI: 0,52-0,75] $p = 0,0001$). Subgruppe analyse af patienter med god MSKCC prognose fandt en median PFS på 12,9 måneder for bevacizumab + IFN- α og 7,6 måneder for IFN- α (HR: 0,60 [95 % CI: 0,42-0,85]).

Subgruppe analyse af patienter med intermediær MSKCC prognose fandt en median PFS på 10,2 måneder for bevacizumab + IFN- α og 4,5 måneder for IFN- α (HR: 0,55 [95 % CI: 0,44-0,70]).¹⁰

CALGB 90206 studiet fandt en median PFS på 8,5 (95 % CI: 7,5-9,7) måneder for bevacizumab + IFN- α og 5,2 (95 % CI: 3,1-5,6) måneder for IFN- α (HR: 0,72 [95 % CI: 0,61-0,83] $p < 0,0001$). Studiet rapporterer ikke subgruppe analyse per MSKCC prognose.¹²

Grad 3-4 bivirkninger

Poolede data på forekomsten af grad 3-4 bivirkninger for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedenstående forest plot, finder statistisk signifikant forskel mellem armene til fordel for IFN- α (RR: 1,30 [95 % CI: 1,20-1,41] $p < 0,00001$).



AVOREN studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 203 (60 %) for bevacizumab + IFN- α og 137 (45 %) for IFN- α ¹⁰.

CALGB 90206 studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 290 (80 %) for bevacizumab + IFN- α og 217 (63 %) for IFN- α ¹³.

Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger er ikke undersøgt for MSKCC subgrupper.

ORR

AVOREN studiet fandt en ORR på 96 (31 %) for bevacizumab + IFN- α og 37 (13 %) for IFN- α ¹⁰.

CALGB 90206 studiet fandt en ORR på 25,0 % for bevacizumab + IFN- α og 13,1 % for IFN- α , studiet rapporterer ikke antal events eller hvor mange patienter indgik i analysen¹³. Derfor er det ikke muligt at udføre en metaanalyse.

Andelen af ORR er ikke undersøgt for MSKCC subgrupper.

HRQoL

Ingen af studierne undersøger HRQoL.

Delkonklusion

RADS anbefaler, at behandlingsnaive patienter med god-intermediær MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib kan alternativt overvejes.

RADS vurderer, at pazopanib, sunitinib og bevacizumab + IFN- α har vist sammenlignelig effekt på OS, PFS og ORR. Pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil end sunitinib og bevacizumab + IFN, samt en mere favorabel HRQoL profil.

Patienter med dårlig MSKCC prognose

Kun temsirolimus er undersøgt specifikt i et fase III studie for denne MSKCC prognose gruppe¹⁴. For de resterende interventioner indgår dårlig MSKCC prognose patienter som en mindre andel af den totale studiepopulation. Dette vanskeliggør sammenligningen af interventionerne.

Resultater af studier inkluderet for P1 dårlig MSKCC prognose mRCC							
Studie	Arme	N	OS		PFS		Bivirkninger grad 3/4 Antal (%)
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Motzer 2007 Motzer 2009	Sunitinib	375	26,4 (23,0-32,9)	0,82 (0,67-1,00)	11 (11-13)	0,42 (0,32-0,54)	138 (37,0 %)
	IFN-alfa	375	21,8 (17,9-26,9)		5 (4-6)		94 (26,0 %)
Sternberg 2010 ⁶ Sternberg 2013 ⁷	Pazopanib	290	22,9 (19,9-25,4)	0,91 (0,71-1,16) p=0,224	11,1 (not reported)	0,40 (0,27-0,60) P<0,0001	116 (40 %)
	Placebo	145	20,5 (15,6-27,6)		2,8 (not reported)		29 (20 %)
Motzer 2013 ^{8*}	Pazopanib	557	28,2 (26,2-35,6)	0,91 (0,76-1,08) p=0,28	8,4 (8,3-10,9)	1,05 (0,90-1,22)	116 (20,9 %)
	Sunitinib	553	29,3 (25,3-32,5)		9,5 (8,3-11,1)		221 (40,3 %)
Escudier 2014 ⁹	Pazopanib	153	NA	NA	NA	NA	59 (38,6 %)
	Sunitinib	148	NA	NA	NA	NA	69 (46,6 %)
Escudier 2007 ¹⁰ Escudier 2010 ¹¹	Bevacizumab + IFN-alfa	327	23,3 (not reported)	0,91 (0,76-1,10) p=0,34	10,2 (not reported)	0,63 (0,52-0,75) P=0,0001	203 (60,2 %)
	IFN-alfa + placebo	322	21,3 (not reported)		5,4 (not reported)		137 (45,1 %)
Rini 2008 ¹² Rini 2010 ¹³	Bevacizumab + IFN-alfa	369	18,3 (16,5-22,5)	0,86 (0,73-1,01) P=0,069	8,5 (7,5-9,7)	0,72 (0,61-0,83) p<0,0001	137 (80,0 %)
	IFN-alfa	363	17,4 (14,4-20,0)		5,2 (3,1-5,6)		217 (63,0 %)
Hudes 2007 ^{**}	Temsirolimus	209	10,9 (8,6-12,7)	Not reported	5,5 (3,9-7,0)	Not reported	143 (67 %)
	IFN-alfa	207	7,3 (6,1-8,8)		3,1 (2,2-3,8)		156 (78 %)

**Både dårlig MSKCC prognose og non-clear cell mRCC

Sunitinib vs IFN

Et randomiseret fase III studie har undersøgt sunitinib mod IFN-a hos clear cell patienter med god, intermediaær og dårlig MSKCC prognose, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling⁴. En opdatering af OS blev publiceret i 2009⁵. Studiet inkluderede 750 patienter, som blev randomiseret 1:1 til enten sunitinib eller IFN-a. Andelen af patienter med dårlig MKSCC prognose var 6,5 %. 90 % af patienterne havde tidligere nefrektomi.

Overall survival

Studiet fandt en forskel på median OS for hele studiepopulationen, med en median OS for sunitinib på 26,4 måneder (95 % CI: 23,0-32,9) og 21,8 måneder (95 % CI: 17,9-26,9) for IFN-a, resulterende i en HR på 0,821 (95 % CI: 0,673-1,001 [p=0,51]). Ved en eksplorativ analyse der censorer 25 patienter, som krydsede fra IFN-a behandling til sunitinib behandling, fandt studiet en median OS på 26,4 måneder (95 % CI: 23,0-32,9) og 20,0 måneder (95 % CI: 17,8-26,9), resulterende i en HR på 0,808 (95 % CI: 0,661-0,987 [p=0,036]).⁵

Subgruppeanalyse af patienter med dårlig MKSCC prognose fandt en median OS på 5,3 (95 % CI: 4,2-10,0) måneder for sunitinib og 4,0 (95 % CI: 2,7-7,2) for IFN (HR: 0,66 [95 % CI: 0,36-1,20])⁵.

PFS

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS for hele studiepopulationen til fordel for sunitinib, med en median PFS for sunitinib på 11 måneder (95 % CI: 10-12) og 5 måneder (95 % CI: 4-6) for IFN-a, resulterende i en HR på 0,42 (95 % CI: 0,32-0,54 [p<0,001])⁴.

Subgruppeanalyse af patienter med dårlig MKSCC prognose fandt ingen statistisk signifikant forskel på median PFS, med 4 måneder for sunitinib og 1 måned for IFN (HR: 0,53 [95 % CI: 0,23-1,23])⁴.

Grad 3-4 bivirkninger

Frekvensen af grad 3-4 bivirkninger var 26 % for IFN-a og 37 % for sunitinib. Differentieres ikke på subgrupper⁴.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 103 (31 %) for sunitinib og 20 (6 %) for IFN⁴.

HRQoL

Studiet fandt en FACT-G total score på 82,34 for sunitinib og 76,76 for IFN-a (p<0,001). Og en FACT-Kidney Symptom Index (FKSI) score på 45,34 og 42,07 (<0,001)⁴.

Pazopanib vs placebo

Et randomiseret kontrolleret fase III studie har undersøgt pazopanib mod placebo hos clear cell patienter med god, intermediaær og dårlig MSKCC prognose, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling (66,6 %) eller tidligere havde modtaget cytokin behandling (33,4 %).

Studiet inkluderede 435 patienter, som blev randomiseret 2:1 til enten pazopanib eller placebo. Andelen af patienter med god MSKCC prognose var 3,5 %. 90 % af patienterne var tidligere nefrektomeret⁶. En opdatering i 2013 rapporterede OS data⁷. Studiet rapporterer ikke subgruppe analyser for MSKCC prognose.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS, med 22,9 måneder (95 % CI: 19,9-25,4) for pazopanib og 20,5 måneder (95 % CI: 15,6-27,6) for placebo, resulterende i en HR på 0,91 (95 % CI: 0,71-1,16 [p=0,224]). Resultatet kan være præget af at 54 % af placebo patienter krydsede over til at modtage pazopanib, og derfor blev der foretaget eksplorative analyser, som censorer for cross-over. Den cross-over censorerede analyse af hele studie population fandt statistisk signifikant HR på 0,50 (95 % CI: 0,315-0,762). For populationerne som var behandlingsnaive og tidligere behandlet med cytokin fandt den cross-over censorerede analyse en HR på hhv. 0,64 (95 % CI: 0,266-1,248) og 0,53 (95 % CI: 0,315-1,112).⁷

PFS

Studiet fandt en median PFS på 9,2 måneder for pazopanib og 4,2 måneder for placebo i hele studiepopulationen, resulterende i en HR på 0,46 (95 % CI: 0,34-0,62 [p<0,0001]). I en subgruppe analyse af behandlingsnaive patienter finder studiet et median PFS på 11,1 og 2,8 måneder, resulterende i en HR på 0,40 (95 % CI: 0,27-0,60 [p<0,0001]). I en subgruppe analyse af tidligere cytokin behandlede patienter finder studiet et median PFS på 7,4 og 4,2 måneder, resulterende i en HR på 0,54 (95 % CI: 0,35-0,84 [p<0,001]).⁶

Grad 3-4 bivirkninger

Frekvensen af grad 3-4 bivirkninger var 40 % for pazopanib og 20 % for placebo.

Bivirkningsprofilen var sammenlignelig for begge grupper, behandlingsnaive og tidligere behandlet med cytokin. Differentieres ikke på MSKCC grupper. De mest forekomne grad 3-4 bivirkninger for pazopanib var hypertension og diarre.⁶

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 88 (30 %) for pazopanib og 5 (3 %) for placebo⁶.

HRQoL

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D)⁶.

Pazopanib vs sunitinib

Et open-label fase III non-inferiority (COMPARZ)⁸ studie undersøger pazopanib mod sunitinib i clear celle mRCC patienter med dårlig MSKCC prognose. Studiet undersøger pazopanib mod sunitinib hos clear celle patienter med god, intermediær og dårlig MSKCC prognose, og som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Studiet inkluderede 1110 patienter, som blev randomiseret 1:1 til enten pazopanib (n=557) eller sunitinib (n=553). Andelen af patienter med dårlig MSKCC prognose var 11 %. 83 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. Studiet rapporterer ikke subgruppe analyser per MSKCC prognose. Studiet undersøger primært PFS, og ORR, OS, HRQoL og safety sekundært.⁸

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på median OS med 28,4 måneder (95 % CI: 26,2-35,6) for pazopanib og 29,3 måneder (95 % CI: 25,3-32,5), resulterende i en HR på 0,91 (95 % CI: 0,76-1,08 [p=0,28])⁸. Opfølgende subgruppeanalyse af patienter med dårlig MSKCC prognose fandt en median OS på 9,9 (95 % CI: 7,3-12,3) måneder for pazopanib og 7,7 (95 % CI: 5,4-11,9) måneder for sunitinib (HR: 0,85 [95 % CI: 0,56-1,28])¹⁵.

PFS

Studiet fandt en median PFS på 8,4 måneder (95 % CI: 8,3-10,9) for pazopanib og 9,5 måneder (95 % CI: 8,3-11,1) for sunitinib, resulterende i en HR på 1,05 (95 % CI: 0,90-1,22). Dermed opnåede pazopanib det præspecificerede kriterie for non-inferiority.⁸

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en frekvens af grad 3-4 bivirkninger på 20,9 % for pazopanib og 40,3 % for sunitinib⁸.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 171 (31 %) for pazopanib og 137 (25 %) for sunitinib⁸.

HRQoL

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på HRQoL til fordel for pazopanib på FACIT-F skalaen, med en forskel på gennemsnitlig ændring fra baseline på 2,32 point for pazopanib ift. sunitinib ($p < 0,001$). Studiet udregner en effektstørrelse på 0,24 ved at dividere den gennemsnitlige ændring fra baseline mellem armene med den pooled standard deviation. En effektstørrelse under 0,20 anses for "usandsynlig at være vigtig".⁸

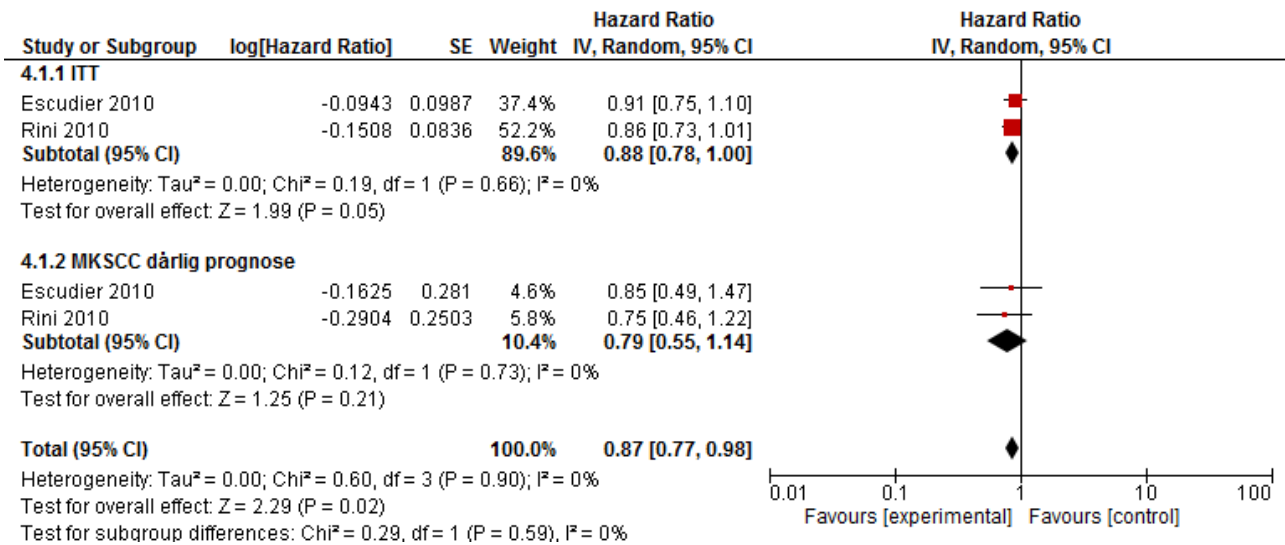
Bevacizumab + IFN- α mod IFN- α

Et dobbelt blindet fase III (AVOREN)^{10,11} og et open-label fase III studie (CALGB 90206)^{12,13} undersøger bevacizumab + IFN- α mod IFN- α hos clear celle patienter med god, intermediær og god MKSCC prognose, som ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling.

I alt inkluderer studierne 1381 patienter, hvor af 9 % var i MSKCC god prognose. Begge studier undersøger primært OS, og sekundært PFS, ORR og safety. Studierne vurderes sammenlignelige.

Overall survival

De pooled data på median OS for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedestående forest plot, finder ingen statistisk signifikant forskel mellem armene (HR: 0,88 [95 % CI: 0,78-1,00] $p = 0,05$). Subgruppe analysen for patienter med dårlig MSKCC prognose finder ligeledes heller ikke statistisk signifikant forskel mellem armene (HR: 0,79 [95 % CI: 0,55-1,14] $p = 0,21$).



AVOREN studiet fandt en median OS på 23,3 måneder for bevacizumab + IFN- α og 21,3 måneder for IFN- α i ITT populationen (HR: 0,91 [95 % CI: 0,76-1,10] p=0,34).

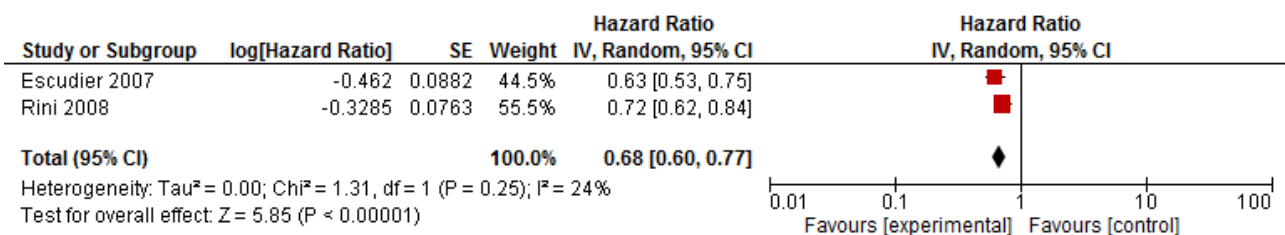
Subgruppe analysen af dårlig MSKCC prognose fandt en median OS på 6,0 for bevacizumab + IFN- α og 5,1 måneder for IFN- α (HR: 0,85 [95 % CI: 0,49-1,47] p=0,55).¹¹

CALGB 90206 studiet fandt en median OS på 18,3 (95 % CI: 16,5-22,5) måneder for bevacizumab + IFN- α og 17,4 (95 % CI: 14,4-20,0) måneder for IFN- α i ITT populationen (HR: 0,86 [95 % CI: 0,73-1,01] p=0,069).

Subgruppe analysen af dårlig MSKCC prognose fandt en median OS på 6,6 for bevacizumab + IFN- α og 5,7 måneder for IFN- α (HR: 0,75 [95 % CI: 0,46-1,22]).¹³

PFS

De poolede data på median PFS for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedestående forest plot, finder statistisk signifikant forskel mellem armene til fordel for bevacizumab + IFN- α (HR: 0,68 [95 % CI: 0,60-0,77] p<0,00001).

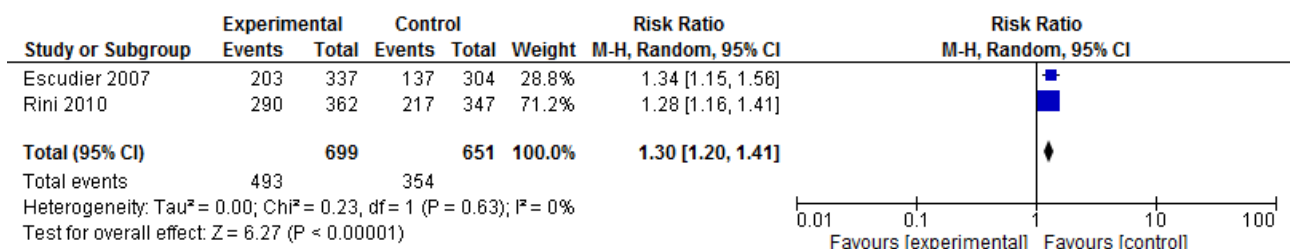


AVOREN studiet fandt en median PFS på 10,2 måneder for bevacizumab + IFN- α og 5,4 måneder for IFN- α (HR: 0,63 [95 % CI: 0,52-0,75] p=0,0001). Subgruppe analyse af patienter med dårlig MSKCC prognose fandt en median PFS på 2,2 måneder for bevacizumab + IFN- α og 2,1 måneder for IFN- α (HR: 0,81 [95 % CI: 0,46-1,42]).¹⁰

CALGB 90206 studiet fandt en median PFS på 8,5 (95 % CI: 7,5-9,7) måneder for bevacizumab + IFN- α og 5,2 (95 % CI: 3,1-5,6) måneder for IFN- α (HR: 0,72 [95 % CI: 0,61-0,83] $p < 0,0001$). Studiet rapporterer ikke subgruppe analyse per MSKCC prognose.¹²

Grad 3-4 bivirkninger

Poolede data på forekomsten af grad 3-4 bivirkninger for hele studiepopulationen (ITT), illustreret i nedestående forest plot, finder statistisk signifikant forskel mellem armene til fordel for IFN- α (RR: 1,30 [95 % CI: 1,20-1,41] $p < 0,00001$).



AVOREN studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 203 (60 %) for bevacizumab + IFN- α og 137 (45 %) for IFN- α ¹⁰.

CALGB 90206 studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 290 (80 %) for bevacizumab + IFN- α og 217 (63 %) for IFN- α ¹³.

Forekomsten af grad 3-4 bivirkninger er ikke undersøgt for MSKCC subgrupper.

ORR

AVOREN studiet fandt en ORR på 96 (31 %) for bevacizumab + IFN- α og 37 (13 %) for IFN- α ¹⁰.

CALGB 90206 studiet fandt en ORR på 25, % for bevacizumab + IFN- α og 13,1 % for IFN- α , studiet rapporterer ikke antal events eller hvor mange patienter indgik i analysen¹³. Derfor er det ikke muligt at udføre en metaanalyse.

Andelen af ORR er ikke undersøgt for MSKCC subgrupper.

HRQoL

Ingen af studierne undersøger HRQoL.

Temsirolimus vs IFN-alfa

Et fase III open-label studie undersøger temsirolimus (209 patienter) mod IFN- α (207 patienter) hos behandlingsnaive patienter med dårlig MSKCC prognose (80 %) og non-clear cell (20 %) mRCC. 67 % af patienterne havde tidligere nefrektomi. Studiet undersøger primært OS, og sekundært PFS, ORR og safety. Studiet sammenligner også kombinationen af temsirolimus og IFN- α , men da dette ikke er godkendt af EMA er denne kombination ikke inkluderet i baggrundsnotatet.¹⁴

Overall survival

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på OS til fordel for temsirolimus, med en median OS på 10,9 måneder (95 % CI: 8,6-12,7) for temsirolimus og 7,3 måneder (95 % CI: 6,1-8,8) for IFN-a, resulterende i HR på 0,73 (95 % CI: 0,58-0,92)¹⁴.

PFS

Studiet fandt en median PFS på 5,5 måneder (95 % CI: 3,9-7,0) for temsirolimus og 3,1 måneder (95 % CI: 2,2-3,8) for IFN-a. Studiet opgiver ikke relative værdier¹⁴.

SAE

Studiet fandt en forekomst af SAE på 67 % for temsirolimus og 78 % for IFN-a¹⁴.

HRQoL

Studiet rapporterer ikke på HRQoL¹⁴.

Delkonklusion

RADS vurderer, at effekten af temsirolimus, sunitinib og pazopanib på OS og PFS er sammenlignelige. Pazopanib vurderes at have en bedre HRQoL og bivirkningsprofil end temsirolimus og sunitinib, hvorfor at RADS anbefaler at patienter med dårlig MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib og temsirolimus bør overvejes.

Patienter med non-clear cell mRCC

Det er generelt meget sparsomt med studier for non-clear celle mRCC, og derfor er kvaliteten af evidensen for denne gruppe meget lav. Et open-label fase II studie, et open-label fase II sekvens studie og to expanded access programmer (EAP) for hhv. sunitinib¹⁶ og sorafenib¹⁷ undersøger non-clear celle mRCC. Temsirolimus er godkendt på basis af subgruppe analyser fra registreringsstudiet, hvor af de konkrete tal ikke fremgår i publikationen¹⁴.

EAP publikationen for sorafenib rapporterer ikke subgruppe analyser for non-clear celle mRCC¹⁷.

Resultater af studier inkluderet for P1 non-clear cell mRCC							
Studie	Arme	N	OS		PFS		SAE
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Antal (%)
Armstrong 2016 ¹⁸ ASPEN	Everolimus	57	13,2 (9,7-37,9)	1,12 (0,7-2,1) P=0,60	5,6 (5,5-6,0)**	1,41 (1,03-1,92) P=0,16**	34 (60 %)
	Sunitinib	51	31,5 (14,8-"ikke nået")		8,3 (5,8-11,4)**		40 (78 %)
Gore 2011 ¹⁶	Sunitinib	588	13,4 (10,7-14,9)	NA	7,8 (6,3-8,3)	NA	NR
Motzer 2014 ¹⁹ RECORD-3	Everolimus -> sunitinib	31	NR	NA	5,1 (2,6-7,9)	1,5 (0,9-1,7)	NR
	Sunitinib -> everolimus	35	NR		7,2 (5,4-13,8)		NR
Hudes 2007 ¹⁴	Temsirolimus		?	?	NR	NA	NR
	INF		?		NR		NR

NR = ikke undersøgt
 *Både dårlig MSKCC prognose og non-clear cell mRCC
 **80 % CI

Everolimus mod sunitinib

ASPEN er et randomiseret open-label fase II studie som undersøger sunitinib mod everolimus i patienter med non-clear celle mRCC. 80 % af patienterne var tidligere nefrektomeret. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS, ORR, safety og HRQoL.¹⁸

Overall survival

Studiet fandt en ingen statistisk signifikant forskel på OS, med en median OS på 13,2 (95 % CI: 9,7-37,9) for everolimus og 31,5 (95 % CI: 14,8-"ikke nået") måneder (HR: 1,12 [95 % CI: 0,7-2,1] p=0,60)¹⁸.

PFS

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på median PFS til fordel for sunitinib, med en median PFS på 5,6 (80 % CI: 5,5-6,0) for everolimus og 8,3 (80 % CI: 5,8-11,4) for sunitinib (HR: 1,41 [80 % CI: 1,03-1,92] p=0,16).¹⁸

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 34 (60 %) for everolimus og 40 (78 %) for sunitinib.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 5 (9 %) for everolimus og 9 (18 %) for sunitinib. Ingen af patienterne opnåede komplet respons i sunitinib armen imod to patienter i everolimus armen.¹⁸

HRQoL

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på HRQoL mellem armene på FACT-KSI skalaen, med en ændring fra baseline på -7,5 for everolimus og -5,0 for sunitinib.¹⁸

Sunitinib single arm

Et non-randomiseret single-arm expanded access program (EAP) retrospektivt studie undersøger sunitinib i 4371 mRCC patienter. Af disse var 588 non-clear celle mRCC. Data i baggrundsnotatet er subgruppe analyser for non-clear celle mRCC.¹⁶

Overall survival

Studiet fandt en median OS på 13,4 (95 % CI: 10,7-14,9) måneder.¹⁶

PFS

Studiet fandt en median PFS på 7,8 (95 % CI: 6,3-8,3) måneder.¹⁶

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet rapporterer ikke grad 3-4 bivirkninger for non-clear celle mRCC patienter.¹⁶

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 48 (11 %) for sunitinib. To patienter opnår komplet respons og 46 patienter opnår partielt respons.¹⁶

HRQoL

Studiet undersøger ikke HRQoL.

Everolimus-sunitinib mod sunitinib-everolimus

RECORD-3 studiet er et open-label fase II studie, som undersøger forskellen på sekvenseringen af everolimus og sunitinib. Studiet inkluderede både clear celle (85 %) og non-clear celle (15 %) mRCC patienter. Studiet rapporterer PFS for subgruppen af non-clear celle mRCC.¹⁹

Overall survival

Studiet rapporterer ikke OS data for denne subgruppe¹⁹.

PFS

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på PFS, med en median PFS på 5,1 (95 % CI: 2,6-7,9) måneder for everolimus-sunitinib og 7,2 (95 % CI: 5,4-13,8) for sunitinib-everolimus¹⁹.

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet rapporterer ikke bivirkninger for denne subgruppe¹⁹.

Respons rate

Studiet rapporterer ikke ORR data for denne subgruppe¹⁹.

HRQoL

Studiet undersøger ikke HRQoL¹⁹.

Temsirolimus mod INF

Et open-label fase III studier undersøger temsirolimus mod INF i både clear celle (82 %) og non-clear celle (18 %) mRCC patienter. I alt inkluderede studiet 77 patienter med non-clear celle mRCC patienter¹⁴.

Overall survival

Studiet rapporterer ikke data for OS, men artiklen inkluderer et forest plot for inkluderede subgruppe analyser, hvoraf det fremgår at non-clear celle mRCC gruppen er under 1,0 strengen. Absolutte tal og konfidensinterval rapporteres ikke for subgrupperne.¹⁴

PFS

Studiet rapporterer ikke PFS data for denne subgruppe¹⁴.

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet rapporterer ikke grad 3-4 bivirkninger for non-clear celle mRCC patienter¹⁴.

Respons rate

Studiet rapporterer ikke ORR data for denne subgruppe¹⁴.

HRQoL

Studiet undersøger ikke HRQoL¹⁴.

Delkonklusion

Evidensen for behandlinger af patienter med non-clear celle mRCC er særdeles sparsom, og af lav kvalitet. Studierne finder en tendens til at sunitinib resulterer i bedre PFS end temsirolimus, everolimus. Expanded access data samt retrospektive opgørelser har vist at patienter også kan have gavn af sorafenib og pazopnaib. RADS anbefaler, at patienter med non-clear celle mRCC behandles med sunitinib. Temsirolimus, everolimus, pazopanib eller sorafenib kan overvejes. Dette er enslydende med ESMOs clinical practice guidelines¹.

P2: 2. linje behandling af patienter med mRCC jf. MSKCC risikogrupperne

Patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)

Resultater af studier inkluderet for P2 god-intermediær MSKCC prognose							
Studie	Arme	N	OS		PFS		Grad 3-4 bivirkninger Antal (%)
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Escudier 2007 ²⁰ Escudier 2009 ²¹	Sorafenib	451	19,3	0,77 (0,63-0,95) p=0,02	5,5	0,44 (0,35-0,55)	16 (4 %)
	Placebo	452	15,9		2,8		3 (<1 %)
Rini 2011 Motzer 2013 Escudier 2014	Axitinib	361	20,1 (16,7-23,4)	0,97 (0,80-1,17) p=0,37	6,7 (6,3-8,6)	0,66 (0,54-0,81)	245 (68 %)
	Sorafenib	362	19,2 (17,5-22,3)		4,7 (4,6-5,6)		201 (57 %)
Motzer 2008 Motzer 2010 Calvo 2012	Everolimus	272	14,8	0,87 (0,65-1,15) p=0,16	4,0 (3,7-5,5)	0,30 (0,22-0,40) p<0,0001	181 (67 %)
	Placebo	138	14,4		1,9 (1,8-1,9)		22 (16 %)
Motzer 2015	Nivolumab	410	25,0 (21,8-"ikke nået")	0,73 (0,57-0,93] p=0,0002	4,6 (3,7-5,4)	0,88 (0,75-1,03) p=0,11	76 (19 %)
	Everolimus	411	19,6 (17,6-23,1)		4,4 (3,7-5,5)		145 (37 %)
Choueiri 2015 Choueiri 2016	Cabozantinib	187	21,4 (18,7-"ikke nået")	0,66 (0,53-0,83] p=0,00026	7,4 (5,6-9,1)	0,58 (0,45-0,75) p<0,001	226 (68 %)
	Everolimus	188	16,5 (14,7-18,8)		3,8 (3,7-5,4)		187 (58 %)

Sorafenib mod placebo

Et randomiseret fase III cross-over studie undersøger sorafenib (n=451) mod placebo (n=452) i patienter med clear celle mRCC i god eller intermediær MSKCC prognosegruppe tidligere behandlet med cytokin. Studiet rapporterer ikke specifikke data for god prognose gruppe. 51 % og 49 % af patienterne havde hhv. god eller intermediær prognose, og 94 % var tidligere nefrektomeret. Studiet undersøger primært OS, og sekundært PFS, ORR og SAE²⁰. En opdatering af studiet blev publiceret i 2009 med opdateret OS data²¹.

Overall survival

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel på OS til fordel for sorafenib, med en median OS på 19,3 måneder for sorafenib og 15,9 måneder for placebo, resulterende i HR på 0,77 (95 % CI: 0,63-0,95 [p=0,02])²⁰. Opdateringen finder en median OS, censoreret for cross-over, på 17,8 måneder for sorafenib og 14,3 for placebo (HR: 0,78 [95 % CI: 0,62-0,97])²¹.

PFS

Studiet fandt en median PFS på 5,5 måneder for sorafenib og 2,8 måneder for placebo, resulterende i en HR på 0,44 (95 % CI: 0,35-0,55)²⁰.

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 16 % for sorafenib og <1 % for placebo²⁰.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 44 (10 %) for sorafenib og 8 (2 %) for placebo²⁰.

HRQoL

Studiet rapporterer ikke HRQoL data²⁰.

Axitinib mod sorafenib

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger axitinib (361) mod sorafenib (362) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe, tidligere behandlet med sunitinib (54 %), bevacizumab (8 %), temsirolimus (3 %) eller cytokin (35 %). 28 % og 36,5 % af patienterne havde hhv. god eller intermediær prognose. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser på PFS stratificeret per MSKCC prognose²². En opdatering af studiet blev publiceret i 2013 med opdateret OS data²³.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 20,1 (95 % CI: 16,7-23,4) måneder for axitinib og 19,2 (95 % CI: 17,5-22,3) måneder for sorafenib (HR: 0,97 [95 % CI: 0,80-1,174] p=0,37)²³.

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat) en median PFS på 6,7 (95 % CI: 6,3-8,6) måneder for axitinib og 4,7 (95 % CI: 4,6-5,6) måneder for sorafenib, resulterende i en HR på 0,66 (95 % CI: 0,54-0,81). Subgruppeanalysen for god MSKCC prognosegruppe fandt en HR på 0,497 (95 % CI: 0,326-0,758). Subgruppeanalysen for intermediær MSKCC prognosegruppe fandt en HR på 0,795 (95 % CI: 0,578-1,094).²²

Patienter tidligere behandlet med cytokin viste en median PFS på 12,1 måneder for axitinib og 6,5 måneder for sorafenib (HR: 0,46 [95 % CI: 0,32-0,68] p<0,0001). Patienter tidligere behandlet med sunitinib viste en median PFS på 4,8 måneder for axitinib og 3,4 måneder for sorafenib (HR: 0,74 [95 % CI: 0,57-0,96] p=0,0107).²²

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68 % for axitinib og 57 % for sorafenib²².

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 70 (19 %) for axitinib og 34 (9 %) for sorafenib²².

HRQoL

Studiet rapporterer ikke HRQoL data.

Everolimus mod placebo

Et randomiseret dobbelt blindet fase III studie undersøger everolimus (n=272) mod placebo (n=138) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe tidligere behandlet med sunitinib (44,8 %), sorafenib (29,0 %) eller både sunitinib og sorafenib (26,0 %). 95,8 % af patienterne var tidligere nefrektomeret. Andelen af patienter i god MSKCC prognosegruppe var 28,8 %, og 56,3 % i intermediær prognosegruppe. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS, grad 3-4 bivirkninger og HRQoL. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser stratificeret per MSKCC prognose²⁴. To opdateringer af studiet blev publiceret i 2010²⁵ og 2012²⁶.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 14,8 måneder for everolimus og 14,4 måneder for placebo (HR: 0,87 [95 % CI: 0,65-1,15] p=0,16)²⁵.

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat), en median PFS på 4,0 (95 % CI: 3,7-5,5) måneder for everolimus og 1,9 (95 % CI: 1,8-1,9) måneder for sorafenib (HR: 0,30 [95 % CI: 0,22-0,40] p<0,0001)²⁴.

Subgruppeanalysen for god MSKCC prognosegruppe fandt en median PFS på 5,8 måneder for everolimus og 1,9 måneder for placebo (HR: 0,31 [0,19-0,50] p<0,001). Analysen er baseret på 120 patienter, og har derfor ikke tilstrækkelig power, men kan dog antyde en tendens.²⁶

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 67 % for everolimus og 16 % for placebo²⁴.

Response rate

Studiet fandt en ORR på 5 (1,8 %) og 0 (0 %) for placebo²⁵.

HRQoL

Studiet finder ingen klinisk meningsfuld forskel på HRQoL målt med EORTC QLQ-C30 skalaen. På domænerne "physical function, global health og FKSI-DRS" findes HR på hhv. 0,94 (95 % CI 0,64-1,39), 1,02 (95 % CI: 0,70-1,50) og 0,82 (95 % CI: 0,57-1,18).²⁴

Nivolumab mod everolimus

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger nivolumab (n=410) mod everolimus (n=411) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe tidligere behandlet med 1 eller 2 anti-angiogenic behandlinger. 36 % og 49 % af patienterne havde hhv. god eller intermediær prognose, og 88 % var tidligere nefrektomeret.

Studiet undersøger primært OS, og sekundært PFS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser stratificeret per MSKCC prognose²⁷.

Overall survival

Studiet fandt statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 25,0 (95 % CI: 21,8-”ikke nået”) måneder for nivolumab og 19,6 (95 % CI: 17,6-23,1) måneder for everolimus (HR: 0,73 [95 % CI: 0,57-0,93] p=0,0002)²⁷.

En subgruppe analyse for patienter i god MSKCC prognose fandt en HR på 0,89 (95 % CI: 0,59-1,32). En subgruppe analyse for patienter i intermediær MSKCC prognose fandt en HR på 0,76 (95 % CI: 0,58-0,99). Studiet er ikke designet til at kunne konkludere på subgruppe analyser, men kan antyde en tendens.²⁷

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat), en median PFS på 4,6 (95 % CI: 3,7-5,4) måneder for nivolumab og 4,4 (95 % CI: 3,7-5,5) måneder for everolimus (HR: 0,88 [95 % CI: 0,75-1,03] p=0,11)²⁷.

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 19 % for nivolumab og 37 % for everolimus²⁷.

Response rate

Studiet fandt en ORR på 103 (25 %) for nivolumab og 22 (5 %) for everolimus²⁷.

HRQoL

Studiet finder en forskel på median ændringer fra baseline til uge 104 til fordel for nivolumab på FKSI-DRS skalaen. Baseline var 31,0 for begge arme, ved uge 104 havde nivolumab vundet 2,0 point og everolimus tabt 2,0 point, resulterende i en statistisk signifikant forskel (p=0,019)²⁷.

Cabozantinib mod everolimus

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger cabozantinib (PFS n= 187, OS n=330) mod everolimus (PFS n=188, OS n=328) i tidligere behandlet patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe. 43,5 % og 41,6 % af patienterne havde hhv. god eller intermediær prognose, og 82,4 % var tidligere nefrektomeret.

Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser stratificeret per MSKCC prognose.²⁸

Overall survival

Studiet fandt en tendens til bedre median OS til fordel for cabozantinib, med en median OS på 21,4 (95 % CI: 18,7-”ikke nået”) måneder for pazopanib og 16,5 (95 % CI: 14,7-18,8) (HR: 0,66 [95 % CI: 0,53-0,83] p=0,00026)²⁹.

PFS

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel for hele studiepopulationen (intention-to-treat) på PFS, med en median PFS på 7,4 (95 % CI: 5,6-9,1) måneder for cabozantinib og 3,8 (95 % CI: 3,7-5,4) måneder for everolimus (HR: 0,58 [95 % CI: 0,45-0,75] $p < 0,001$)²⁸.

En subgruppe analyse for patienter i god MSKCC prognose fandt en HR på 0,54 (95 % CI: 0,37-0,79). En subgruppe analyse for patienter i intermedier MSKCC prognose fandt en HR på 0,56 (95 % CI: 0,37-0,84). Studiet er ikke designet til at kunne konkludere på subgruppe analyser, men kan antyde en tendens.²⁸

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68 % for cabozantinib og 58 % for everolimus²⁸.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 40 (21 %) for cabozantinib og 9 (5 %) for everolimus²⁸.

HRQoL

Studiet undersøger ikke HRQoL.

Delkonklusion

RADS vurderer, at nivolumab har vist bedre effekt på OS og andelen af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner (moderat evidens). Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression (moderat evidens). Studiet som undersøger cabozantinib indikerer en mulig gevinst på OS i studiets interim analyse (lav evidens). Derfor anbefales det at overveje cabozantinib fremfor axitinib og øvrige interventioner.

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib bør overvejes.

Patienter med dårlig MSKCC prognose (2. linje):

Resultater af studier inkluderet for P2 dårlig MSKCC prognose							
Studie	Arme	N	OS		PFS		Grad 3-4 bivirkninger Antal (%)
			Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	Median (95 % CI)	HR (95 % CI) p-værdi	
Rini 2011 Motzer 2013 Escudier 2014	Axitinib	361	20,1 (16,7-23,4)	0,97 (0,80-1,17) p=0,37	6,7 (6,3-8,6)	0,66 (0,54-0,81)	245 (68 %)
	Sorafenib	362	19,2 (17,5-22,3)		4,7 (4,6-5,6)		201 (57 %)
Motzer 2008 Motzer 2010 Calvo 2012	Everolimus	272	14,8	0,87 (0,65-1,15) p=0,16	4,0 (3,7-5,5)	0,30 (0,22-0,40) p<0,0001	181 (67 %)
	Placebo	138	14,4		1,9 (1,8-1,9)		22 (16 %)
Motzer 2015	Nivolumab	410	25,0 (21,8-"ikke nået")	0,73 (0,57-0,93) p=0,0002	4,6 (3,7-5,4)	0,88 (0,75-1,03) p=0,11	76 (19 %)
	Everolimus	411	19,6 (17,6-23,1)		4,4 (3,7-5,5)		145 (37 %)
Choueiri 2015	Cabozantinib	187	21,4 (18,7-"ikke nået")	0,66 (0,53-0,83) p=0,00026	7,4 (5,6-9,1)	0,58 (0,45-0,75) p<0,001	226 (68 %)
	Everolimus	188	16,5 (14,7-18,8)		3,8 (3,7-5,4)		187 (58 %)

Axitinib mod sorafenib

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger axitinib (361) mod sorafenib (362) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe, tidligere behandlet med sunitinib (54 %), bevacizumab (8 %), temsirolimus (3 %) eller cytokin (35 %). 32,9 % af patienterne havde dårlig prognose. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser på PFS stratificeret per MSKCC prognose²². En opdatering af studiet blev publiceret i 2013 med opdateret OS data²³.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 20,1 (95 % CI: 16,7-23,4) måneder for axitinib og 19,2 (95 % CI: 17,5-22,3) måneder for sorafenib (HR: 0,97 [95 % CI: 0,80-1,174] p=0,37)²³.

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat) en median PFS på 6,7 (95 % CI: 6,3-8,6) måneder for axitinib og 4,7 (95 % CI: 4,6-5,6) måneder for sorafenib, resulterende i en HR på 0,66 (95 % CI: 0,54-0,81). Subgruppeanalysen for dårlig MSKCC prognosegruppe fandt en HR på 0,68 (95 % CI: 0,49-0,94).²²

Patienter tidligere behandlet med cytokin viste en median PFS på 12,1 måneder for axitinib og 6,5 måneder for sorafenib (HR: 0,46 [95 % CI: 0,32-0,68] p<0,0001). Patienter tidligere

behandlet med sunitinib viste en median PFS på 4,8 måneder for axitinib og 3,4 måneder for sorafenib (HR: 0,74 [95 % CI: 0,57-0,96] p=0,0107).²²

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68 % for axitinib og 57 % for sorafenib²².

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 70 (19 %) for axitinib og 34 (9 %) for sorafenib²².

HRQoL

Studiet rapporterer ikke HRQoL data.

Everolimus mod placebo

Et randomiseret dobbelt blindet fase III studie undersøger everolimus (n=272) mod placebo (n=138) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe tidligere behandlet med sunitinib (44,8 %), sorafenib (29,0 %) eller både sunitinib og sorafenib (26,0 %). 95,8 % af patienterne var tidligere nefrektomeret. Andelen af patienter i dårlig MSKCC prognosegruppe var 15,0 %. Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS, grad 3-4 bivirkninger og HRQoL. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser stratificeret per MSKCC prognose²⁴. To opdateringer af studiet blev publiceret i 2010²⁵ og 2012²⁶.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 14,8 måneder for everolimus og 14,4 måneder for placebo (HR: 0,87 [95 % CI: 0,65-1,15] p=0,16)²⁵.

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat), en median PFS på 4,0 (95 % CI: 3,7-5,5) måneder for everolimus og 1,9 (95 % CI: 1,8-1,9) måneder for sorafenib (HR: 0,30 [95 % CI: 0,22-0,40] p<0,0001)²⁴.

Subgruppeanalysen for dårlig MSKCC prognosegruppe fandt en median PFS på 3,6 måneder for everolimus og 1,8 måneder for placebo (HR: 0,44 [95 % CI: 0,22-0,85] p=0,007).²⁶

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 67 % for everolimus og 16 % for placebo²⁴.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 5 (1,8 %) og 0 (0 %) for placebo²⁵.

HRQoL

Studiet finder ingen klinisk meningsfuld forskel på HRQoL målt med EORTC QLQ-C30 skalaen. På domænerne "physical function, global health og FKSI-DRS" findes HR på hhv. 0,94 (95 % CI 0,64-1,39), 1,02 (95 % CI: 0,70-1,50) og 0,82 (95 % CI: 0,57-1,18).²⁴

Nivolumab mod everolimus

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger nivolumab (n=410) mod everolimus (n=411) i patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe tidligere behandlet med 1 eller 2 anti-angiogenic behandlinger. 15 % af patienterne havde dårlig prognose, og 88 % var tidligere nefrektomeret.

Studiet undersøger primært OS, og sekundært PFS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser stratificeret per MSKCC prognose²⁷.

Overall survival

Studiet fandt ingen statistisk signifikant forskel på OS for hele populationen, med en median OS på 25,0 (95 % CI: 21,8-”ikke nået”) måneder for nivolumab og 19,6 (95 % CI: 17,6-23,1) måneder for everolimus (HR: 0,73 [95 % CI: 0,57-0,93] p=0,002)²⁷.

En subgruppe analyse for patienter i dårlig MSKCC prognose fandt en HR på 0,47 (95 % CI: 0,30-0,73). Studiet er ikke designet til at kunne konkludere på subgruppe analyser, men kan antyde en tendens.²⁷

PFS

Studiet fandt, for hele studiepopulationen (intention-to-treat), en median PFS på 4,6 (95 % CI: 3,7-5,4) måneder for nivolumab og 4,4 (95 % CI: 3,7-5,5) måneder for everolimus (HR: 0,88 [95 % CI: 0,75-1,03] p=0,11)²⁷.

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 19 % for nivolumab og 37 % for everolimus²⁷.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 103 (25 %) for nivolumab og 22 (5 %) for everolimus²⁷.

HRQoL

Studiet finder en forskel på median ændringer fra baseline til uge 104 til fordel for nivolumab på FKSI-DRS skalaen. Baseline var 31,0 for begge arme, ved uge 104 havde nivolumab vundet 2,0 point og everolimus tabt 2,0 point, resulterende i en statistisk signifikant forskel (p=0,019)²⁷.

Cabozatinib mod everolimus

Et randomiseret open-label fase III studie undersøger cabozantinib (PFS n= 187, OS n=330) mod everolimus (PFS n=188, OS n=328) i tidligere behandlet patienter med clear celle mRCC i god, intermediær og dårlig MSKCC prognosegruppe. 12,7 % af patienterne havde dårlig prognose, og 82,4 % var tidligere nefrektomeret.

Studiet undersøger primært PFS, og sekundært OS og grad 3-4 bivirkninger. Studiet rapporterer både den primære analyse af hele population (ITT) og subgruppeanalyser på PFS stratificeret per MSKCC prognose.²⁸

Overall survival

Studiet fandt en tendens til bedre median OS til fordel for cabozantinib, med en median OS på 21,4 (95 % CI: 18,7-"ikke nået") måneder for pazopanib og 16,5 (95 % CI: 14,7-18,8) (HR: 0,66 [95 % CI: 0,53-0,83] $p=0,00026$)²⁹.

PFS

Studiet fandt en statistisk signifikant forskel for hele studiepopulationen (intention-to-treat) på PFS, med en median PFS på 7,4 (95 % CI: 5,6-9,1) måneder for cabozantinib og 3,8 (95 % CI: 3,7-5,4) måneder for everolimus (HR: 0,58 [95 % CI: 0,45-0,75] $p<0,001$)²⁸.

En subgruppe analyse for patienter i dårlig MSKCC prognose fandt en HR på 0,84 (95 % CI: 0,46-1,53). Studiet er ikke designet til at kunne konkludere på subgruppe analyser, men kan antyde en tendens.²⁸

Grad 3-4 bivirkninger

Studiet fandt en forekomst af grad 3-4 bivirkninger på 68 % for cabozantinib og 58 % for everolimus²⁸.

Respons rate

Studiet fandt en ORR på 40 (21 %) for cabozantinib og 9 (5 %) for everolimus²⁸.

HRQoL

Studiet undersøger ikke HRQoL.

Delkonklusion

RADS vurderer, at nivolumab har vist bedre effekt på OS og andelen af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner. Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression.

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib eller axitinib kan overvejes.

Patienter med non-clear celle MSKCC prognose (2. linje)

Ingen studier er publiceret for denne gruppe af patienter.

Delkonklusion

Evidensen for denne subgruppe er så begrænset, at det anbefales at overveje kliniske studier for denne subgruppe. Alternativt kan samtlige interventioner overvejes.

8 Adherence

RADS har foretaget en struktureret gennemgang af de nuværende registrerede lægemidler af de for baggrundsnotatet relevante behandlingsmuligheder (aldesleukin, axitinib, bevacizumab, cabozantinib, everolimus, nivolumab, pazopanib, sorafenib, sunitinib, temsirolimus) i forhold til adherence.

Ud fra en adherencemæssig betragtning vurderer fagudvalget, at der ikke er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for et eller flere af lægemidlerne vurderet som egnede til 1.valg i 1.linje.

Tilsvarende er der heller ikke afgørende adherence relaterede aspekter, der kan medføre præference for et eller flere af lægemidlerne vurderet som egnede til 1.valg i 2.linje.

Axitinib, cabozantinib, everolimus, pazopanib, sorafenib og sunitinib er alle til peroral administration med væsentlige, men efter fagudvalgets mening, ikke afgørende forskelle inden for dispenseringsform, administrationsstidspunkt og opbevaringsbetingelser. Patienten skal selv administrere medicinen regelmæssigt og dagligt, hvilket kan udgøre et potentielt adherence problem, men i betragtning af diagnosens alvorlighed skønnes problemet dog at være beskedent.

Aldesleukin, bevacizumab, nivolumab og temsirolimus er alle beregnet til parenteral administration efter forudgående præparation foretaget af trænedede fagpersoner. Dette medfører, at patienten er afhængig af kontakt med sundhedspersonale for administration af lægemidlet, hvilket kan være u hensigtsmæssig for visse patientgrupper, mens det samtidig udelukker adherence problematikken i patientens hverdag.

Ved individuelle forhold med væsentlig indflydelse på adherence kan førstevalg, på baggrund af baggrundsnotatets lægemiddelrekommandation, ud fra en samlet betragtning fraviges. Det kan f.eks. være behovet for fleksibel dosering, forventning om non-adherence med den rekommanderede farmakologiske behandling, problemer med administration af den konkrete lægemiddelform (synkebesvær, sonde), m.m.

9 Håndtering af lægemidlerne

RADS har foretaget en struktureret gennemgang af EPARs og præparaternes produktresuméer m.h.t. lægemiddelhåndtering og patientsikkerhedsdata.

RADS har ikke fundet diskvalificerende forhold i de gennemgåede EPARs for præparaterne (EMA´s hjemmeside).

De nuværende registrerede præparater af axitinib, cabozantinib, everolimus, pazopanib, sorafenib og sunitinib er alle jf. de respektive produktresuméer til peroral indgift og dermed egnede til selvadministration. Forskellene mellem præparaterne består i dispenseringsformen (kapsel/tablet) og doseringstidspunktet (1-2 gange dagligt, periodisk fastlagt pause, sammen med eller forskudt fra mad) samt mindre forskelle i opbevaringsbetingelser. På den baggrund mener RADS ikke, at der samlet set er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle m.h.t. præparaternes håndtering, der kan medføre præference for et eller flere af dem.

Aldesleukin, bevacizumab, nivolumab og temsirolimus er alle beregnet til parenteral administration efter forudgående præparation. Der er jf. de respektive produktresuméer forskelle i håndteringen, præparationen og administrationen af de fire præparater. De onkologiske afdelinger og sygehusapotekerne er vant til at håndtere farmakologisk aktive stoffer, hvor korrekt lægemiddelvalg, dosering, håndtering og præparationsteknikker m.m. kan

være kritisk, hvorfor de har opbygget effektive sikkerhedssystemer, der minimerer fejlmulighederne. På den baggrund mener RADS ikke, at der samlet set er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle m.h.t. præparaternes håndtering, der kan medføre præference for et eller flere af dem.

Ved individuelle patientforhold kan førstevalget på baggrund af baggrundsnotatets lægemiddelrekommandation, ud fra en samlet betragtning, fraviges. Det kan f.eks. være præparaternes bivirkningsprofil og interaktionsmuligheder, nedsat organfunktion m.m. Men det kan også være begrundet i patientens evne til at efterleve korrekt selvadministration, eller patientens muligheder for at følge en behandling der kræver hyppig kontakt med sygehuset.

Behandleren skal uanset efterlevelse af/fravigelse fra førstevalg eller ved præparatskift sikre patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af alle patientsikkerhedsmæssige betydende aspekter, herunder:

1. Grundig medicinanamnese inkl. naturlægemidler pga. risiko for interaktioner.
2. Afdækning af væsentlige individuelle patientforhold med betydning for adherence og patientsikkerhed.
3. Grundig instruktion af patienten i korrekt administration (indtagelsestidspunkt, fødevarer, glemt dosis, m.m.).
4. Monitorering af udvalgte parametre (blodtal, hjertefunktion, lever-/nyrepåvirkning) med de rigtige intervaller.
5. Information om bivirkninger, korrekt opbevaring, m.m.

10 Værdier og præferencer

Patientforeningen Dansk Nyrecancer Forening under Kræftens Bekæmpelse lægger vægt på:

- At den konkrete behandlingsstrategi fastlægges individuelt med udgangspunkt i en fælles drøftelse og beslutningstagen mellem patient og dennes patientansvarlige læge, hvor oplysninger om prognose, bivirkninger og patientens præferencer indgår.
- Finder det positivt, at der sker en tæt monitorering af patienters bivirkninger ved behandling for metastatisk nyrecancer. Kræftens Bekæmpelse vil gerne opfordre til, at denne viden indsamles og kan anvendes mere systematisk end tilfældet er i dag.

RADS lægger vægt på:

- At der ved ligevægt mellem interventioner også tages hensyn til HRQoL, f.eks. viste PISCES studiet en statistisk signifikant forskel på HRQoL mellem pazopanib og sunitinib⁹.

11 Konklusion vedr. lægemidlerne

P1 – Patienter med god og intermediær MSKCC prognose

RADS anbefaler, at behandlingsnaive patienter med god MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib kan alternativt overvejes.

RADS vurderer, at pazopanib og sunitinib har sammenlignelig effekt på OS, PFS og ORR.

Pazopanib vurderes at have en tendens til mere favorabel bivirkningsprofil end sunitinib, samt en mere favorabel HRQoL profil.

P1 – Patienter med dårlig MSKCC prognose

RADS vurderer, at effekten af temsirolimus, sunitinib og pazopanib på OS og PFS er sammenlignelige for patienter med dårlig MSKCC prognose. Pazopanib vurderes at have en bedre HRQoL og bivirkningsprofil end temsirolimus og sunitinib, hvorfor at RADS anbefaler at patienter med dårlig MSKCC prognose behandles med pazopanib. Sunitinib og temsirolimus bør overvejes.

P1 – Patienter med non-clear celle mRCC

Evidensen for behandlinger af patienter med non-clear celle mRCC er særdeles sparsom, og af lav kvalitet. Studierne finder en tendens til at sunitinib resulterer i bedre PFS end temsirolimus, everolimus. Expanded access data samt retrospektive opgørelser har vist at patienter også kan have gavn af sorafenib og pazopanib. RADS anbefaler, at patienter med non-clear celle mRCC behandles med sunitinib. Temsirolimus, everolimus, pazopanib eller sorafenib kan overvejes. Dette er enslydende med ESMOs clinical practice guidelines¹.

P2 - Patienter med god og intermediær MSKCC prognose

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib kan overvejes.

RADS vurderer, at nivolumab og cabozantinib har vist bedre effekt på OS end øvrige interventioner. Nivolumab er forbundet med en mindre andel af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner. Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression.

P2 - Patienter med dårlig MSKCC prognose

RADS anbefaler, at tidligere behandlet patienter behandles med nivolumab. Cabozantinib og axitinib kan overvejes.

RADS vurderer, at nivolumab og cabozantinib har vist bedre effekt på OS. Nivolumab er forbundet med en mindre andel af grad 3-4 bivirkninger end øvrige interventioner (moderat evidens). Cabozantinib og axitinib har vist bedre PFS end nivolumab, dog kan patienter behandlet med PD-1 inhibitorer præsentere pseudo-progression (moderat evidens).

P2 - Patienter med non-clear celle mRCC

Evidensen for denne subgruppe er så begrænset, at RADS anbefaler at overveje kliniske studier for denne subgruppe. Alternativt kan samtlige interventioner overvejes.

	1. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i god-intermediær prognosegruppe jf. MSKCC
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Pazopanib
Overvej	Sunitinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab + IFN
Anvend ikke	

	2. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i god-intermediær prognosegruppe jf. MSKCC
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen	Nivolumab
Overvej	Cabozantinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Axitinib Sorafenib Pazopanib Sunitinib Everolimus
Anvend ikke	

	1. linje behandling hos patienter med mRCC i dårlig prognosegruppe jf. MSKCC
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Pazopanib
Overvej	Temsirolimus Sunitinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Bevacizumab + IFN
Anvend ikke	

	2. linje behandling hos pt. med mRCC i dårlig prognosegruppe jf. MSKCC
Anvend som 1. valg til min. 75 % af populationen	Nivolumab
Overvej	Axitinib Cabozantinib
Anvend ikke rutinemæssigt	Sorafenib Everolimus
Anvend ikke	

	1. linje behandling hos patienter med non-clear cell
Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen	Sunitinib
Overvej	Temsirolimus Everolimus Sorafenib
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

	2. linje behandling hos patienter med mRCC non-clear cell
Anvend	
Overvej	Overvej klinisk protokol Alle interventioner
Anvend ikke rutinemæssigt	
Anvend ikke	

12 Grundlag for udarbejdelse af lægemiddelrekommandation

Det er vurderet at en ligestilling ikke er mulig baseret på den kliniske vurdering.

Overgangen fra faglige anbefalinger til lægemiddelrekommandation

Når RADS' konklusioner vedr. lægemidlerne skal implementeres i lægemiddelrekommandationen, sker det efter følgende principper: Konkrete lægemidler og produkter placeres i lægemiddelrekommandationen på baggrund af de vilkår, som sygehusapotekerne køber ind under. Bemærk, at afsnittet ikke kan læses som en behandlingsanbefaling.

13 Kriterier for igangsætning af behandling

MRCC behandling er centraliseret til de onkologiske afdelinger i Herlev, Odense og Århus.

Patienten skal vurderes ved en multidisciplinær konference for at afklare muligheden for kurativ behandling i form af kirurgi eller evt. strålebehandling.

Hovedparten af patienterne med en tilfredsstillende almentilstand, dvs. performance status 2 eller bedre, kan tilbydes systemisk targetteret behandling med TKI, mTOR eller PD-1 inhibitor under hensyntagen til compliance, præparaternes bivirkningsprofil, interaktionsrisici, nedsat organfunktion m.m.

Patienter med dårlig almentilstand PS 3-4 tilbydes ikke rutinemæssigt behandling.

14 Monitorering af effekt og bivirkninger

Effekten monitoreres ved løbende undersøgelser. Bivirkninger vurderes løbende og ved start af hver behandlingsserie.

15 Kriterier for skift af behandling

De targetterede behandlinger gives sædvanligvis til progression eller så længe den skønnes i patientens bedste interesse dvs. at almentilstanden tillader behandling i fravær af uacceptabel eller ikke kontrollerbar toxicitet.

16 Kriterier for seponering af behandling

Patienter med ikke acceptabel almentilstand (PS 3-4), utilstrækkelig organfunktion, komorbiditet, der er uforenelig med yderligere behandling (bivirkningsprofil mm) eller patientønske.

17 Algoritme

1. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i god-intermediær prognosegruppe jf. MSKCC

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen:

Pazopanib

Overvej:

Sunitinib



2. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i god-intermediær prognosegruppe jf. MSKCC

Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen:

Nivolumab

Overvej:

Cabozantinib

1. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i dårlig prognosegruppe jf. MSKCC
<p>Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen: Pazopanib</p> <p>Overvej: Sunitinib Temsirolimus</p>



2. linje behandling af patienter med clear cell mRCC i dårlig prognosegruppe jf. MSKCC
<p>Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen: Nivolumab</p> <p>Overvej: Cabozantinib Axitinib</p>

1. linje behandling af patienter med non-clear celle mRCC
<p>Anvend som 1. valg til min. 80 % af populationen: Sunitinib</p> <p>Overvej: Sunitinib Temsirolimus Sorafenib</p>



2. linje behandling af patienter med non-clear celle mRCC
<p>Overvej: Klinisk protokol Alle interventioner</p>

18 Monitorering af lægemiddelforbruget

Området er svært monitorerbart. Der vil derfor blive foretaget kvartalsvise opfølgninger af forbruget af de nævnte lægemidler fordelt på regioner.

19 Kriterier for revurdering af baggrundsnotatet

Baggrundsnotatet revurderes som udgangspunkt efter tre år.

20 Referencer

1. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2016 Sep;27(suppl 5):v58–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664262>
2. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/sygdomme/cancerregisteret/cancerregisteret-2014.pdf?la=da>
3. Sundhedsdatastyrelsen. Dødsårsagsregisteret [Internet]. 2015. Available from: http://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/find-tal-og-analyser/andre-analyser-og-rapporter/doedsaarsagsregisteret/doedsaarsagsregisteret_2014.pdf?la=da
4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jan 11;356(2):115–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug;27(22):3584–90.
6. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Feb 20;28(6):1061–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
7. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* [Internet]. 2013 Apr;49(6):1287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23321547>
8. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22;369(8):722–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>
9. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 10;32(14):1412–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24687826>
10. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al.

Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Dec 22;370(9605):2103–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

11. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 May 1;28(13):2144–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368553>
12. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Nov 20;26(33):5422–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>
13. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 May 1;28(13):2137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 May 31;356(22):2271–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
15. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 May 1;370(18):1769–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785224>
16. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Aug;10(8):757–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
17. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, Dutcher JP, Knox JJ, Miller WH, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* [Internet]. 2010 Mar 1;116(5):1272–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082451>
18. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Mar;17(3):378–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794930>
19. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Sep 1;32(25):2765–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330>
20. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jan 11;356(2):125–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
21. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III

treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jul 10;27(20):3312–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451442>

22. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 Dec 3;378(9807):1931–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>
23. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 May;14(6):552–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>
24. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2008 Aug 9;372(9637):449–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>
25. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep;116(18):4256–65.
26. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*. 2012 Feb;48(3):333–9.
27. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 5;373(19):1803–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
28. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Nov 5;373(19):1814–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1510016>
29. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Jul;17(7):917–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>

21 Fagudvalgets sammensætning

Fagudvalgets sammensætning	<p>Formand Poul Geertsen, Overlæge, ph.d., Dansk Selskab for klinisk Onkologi og Region Hovedstaden</p> <p>Niels Viggo Jensen, Overlæge, ph.d., Region Syddanmark</p> <p>Andreas Carus, Afdelingslæge, ph.d., Region Nordjylland</p> <p>Redas Trepiakas, Overlæge, Region Sjælland</p> <p>Frede Donskov, Overlæge, dr. med, Region Midtjylland</p> <p>Ljubica Vukelic Andersen, Overlæge, lektor, ph.d. Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Lars Lund, professor, overlæge, dr.med. DaRenCa</p> <p>Thomas Storkholm, Farmaceut, souschef Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p>
-----------------------------------	---

22 Ændringslog

Version	Dato	Ændring
2.0	01 december 2016	Litteratursøgning opdateret fra version 1.0. Cabozantinib og nivolumab tilføjet til behandlinger for 2. linje.

23 Bilagsoversigt

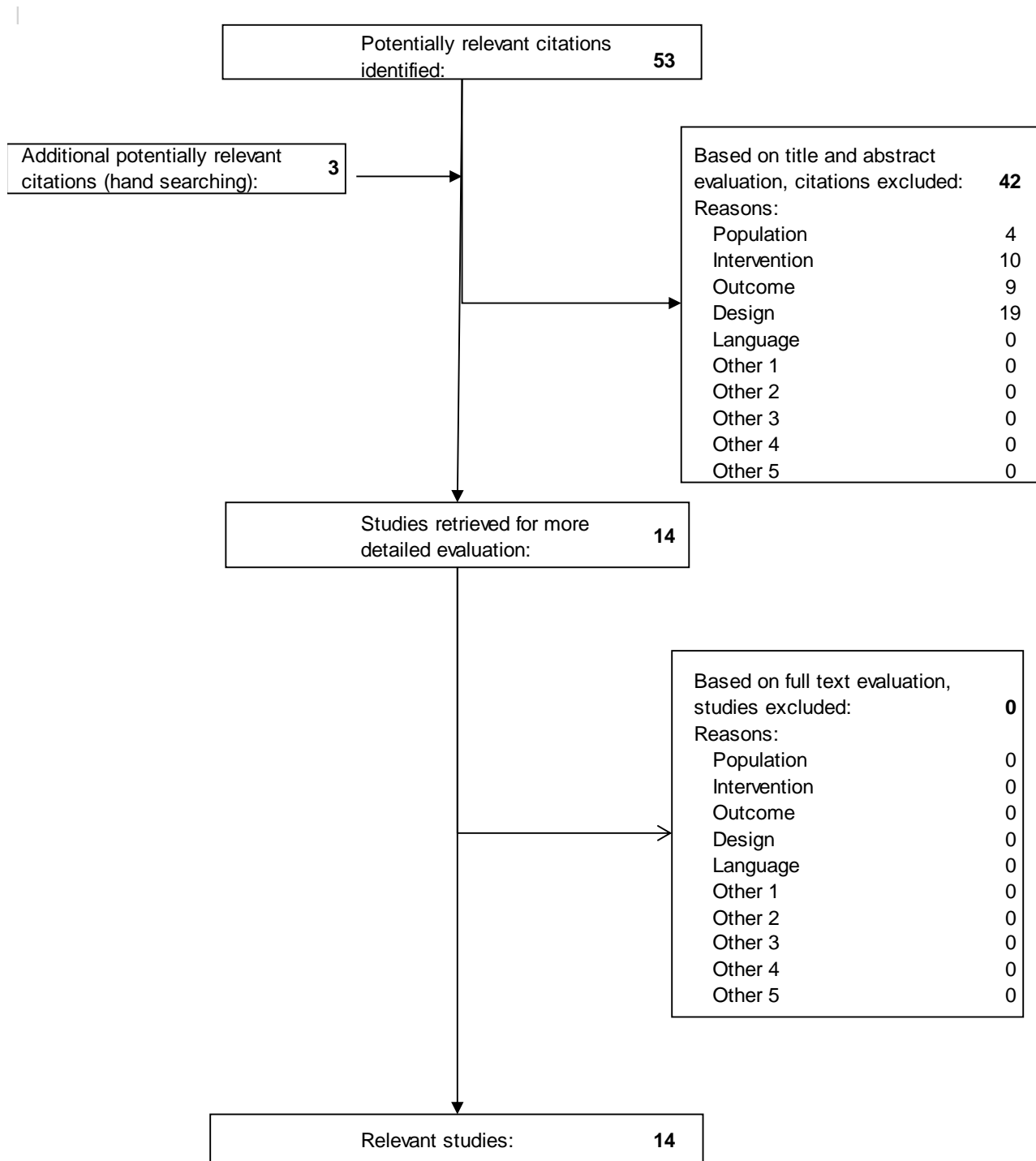
Bilag 1: Litteraturflow

Bilag 2: GRADE vurdering

Bilag 1 - Litteraturflow

Søgestreng: ("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh] OR "Clear-cell metastatic renal cell carcinoma"[Supplementary Concept] OR "renal cell carcinoma"[tiab] AND "Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND ((Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp]) AND ("2013/01/01"[PDAT]: "2016/12/31"[PDAT])

Flow:



Bilag 2 - GRADE vurdering

Question: Should sunitinib vs IFN-alfa be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2007 Motzer et al 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	IFN-alfa	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/375 (49.9%)	187/375 (49.9%)	HR 0.82 (0.67 to 1)	66 fewer per 1000 (from 128 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/375 (49.9%)	187/375 (49.9%)	HR 0.42 (0.32 to 0.54)	247 fewer per 1000 (from 187 fewer to 300 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	138/373 (37%)	94/361 (26%)	RR 1.42 (1.14 to 1.77)	109 more per 1000 (from 36 more to 200 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	103/332 (31%)	20/333 (6%)	OR 7.04 (4.23 to 11.7)	250 more per 1000 (from 153 more to 368 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Question: Should pazopanib vs placebo be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Sternberg et al 2010 Sternberg et al 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	145/290 (50%)	72/145 (49.7%)	HR 0.91 (0.71 to 1.16)	32 fewer per 1000 (from 111 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	145/290 (50%)	72/145 (49.7%)	HR 0.40 (0.27 to 0.6)	256 fewer per 1000 (from 159 fewer to 327 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	116/290 (40%)	29/145 (20%)	RR 2.00 (1.4 to 2.85)	200 more per 1000 (from 80 more to 370 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	88/293 (30%)	5/166 (3%)	OR 13.82 (5.48 to 34.84)	270 more per 1000 (from 115 more to 490 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Question: Should pazopanib vs sunitinib be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	278/557 (49.9%)	276/553 (49.9%)	HR 0.91 (0.76 to 1.08)	32 fewer per 1000 (from 90 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious	none	278/557 (49.9%)	276/553 (49.9%)	HR 1.05 (0.9 to 1.22)	17 more per 1000 (from 36 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	116/555 (20.9%)	221/548 (40.3%)	RR 0.52 (0.43 to 0.63)	194 fewer per 1000 (from 149 fewer to 230 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	171/551 (31%)	137/548 (25%)	OR 1.35 (1.04 to 1.76)	60 more per 1000 (from 7 more to 120 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should pazopanib vs sunitinib be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Escudier et al 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	59/153 (38.6%)	69/148 (46.6%)	RR 0.83 (0.64 to 1.08)	79 fewer per 1000 (from 168 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

¹ Kun et studie

Question: Should bevacizumab + INF-alfa vs IFN-alfa + placebo be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (1. linje)?

Settings:

Bibliography: Escudier et al 2007 Escudier et al 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab + INF-alfa	IFN-alfa + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	HR 0.88 (0.78 to 1)	43 fewer per 1000 (from 82 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	HR 0.68 (0.6 to 0.77)	124 fewer per 1000 (from 86 fewer to 160 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	493/699 (70.5%)	354/651 (54.4%)	RR 1.30 (1.2 to 1.41)	163 more per 1000 (from 109 more to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	96/309 (31.1%)	37/284 (13%)	OR 3.01 (1.97 to 4.58)	180 more per 1000 (from 98 more to 277 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Patienter med dårlig MSKCC prognose 1.linje

Question: Should sunitinib vs IFN-alfa be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2007 Motzer et al 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	IFN-alfa	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/375 (49.9%)	187/375 (49.9%)	HR 0.82 (0.67 to 1)	66 fewer per 1000 (from 128 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/375 (49.9%)	187/375 (49.9%)	HR 0.42 (0.32 to 0.54)	247 fewer per 1000 (from 187 fewer to 300 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	138/373 (37%)	94/361 (26%)	RR 1.42 (1.14 to 1.77)	109 more per 1000 (from 36 more to 200 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	103/332 (31%)	20/333 (6%)	OR 7.04 (4.23 to 11.7)	250 more per 1000 (from 153 more to 368 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Question: Should pazopanib vs placebo be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Sternberg et al 2010 Sternberg et al 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	145/290 (50%)	72/145 (49.7%)	HR 0.91 (0.71 to 1.16)	32 fewer per 1000 (from 111 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	145/290 (50%)	72/145 (49.7%)	HR 0.40 (0.27 to 0.6)	256 fewer per 1000 (from 159 fewer to 327 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	116/290 (40%)	29/145 (20%)	RR 2.00 (1.4 to 2.85)	200 more per 1000 (from 80 more to 370 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	88/293 (30%)	5/166 (3%)	OR 13.82 (5.48 to 34.84)	270 more per 1000 (from 115 more to 490 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Question: Should pazopanib vs sunitinib be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2013

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	278/557 (49.9%)	276/553 (49.9%)	HR 0.91 (0.76 to 1.08)	32 fewer per 1000 (from 90 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious	none	278/557 (49.9%)	276/553 (49.9%)	HR 1.05 (0.9 to 1.22)	17 more per 1000 (from 36 fewer to 71 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	116/555 (20.9%)	221/548 (40.3%)	RR 0.52 (0.43 to 0.63)	194 fewer per 1000 (from 149 fewer to 230 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	171/551 (31%)	137/548 (25%)	OR 1.35 (1.04 to 1.76)	60 more per 1000 (from 7 more to 120 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm'

Question: Should pazopanib vs sunitinib be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Escudier et al 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Pazopanib	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	59/153 (38.6%)	69/148 (46.6%)	RR 0.83 (0.64 to 1.08)	79 fewer per 1000 (from 168 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

¹ Kun et studie

Question: Should bevacizumab + INF-alfa vs IFN-alfa + placebo be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Escudier et al 2007 Escudier et al 2010

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab + INF-alfa	IFN-alfa + placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision ²	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	HR 0.88 (0.78 to 1)	43 fewer per 1000 (from 82 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
median progression-free survival												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	HR 0.68 (0.6 to 0.77)	124 fewer per 1000 (from 86 fewer to 160 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
2	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	493/699 (70.5%)	354/651 (54.4%)	RR 1.30 (1.2 to 1.41)	163 more per 1000 (from 109 more to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	96/309 (31.1%)	37/284 (13%)	OR 3.01 (1.97 to 4.58)	180 more per 1000 (from 98 more to 277 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should temsirolimus vs IFN-alfa be used in patienter med dårlig MSKCC prognose?

Settings:

Bibliography: Hudes et al 2007

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Temsirolimus	IFN-alfa	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	-	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
2	-	-	- ¹	-	-	none	348/696 (50%)	342/685 (49.9%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	143/213 (67.1%)	156/200 (78%)	RR 0.86 (0.76 to 0.97)	109 fewer per 1000 (from 23 fewer to 187 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate - not measured												
1	-	-	- ¹	-	-	none	96/309 (31.1%)	37/284 (13%)	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Patienter med non-clear celle mRCC 1. linje

Question: Should everolimus vs sunitinib be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Armstrong et al 2016 ASPEN studiet

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	HR 1.12 (0.7 to 2.1)	40 more per 1000 (from 114 fewer to 267 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	HR 1.41 (1.03 to 1.92)	123 more per 1000 (from 10 more to 236 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	RR 0.76 (0.59 to 0.98)	188 fewer per 1000 (from 16 fewer to 322 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	OR 0.45 (0.14 to 1.44)	89 fewer per 1000 (from 147 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should sunitinib vs ? be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Gore et al 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	?	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	13	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Question: Should everolimus ->sunitinib vs sunitinib ->everolimus be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus ->sunitinib	Sunitinib ->everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	15/31 (48.4%)	17/35 (48.6%)	HR 1.5 (0.9 to 1.7)	145 more per 1000 (from 35 fewer to 191 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should temsirolimus vs INF-alfa be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Hudes 2007

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Temsirolimus	INF-alfa	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	- ²	none	15/31 (48.4%)	17/35 (48.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Patienter med god og intermediær MSKCC prognose 2. linje

Question: Should sorafenib vs placebo be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Escudier et al 2007 Escudier et al 2009

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sorafenib	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	225/451 (49.9%)	226/452 (50%)	HR 0.77 (0.63 to 0.95)	86 fewer per 1000 (from 18 fewer to 146 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	225/451 (49.9%)	226/452 (50%)	HR 0.44 (0.35 to 0.55)	237 fewer per 1000 (from 183 fewer to 285 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	16/451 (3.5%)	3/451 (0.67%)	RR 5.33 (1.56 to 18.18)	29 more per 1000 (from 4 more to 114 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/451 (9.8%)	8/451 (1.8%)	OR 5.99 (2.79 to 12.87)	80 more per 1000 (from 30 more to 171 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Question: Should axitinib vs sorafenib be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Rini et al 2011 Motzer et al 2013 Escudier et al 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Axitinib	Sorafenib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	180/361 (49.9%)	181/362 (50%)	HR 0.97 (0.8 to 1.17)	11 fewer per 1000 (from 74 fewer to 56 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	180/361 (49.9%)	181/362 (50%)	HR 0.66 (0.54 to 0.81)	133 fewer per 1000 (from 70 fewer to 188 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	245/360 (68.1%)	201/352 (57.1%)	RR 1.91 (1.06 to 1.34)	520 more per 1000 (from 34 more to 194 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	70/361 (19.4%)	34/362 (9.4%)	OR 2.32 (1.5 to 3.6)	100 more per 1000 (from 41 more to 178 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should everolimus vs placebo be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2008 Motzer et al 2010 Calvo et al 2012

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	136/272 (50%)	69/138 (50%)	HR 0.87 (0.65 to 1.15)	47 fewer per 1000 (from 137 fewer to 49 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	136/272 (50%)	69/138 (50%)	HR 0.30 (0.22 to 0.4)	312 fewer per 1000 (from 258 fewer to 359 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	181/272 (66.5%)	22/138 (15.9%)	RR 4.17 (2.82 to 6.18)	505 more per 1000 (from 290 more to 826 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	5/272 (1.8%)	0/138 (0%)	OR 5.70 (0.31 to 103.75)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should nivolumab vs everolimus be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2015

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Nivolumab	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	205/410 (50%)	205/411 (49.9%)	HR 0.73 (0.57 to 0.93)	103 fewer per 1000 (from 25 fewer to 173 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	205/410 (50%)	205/411 (49.9%)	HR 0.88 (0.75 to 1.03)	43 fewer per 1000 (from 94 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	76/400 (19%)	145/392 (37%)	RR 0.51 (0.4 to 0.65)	181 fewer per 1000 (from 129 fewer to 222 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	103/410 (25.1%)	22/411 (5.4%)	OR 5.93 (3.66 to 9.63)	198 more per 1000 (from 118 more to 299 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should cabozantinib vs everolimus be used in patienter med god-intermediær MSKCC prognose (2. linje)?

Settings:

Bibliography: Choueiri et al 2015 Choueiri et al 2016

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cabozantinib	Everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	93/187 (49.7%)	94/188 (50%)	HR 0.66 (0.53 to 0.83)	133 fewer per 1000 (from 63 fewer to 193 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	93/187 (49.7%)	94/188 (50%)	HR 0.58 (0.45 to 0.75)	169 fewer per 1000 (from 95 fewer to 232 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	226/331 (68.3%)	187/322 (58.1%)	RR 1.18 (1.04 to 1.32)	105 more per 1000 (from 23 more to 186 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/187 (21.4%)	9/188 (4.8%)	OR 5.41 (2.54 to 11.52)	166 more per 1000 (from 65 more to 319 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

Patienter med dårlig MSKCC prognose 2. linje

Question: Should everolimus vs sunitinib be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Armstrong et al 2016 ASPEN studiet

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus	Sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	HR 1.12 (0.7 to 2.1)	40 more per 1000 (from 114 fewer to 267 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	HR 1.41 (1.03 to 1.92)	123 more per 1000 (from 10 more to 236 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	RR 0.76 (0.59 to 0.98)	188 fewer per 1000 (from 16 fewer to 322 fewer)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
response rate												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	OR 0.45 (0.14 to 1.44)	89 fewer per 1000 (from 147 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should sunitinib vs ? be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Gore et al 2011

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunitinib	?	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	13	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	28/57 (49.1%)	25/51 (49%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

Question: Should everolimus ->sunitinib vs sunitinib ->everolimus be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Motzer et al 2014

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Everolimus ->sunitinib	Sunitinib ->everolimus	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious ¹	no serious indirectness	serious ²	none	15/31 (48.4%)	17/35 (48.6%)	HR 1.5 (0.9 to 1.7)	145 more per 1000 (from 35 fewer to 191 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm

Question: Should temsirolimus vs INF-alfa be used in patienter med non-clear cell mRCC?

Settings:

Bibliography: Hudes 2007

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Temsirolimus	INF-alfa	Relative (95% CI)	Absolute		
median overall survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	-	none	-	-	-	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
median progression-free survival - not reported												
1	-	-	- ¹	-	- ²	none	15/31 (48.4%)	17/35 (48.6%)	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
bivirkninger grad 3-4 - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	34/57 (59.6%)	40/51 (78.4%)	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
response rate - not reported												
1	-	-	-	-	-	none	5/57 (8.8%)	9/51 (17.6%)	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

¹ Kun et studie

² CI inkluderer både benefit og harm