

## Baggrundsnotat vedrørende 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 behandlingsvejledninger og baggrundsnotater for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

<b>Målgruppe</b>	Afdelinger som behandler patienter med metastaserende nyrekræft Lægemedelkomitéer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget vedr. medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	25. april 2013	Dok. nr.: 122025 Dato: 20130430 Version: 1.0

### Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

#### **1. Formål**

Formålet med RADS behandlingsvejledningen er at tilvejebringe national konsensus om medicinsk behandling af metastaserende nyrekræft - metastaserende renalcellecarcinom (mRCC).

#### **2. Baggrund**

##### **2.1 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 nuværende tidspunkt har mindst 15 lægemidler dokumenteret effekt ved sygdommen, heraf er 9 lægemidler blevet godkendt af det Europæiske Lægemedelagentur (EMA), Sundhedsstyrelsen (tidligere Lægemedelstyrelsen) og af den amerikanske Food and Drug Administration (FDA), og adskillige stærke kandidater er i pipelinen. I Danmark blev sorafenib og sunitinib godkendt af Lægemedelstyrelsen august 2006, temsirolimus november 2007, bevacizumab + interferon-alfa december 2007, everolimus 2009, pazopanib 2010 samt axitinib i 2012.

Ved lokal avanceret og metastatisk sygdom er behandlingen medicinsk med cytokinerne interleukin-2 (IL-2) og interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) samt de nye targetterede behandlinger i form af tyrosinkinase, angiogenese og mTOR hæmmere, men også kirurgisk intervention kan være relevant. Potentiel helbredelse ved metastatisk sygdom er mulig ved behandling med kirurgi samt IL-2.

##### **2.2 Patientgrundlag**

I Danmark blev der i 2011 diagnosticeret 710 nye tilfælde af renalcellecarcinom (RCC) (Cancerregistret 2011). På trods af beskedne ændringer i den aldersstandardiserede incidens er det absolutte antal ny-diagnosticerede RCC patienter steget med 30% siden 2000. Denne

stigning kan formentlig tilskrives ændringer i alderssammensætningen af befolkningen. Der blev registreret 275 dødsfald pga. nyrecancer i 2011 og et gennemsnit på 318 de forudgående 5 år (dødsårsagsregistret 2011).

Et vigtigt prognostisk stratificeringsværktøj er blevet udviklet af Robert Motzer fra Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) og bruges nu konsekvent til behandlingsallokering i Danmark<sup>1</sup>.

Følgende 5 risikofaktorer for kort overlevelse er blevet identificeret:

- Karnofsky performance status 70 eller lavere
- Fravær af nefrektomi
- Hæmoglobin < normal
- Korrigeret 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 intermedier 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 30% 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 behandling<sup>2</sup>.

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

### **3. Lægemidler**

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemidler:

#### ***1. linje behandling***

##### Immunterapi:

L03AC01 Aldesleukin (Interleukin-2 (IL-2)) i kombination med Interferon-alfa-2b (IFN)

##### TKI (VEGF tyrosinkinasehæmmere):

L01XE04 Sunitinib

L01XE11 Pazopanib

mTOR inhibitorer:

L01XE09 Temsirolimus

Angiogenesehæmmere:

L01XC07 Bevacizumab i kombination med IFN

**2. linje behandling:**

TKI (VEGF tyrosinkinasehæmmere):

L01XE17 Axitinib

L01XE05 Sorafenib

mTOR inhibitorer:

L01XE10 Everolimus

**Kort beskrivelse af immunterapi og targetteret behandling**

Immunterapi med IL-2 i kombination med IFN medfører varigt komplet sygdomssvind hos ca. 5% af patienter med clear cell carcinom mRCC i god og intermediær prognosegruppe. Behandlingen er forbundet med betydelige bivirkninger og kun tolerabel for en begrænset andel af patienterne. Det kurative potentiale – evt. i kombination med kirurgi – er baggrunden for, at immunterapi stadig tilbydes selekterede patienter hovedsageligt i protokolleret regi.

De seneste års fremskridt inden for molekylærbiologien har medført en betydelig øget viden om de biologiske forhold, der leder til udvikling, vækst og metastasering af nyrekræft, samt været frugtbart for udvikling af nye lægemidler<sup>3-5</sup>. Von Hippel-Lindau tumor suppressionsgenet (VHL), som optræder på kromosom 3p25, er muteret eller inaktiveret hos 100% af arvelig clearcelle RCC og hos 50-85% af sporadisk clearcelle RCC.

I januar 2011 blev der identificeret et nyt vigtigt tumorsuppressor-gen, PBRM1<sup>6</sup>. Mutation eller methylering af VHL imiterer en hypoksisk (iltmangel) tilstand i kernen, således at proteinkomplekset pVHL ikke dannes og/eller ikke kan nedbryde hypoxia-inducerbare faktorer (HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  and HIF-3 $\alpha$ ), hvilket medfører HIF akkumulation i cellen.

Dette resulterer i øget transkription af adskillige gener, som har betydning for

- angiogenese, dvs. nydannelse af blodkar (vascular endothelial growth factor, VEGF; platelet-derived growth factor, PDGF)
- tumor-proliferation, dvs. vækst af tumor (transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )
- metabolisme, dvs. øget energiomsætning (glucose transporter, Glut 1; carbonic anhydrase IX, CAIX; erythropoietin, EPO)
- immunsuppression dvs. inaktivering af immunsystemet (interleukin-6, IL-6)<sup>4-7,8</sup>

Der kan henvises til figur fra Lancet<sup>5</sup>, som giver et overblik over lægemidlernes biologiske target.

Den targetterede biologiske æra begyndte i 2003 med dokumentation for effekt med bevacizumab ved mRCC<sup>9</sup>. Siden er det gået stærkt. Ved American Society Clinical Oncology (ASCO) 2004 blev der for første gang nogen sinde på mRCC præsenteret et studie med respons rate på 40%, og i de efterfølgende år er en lang række positive studier blevet præsenteret. I alt er indtil nu publiceret 15 randomiserede studier, heraf er 10 placebo-kontrollerede, inkluderende i alt 6734 patienter – se Cochraene review<sup>10</sup>. Flere

sammenlignende undersøgelser af de nye targetterede lægemidler over for hinanden er i gang. Data fra COMPARZ studiet, som sammenlignede pazopanib med sunitinib, er præsenteret ved en videnskabelig kongres i abstract ESMO 2012<sup>11</sup> og forventes publiceret i løbet af 2013.

#### **4. Metode**

Fagudvalget arbejder efter GRADE-metoden, som er beskrevet i Rammenotat om GRADE på [www.regioner.dk](http://www.regioner.dk).

##### **4.1. Klinisk spørgsmål og PICO'er**

Fagudvalget har beskæftiget sig med følgende kliniske spørgsmål:

*Hvilke lægemidler i hvilke doser er ækvi-effektive til behandling af metastaserende renalcellecarcinom?*

P<sub>1</sub>: behandlingsnaive patienter med mRCC

P<sub>2</sub>: patienter med mRCC, der tidligere har været behandlet med cytokiner

P<sub>3</sub>: patienter med mRCC, der tidligere har været behandlet med TKI eller mTOR

I<sub>1</sub>: TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib og axitinib)

I<sub>2</sub>: mTOR (temsirolimus og everolimus)

I<sub>3</sub>: bevacizumab + IFN

C<sub>1</sub>: Placebo/ Best supportive care

C<sub>2</sub>: cytokiner (IL-2, IFN)

C<sub>3</sub>: TKI (sunitinib, sorafenib, pazopanib og axitinib)

C<sub>4</sub>: mTOR (temsirolimus og everolimus)

O<sub>1</sub>: Overall survival (OS)

O<sub>2</sub>: Progression Free Survival (PFS)

##### **4.2 Systematisk review**

På baggrund af PICO opstillede søgeord blev der foretaget litteratursøgning den 1. marts 2013. Der er søgt i PubMed/MEDLINE og Cochrane Library. Der blev anvendt følgende tekst søgeord: "randomized controlled trial" og "metastatic" og "renal cell carcinoma". Ligeledes blev der søgt i referenceliste i de fundne review artikler. Metaanalyser og reviews ældre end 2010 blev frasorteret. Der var ingen begrænsninger mht. sprog og publikationsår. Det gav 342 referencer. Outcome af interesse var OS og PFS.

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 10 studier, alle fase III randomiserede, kontrollerede undersøgelser, blev vurderet til at have tilstrækkelig høj kvalitet til at indgå i den endelige vurdering (bilag B).

Kun et af de gennemførte registreringsforsøg for de targetterede stoffer har haft OS som primære mål. For øvrige har OS været sekundært til PFS og på grund af påviste forskelle i PFS er en del af patienterne i kontrolarmen tilbudt det eksperimentelle stof ved progression. Dette vanskeliggør analysen af OS – hvilket er forsøgt korrigeret med censorering mm. De foreliggende OS tal skal derfor tages med forbehold. PFS vil derfor blive brugt som primær parameter.

## **5. Lægemiddelvurdering**

I det følgende præsenteres de omhandlede lægemidlers effekt og bivirkninger, Fagudvalgets værdier og præferencer, compliance-/conveniencemæssige forhold og aspekter forbundet med patientsikkerhed.

### **5.1 Effekt og bivirkninger**

#### ***1. linje behandling***

##### **Immunterapi**

###### IL-2 i kombination med IFN

IL-2 blev identificeret i 1976<sup>12</sup>, klonet i 1983<sup>13</sup> og godkendt til behandling af mRCC af de danske myndigheder i 1989 og FDA i 1992. Begrundelse for godkendelsen var IL-2's evne til at inducere dramatisk og varig tumorsvind hos en lille del af behandlede patienter. IL-2 er i dag fortsat det eneste lægemiddel ved mRCC, der er rapporteret at kunne producere varig remission, og er dermed det eneste lægemiddel, der kan medføre potentiel helbredelse. IL-2 virker ved at bindes til IL-2-receptoren på immunceller, især T-celler og natural killer (NK) celler, som derved aktiveres og udfører tumordrab.

IFN blev identificeret i 1957<sup>14</sup>, klonet i 1980 og første gang anvendt i 1983 til patienter med mRCC<sup>15</sup>. Virkningsmekanismen er en antiproliferativ tumor-effekt, aktivering af visse immunforsvarsceller samt en øgning af tumorcellens antigenpræsentation<sup>16</sup>. Effekten af IFN som enkeltstofbehandling blev i et Cochrane review opgjort til 3,6 måneder forlænget median overlevelse samt 27% reduktion i 1-års mortaliteten<sup>17</sup>. Kombination af IFN og IL-2 medfører signifikant forbedret respons rate samt signifikant forbedret PFS<sup>18</sup>.

De vigtigste fase III immunterapi-studier ved mRCC er opsummeret i nedenstående tabel. IL-2 kan gives i høj, intermedier samt lavdosis og kan administreres bolus-iv, kontinuerlig-iv samt subkutan (s.c.). Kombinationen med "højdosering" og "bolus" IL-2 er den absolut mest toksiske kombination, samt muligvis også den mest effektive kombination, idet flere studier har vist varig komplet respons hos signifikant flere patienter behandlet med højdosering bolus IL-2 end lavere dosis eller s.c. IL-2, uden at dette dog har påvirket OS<sup>19,20</sup>. Kombinationen lavdosis s.c. IL-2 kan tåles af en langt større gruppe af patienter end højdosering i.v. IL-2 og kan gives som hjemmebehandling og administreres af patienten selv.

Som det fremgår af tabellen vil cirka 15% af patienter med mRCC behandlet med IL-2 baseret immunterapi opnå 5-års overlevelse. Heraf vil godt halvdelen være potentielt helbredte<sup>21,22</sup>.

Dette er et vigtigt behandlingsresultat. Danske erfaringer med IL-2 baseret immunterapi er på dette niveau<sup>21,23-25</sup>. En forudsætning for disse gode resultater er en aggressiv holdning til fjernelse af eventuelle resttumorer efter immunterapi hos patienter med eklatant respons. Patienter med MSKCC dårlig prognose har ikke gavn af IL-2 behandling<sup>25</sup>.

Trods disse resultater er behandling med IL-2 og IFN imidlertid kontroversiel, dels pga. manglen på placebokontrollerede studier, dels pga. toksiciteten i relation til behandlingen, og dels pga. manglen på valide faktorer til selektion af patienter til IL-2 baseret immunterapi. Et 4-armet fransk studie hos patienter med mRCC i intermedier prognose kunne ikke påvise signifikant gavnlige effekt af cytokinbehandling i forhold til progesteron-behandling<sup>26</sup>. Et stort EORTC studie med randomisering mellem IFN, IL-2, 5-FU versus IFN viste en signifikant øget responsrate (24% vs. 16%) i kemo-immunterapiarmen, men hverken forskel i PFS eller OS<sup>27</sup>. På denne baggrund tilbydes behandling med IL-2 og IFN hovedsagligt i protokolleret regi i Danmark.

## Randomiserede studier, der belyser betydningen af immunterapi ved metastatisk sygdom

Forfatter	Behandling	Antal pt.	Respons Rate	Median overl. (mdr.)	Tid til PD/PFS (mdr.)	1-års overl.	5-års overl.
Negrier <sup>18,25</sup> NEJM 1998	IL-2 iv + IFN-alfa	140	18,6% **	17	20% ** §	-	10%
	IL-2 iv	138	6,5	12	15%		12%
	IFN-alfa	147	7,5%	13	12%		-
Yang <sup>20</sup> JCO 2003	IL-2, højdosis iv	96	21% **	17	Flere varige CR i højdosis gruppen.	65%	20%
	IL-2, lavdosis iv	93	11%	17		65%	15%
	IL-2, sc	94	10%	17		65%	10%
McDermott <sup>19</sup> JCO 2005	IL-2, højdosis iv	96	23,2% **	17,5	3,1	-	20%
	IL-2 sc + IFN-alfa	96	9,9	13,0	3,1		18%
Negrier <sup>26</sup> Cancer 2007	IL-2 sc + IFN-alfa	122	10,9%	16,8	3,8	-	-
	IL-2 sc	125	4,1%	15,3	3,4		
	IFN-alfa	122	4,4%	15,2	3,4		
	MPA	123	2,5%	14,9	3,0		
Gore <sup>27</sup> Lancet 2010	IFN	502	16% p=0.004	18,7	5,5	-	-
	IFN, IL-2, 5-FU	504	24%	18,5	5,3		

\*\*, signifikant forskel, MPA, medroxyprogesteronacetat, VLB, vinblastin,  
§, data er 1-års progressionsfri overlevelse

### TKI/mTOR

#### Sunitinib:

Sunitinib er en multi tyrosin kinase hæmmer, der hæmmer platelet-derived growth factor receptor (PDGFR $\alpha$  og PDGFR $\beta$ ), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), c-KIT, FLT-3, coloni stimulerende faktor (CSF-1R) og neurotrophic factor receptor (RET). Samlet er virkningsmekanismen for sunitinib hæmning af angiogenese og tumorproliferation.

Et stort randomiseret fase III studie<sup>28</sup> hos tidligere ubehandlede patienter med clearcelle mRCC er blevet gennemført. I alt 750 patienter med metastatisk clear cell RCC blev randomiseret til behandling med sunitinib eller IFN- $\alpha$ . 90% af patienterne havde tidligere nefrektomi. 94% tilhørte god eller intermedieær MSKCC prognosegruppe. Objektiv respons var 39% for sunitinib vs. 8% for IFN- $\alpha$ . Median PFS var 11 måneder for sunitinib vs. 5 måneder for IFN- $\alpha$ . Hazard ratio for progression var 0,42 (0,32-0,54; p<0,001)<sup>28</sup>. Opdaterede resultater viste median overlevelse på 26,4 måneder for sunitinib-behandlede patienter vs. 21,8 måneder for IFN- $\alpha$  behandlede patienter (p=0,051) samt respons rate 47% for sunitinib vs. 12% for IFN<sup>29</sup>.

Sunitinib viste effekt for patienter i alle MSKCC prognosegrupper, dog var antallet af patienter i dårlig prognosegruppe meget lille (kun 6%).

Dette er den første mediane overlevelse > 2 år observeret ved mRCC. Flere patienter randomiseret til IFN- $\alpha$  fik efter progression behandling med sunitinib eller anden behandling, og når disse patienter blev censoreret var median overlevelsen 26,4 måneder for sunitinib vs. 20 måneder for IFN- $\alpha$  (p=0,036)<sup>29</sup>.

Sunitinib gives peroralt 50 mg daglig i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Hyppige bivirkninger til sunitinib er træthed, stomatitis, hånd-fod syndrom, hypertension og hypothyreoidisme.

Resultater foreligger endvidere fra to fase II studier med patienter (n=169) med clear cell mRCC, som var progredieret efter tidligere cytokinbehandling, og som blev givet sunitinib som 2. linje behandling. Objektiv respons rate var 45%, median respons-varighed var 11,9 måneder og median PFS var 8,4 måneder<sup>30,31</sup>.

Et mindre retrospektivt studie (n=53) har evalueret effekten af sunitinib og sorafenib hos non-clear cell mRCC. Objektiv respons rate var 10%, median PFS 8,6 måneder og median overlevelsen 19,6 måneder<sup>32</sup>.

Et sunitinib expanded access program (N=4564) indeholdende data fra patienter, der pga. komorbiditet og prognostiske faktorer ofte ikke opfylder kravene til deltagelse i randomiserede studier, viste median PFS 10,9 måneder samt median overlevelse 18,4 måneder<sup>33</sup>. Ligeledes viste expanded access programmet, at det var sikkert og effektivt at give sunitinib til patienter med hjernemetastaser og non-clear cell histologi<sup>34</sup>. Sunitinib givet som genbehandling efter progression på tidligere sunitinib behandling har i et mindre studie (N=23) vist 22% respons rate og 7,2 måneder PFS<sup>35</sup>.

### **Pazopanib**

Pazopanib er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGF- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$  samt c-kit. Samlet er virkningsmekanismen hæmning af angiogenese.

Et dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret fase III studie hos patienter med mRCC, der var tidligere ubehandlede (N=233), eller som havde fejlet én tidligere cytokinbehandling (N=202), er blevet gennemført<sup>36</sup>. Patienterne havde alle clear cell histologisk komponent. 100% af patienterne var nefrektomerede, og 97% havde god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. I alt 435 patienter blev randomiseret 2:1 mellem pazopanib (N=290) 800 mg oralt en gang daglig vs. placebo (N=145). Responsraten var signifikant forhøjet 30% ved patienter behandlet med pazopanib versus 3% ved placebo. PFS var signifikant forlænget med pazopanib sammenlignet med placebo i den samlede studiepopulation (median PFS 9,2 mod 4,2 måneder; HR 0,46, 95% CI 0,34-0,62,  $p < 0,001$ ), i den tidligere ubehandlede gruppe (median PFS 11,1 mod 2,8 måneder; HR 0,40, 95% CI 0,27-0,60,  $p < 0,001$ ) og den tidligere cytokinbehandlede gruppe (median PFS 7,4 mod 4,2 måneder, HR: 0,54, 95% CI 0,35-0,84,  $p < 0,001$ ). Den gennemsnitlige varighed af respons var længere end 1 år. De mest almindelige bivirkninger var diarré, forhøjet blodtryk, ændring af hårfarve og kvalme. Der var ingen tegn på klinisk betydningsfulde forskelle i livskvalitet mellem pazopanib og placebo<sup>36</sup>.

Et åbent, non-inferiority fase III studie hos patienter med ubehandlet mRCC sammenlignede pazopanib 800mg dagligt (n=557) vs. sunitinib 50 mg 4/2 uger (n=553) - COMPARZ- studiet. Endpoints var effekt, sikkerhed, tolerabilitet af pazopanib og sunitinib. Den mediane PFS var 8,7 måneder for pazopanib og 9,5 måneder for sunitinib HR 1,047, 95% CI 0.898-1.220. OS ligeledes uden signifikant forskel (28,4 vs. 29,3 måneder). Toksicitet og livskvalitet var signifikant bedre for pazopanib på en række, men ikke alle domæner. Pazopanib klarede sig signifikant dårligere vedr. hårfarveændringer, væggtab, transaminasestigning og øvre abdominalsmerter – men signifikant bedre bl.a. på fatigue, udslæt, hånd-fod syndrome, smagsændringer, anæmi, neutropeni og trombocytopeni. Data foreligger indtil videre ikke i peer-reviewed publikation – er præsenteres ved ESMO 2012.

PISCES-studiet undersøgte patient- og lægepræference for pazopanib vs. sunitinib i et avanceret placebokontrolleret, randomiseret crossoverdesign med 2 ugers udvaskningsperiode mellem de 2 behandlingsarme. Patient- og lægepræference blev testet med spørgeskema medens behandling og respons på behandling fortsat var blindet. 168 patienter indgik, hvoraf 114 indgik i præference analysen. 70% af patienterne foretrak pazopanib vs. 22% for sunitinib, 8% havde ingen præference. Pazopanib havde signifikant bedre score på bl.a. angivelse af bedre livskvalitet, mindre træthed, mindre kvalme, bedre appetit, færre

mavesmerter og færre mundgener. Studiet er præsenteret på ASCO 2012; der foreligger endnu ikke i peer-reviewed publikation.

Disse studier er overensstemmende med den oprindelige fase III undersøgelser af pazopanib over for placebo, hvor der ikke var signifikant forskel i livskvalitet mellem placebo og pazopanib.

### **Temsirolimus**

Temsirolimus er en specifik hæmmer af mammalian target of rapamycin (mTOR) protein. mTOR regulerer (alternativ angivelse: hæmmer) cellevækst og angiogenese.

Der foreligger et stort, randomiseret fase III studie<sup>37</sup> hos tidligere ubehandlede patienter med clear cell og non-clear cell mRCC og tilstedeværelse af mindst 3 af 6 risikofaktorer (< 1 år fra diagnose til randomisering; Karnofsky performance status 60 eller 70; hæmoglobin < normal; korrigeret calcium > 2.5 mmol/L; LDH >1,5 gange øvre normalområde; > 1 metastaselokalisation). I alt 66% havde tidligere nefrektomi og 81% havde clear cell mRCC. Patienterne blev randomiseret til IFN- $\alpha$  (N=207), temsirolimus 25 mg (n=209) eller kombinationen af temsirolimus 15 mg og IFN- $\alpha$  (n=210). Temsirolimus blev givet i.v. ugentlig over 30-60 minutter indtil progression eller uacceptabel toksicitet. Overlevelse var primær endepunkt. Median OS var 10,9 måneder for patienter behandlet med temsirolimus vs. 7,3 måneder for patienter behandlet med IFN (HR 0,73; 0,58-0,92; p=0,008).

Kombinationsbehandling med temsirolimus og IFN gav samme overlevelse som behandling med IFN. PFS (sekundært endepunkt) var 5,5 måneder for patienter behandlet med temsirolimus vs. 3,1 måneder for patienter behandlet med IFN (p<0,001) vs 4,7 måneder for kombinationsbehandlingen.

Bivirkninger inkluderede anæmi, træthed, dyspnø, pneumonitis, samt forhøjelse af blod kolesterol, -lipid og -glykose.

### **Bevacizumab +/- IFN**

Bevacizumab er et anti-VEGF-A recombinant monoclonalt antistof, som binder og neutraliserer alle isoformer af cirkulerende VEGF-A. Virkningsmekanismen er således angiogenesehæmning. Bevacizumab var den første angiogenesehæmmer, der viste "proof of principle" ved mRCC<sup>9</sup>. I et mindre, randomiseret fase II studie blev 116 patienter med mRCC, som var refraktære til IL-2 behandling, randomiseret til bevacizumab 3 mg/kg (n=37), bevacizumab 10 mg/kg (n=39) eller placebo (n=40). Højddosis bevacizumab resulterede i en respons rate på 10% vs. 0% for placebo. Tid til progression blev signifikant forlænget for højddosis bevacizumab til 4,8 måneder vs. 2,5 måneder for placebo (p<0,001). Overlevelsen var ikke signifikant forskellig. Bivirkninger til bevacizumab var især hypertension, proteinuri, hæmaturi og næseblødning.

Efterfølgende blev et randomiseret, placebo-kontrolleret fase III studie gennemført i Europa hos tidligere ubehandlede clear cell mRCC<sup>38</sup>. I alt 649 patienter blev randomiseret til bevacizumab 10 mg/kg + IFN- $\alpha$  eller placebo + IFN- $\alpha$ . Alle patienter var nefrektomerede. 84% havde god eller intermediær MSKCC prognose. Bevacizumab + IFN- $\alpha$  medførte signifikant øget respons rate (31% vs. 13%) og signifikant øget PFS (10,2 vs. 5,4 måneder). Patienter i MSKCC dårlig prognosegruppe havde ingen gavn af behandlingen. Der var ingen signifikant overlevelseshforskkel.

I USA blev et tilsvarende studie gennemført, dog uden placebo<sup>39</sup>. I alt 732 patienter blev randomiseret til bevacizumab 10 mg/kg + IFN- $\alpha$  eller IFN- $\alpha$  alene. Alle patienter havde clear cell komponent, 85% havde tidligere nefrektomi. 90% havde god eller intermediær MSKCC prognose. Bevacizumab + IFN medførte signifikant øget respons rate (25,5% vs. 13,1%) og signifikant øget PFS (8,5 vs. 5,2 måneder). Patienter i MSKCC dårlig prognosegruppe havde ingen gavn af behandlingen. Der var ingen signifikant overlevelseshforskkel.



## **2. linje behandling:**

### **Sorafenib**

Sorafenib er en tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer flere isoformer af Raf kinase (c-Raf og b-Raf) samt VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- $\beta$ , Flt3 og c-kit. Samlet er virkningsmekanismen for sorafenib hæmning af angiogenese og tumorproliferation.

Et stort, placebo-kontrolleret, randomiseret fase III studie<sup>40</sup> hos tidligere cytokinbehandlede patienter med clear cell mRCC er blevet gennemført. I alt 903 patienter blev randomiseret mellem sorafenib 400 mg oralt to gange daglig vs. placebo. 94% af patienterne var nefrektomerede. Alle patienter havde god eller intermediær MSKCC prognosegruppe. Patienter behandlet med sorafenib havde PFS på 5,5 måneder vs. 2,8 måneder for patienter behandlet med placebo ( $p < 0,0001$ ). Hazard ratio for progression var 0,44 (0,35-0,55;  $p < 0,01$ ). Responsraten var 10% for sorafenib og 2% for placebo. Der var ingen signifikant overlevelseshæmning, formentlig pga. confounding i forbindelse med cross-over.

Et efterfølgende 1. linje, randomiseret fase II studie hos tidligere ubehandlede patienter ( $n = 189$ ) med mRCC har imidlertid ikke vist forskel mellem sorafenib eller IFN. Median PFS var 5,7 måneder for sorafenib vs. 5,6 måneder for IFN<sup>41</sup>.

Bivirkninger ved sorafenib er træthed, diarré, hånd-fod syndrom, hypertension, dvs. af samme type som for sunitinib men generelt mindre udtalt.

### **Axitinib**

Axitinib er en oral tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3. Samlet er virkningsmekanismen hæmning af angiogenese.

Resultaterne fra et randomiseret fase III studie til sammenligning af effekt og sikkerhed på axitinib vs. sorafenib som 2. linje-behandling for mRCC er blevet publiceret<sup>42</sup>.

Patienterne havde clearcelle mRCC, målbare, progressiv sygdom efter en 1. linje-behandling med sunitinib (54%), cytokiner (35%), bevacizumab (8%), temsirolimus (3%), dvs. alle typer godkendte 1. linje-behandlinger. PS var 0 eller 1 og 33% tilhørte MSKCC dårlig prognosegruppe. Nefrektomistatus var ikke angivet.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til axitinib, administreret med en startdosis på 5 mg dagligt, med dosisøgning til 7 mg dagligt og derefter til 10 mg to gange daglig hvis tolereret, eller sorafenib 400 mg to gange daglig. Axitinib-dosis blev øget over 5 mg to gange daglig hos 37% af patienter randomiseret til axitinib.

I alt 723 patienter blev randomiseret til enten axitinib ( $n = 361$ ) eller sorafenib ( $n = 362$ ). I den samlede analyse var median PFS 6,7 måneder (95% CI 6,3-8,6) for axitinib vs. 4,7 måneder (95% CI 4,6-5,6) for sorafenib, HR 0,665 ( $p < 0,0001$ ).

I subgruppeanalysen var PFS signifikant bedre for axitinib i både den forudgående cytokinundergruppe (12,1 vs. 6,5 måneder,  $p < 0,0001$ ) og den forudgående sunitinib undergruppe (4,8 vs. 3,4 måneder,  $p = 0,0107$ ). I den forudgående temsirolimus undergruppe var PFS 10,1 måneder for axitinib vs. 5,3 måneder for sorafenib; denne forskel var dog ikke signifikant pga. lavt antal patienter i hver gruppe ( $N = 12$ ).

Objektiv responsrate var 19,4% for axitinib vs. 9,4% for sorafenib ( $P = 0,0001$ )<sup>42</sup>.

Bivirkninger ved axitinib var kvalme, træthed, svækkelse, forhøjet blodtryk, stemmeændring og nedsat stofskifte.

Da virkningen således er bedre, og bivirkningsprofilen er anderledes end sorafenib, som er en aktiv og godkendt behandling, er axitinib et behandlingsalternativ.

### **Everolimus**

Everolimus er en oral hæmmer af mTOR, dvs. hæmmer af cellevækst og angiogenese. Dosis er 10 mg daglig.

Et placebo-kontrolleret, randomiseret fase III studie med everolimus (n=272) vs. placebo (n=138) er blevet gennemført hos patienter med clear cell mRCC behandlet med én eller to VEGF tyrosin kinase hæmmere<sup>43</sup>. 96% havde gennemført tidligere nefrektomi. Patienterne havde modtaget megen tidligere behandling, således sunitinib (46%), sorafenib (28%), både sunitinib og sorafenib (26%), samt IFN (51%), IL-2 (22%), kemoterapi (13%), bevacizumab (9%). Everolimus medførte signifikant øget PFS (4,9 vs. 1,9 måneder, HR 0,3; 0,22-0,4;  $p < 0,0001$ )<sup>43,44</sup>. Ved progression skete der overkrydsning fra placebo til everolimus. Median overlevelse var således uden forskel 14,8 vs. 14,4 måneder<sup>44</sup>.

En efterfølgende subgruppeanalyse viste PFS 5,4 måneder hos patienter behandlet med én tidligere VEGF hæmmer og PFS 4,0 måneder hos patienter behandlet med to tidligere VEGF hæmmere<sup>45</sup>.

De mest almindelige bivirkninger ved everolimus omfatter stomatitis, mundsår, infektioner, træthed, hoste, diarré, hududslæt, pneumonitis samt forhøjet glukose, lipid og kolesterol i blodet.

#### **5.1.a Placebo-kontrollerede sammenligninger.**

Se beskrivelsen af de enkelte stoffer. Følgende er registreret på basis af placebokontrollerede undersøgelser:

##### **1. linje behandling**

Pazopanib

##### **2. linje behandling**

Sorafenib  
Everolimus

#### **5.1.b Direkte sammenligninger**

##### **TKI/ mTOR, VEGF antistoffer sammenlignet med IFN**

IFN har været benyttet som standardarm i flere af registreringsstudierne samt et enkelt større randomiseret fase II studie<sup>41</sup>. For samtlige studier fraset fase II studiet med Sorafenib vs. IFN er resultatet faldet signifikant ud til fordel for den eksperimentelle behandling.

Følgende stoffer er registreret på baggrund af sammenlignende undersøgelse med IFN som kontrolbehandling: Bevacizumab, Sunitinib, Temsirolimus.

##### **Axitinib sammenlignet med Sorafenib**

Se ovenfor ved beskrivelse af axitinib.

##### **Pazopanib sammenlignet med sunitinib**

Se ovenstående beskrivelse af pazopanib.

## **5.2 Værdier og præferencer vedr. lægemiddelalternativerne**

Baseret på den foreliggende litteratur kan Fagudvalget konkludere:

### **Immunterapi:**

Det anbefales, at behandling med kurativt intenderet IL-2 og INF fortsat tilbydes til selekterede patienter med mRCC i god og intermediær MSKCC prognosegruppe. Behandling gives hovedsagligt i protokolleret regi. Behandlingen gives subcutant som hjemmebehandling. Patienter med eklatant behandlingsrespons på IL-2 baseret immunterapi bør tilbydes kirurgi af evt. restsygdom.

### **Targetteret behandling 1. linje:**

Pazopanib kan anbefales til ubehandlede patienter med clear cell mRCC og som 2. linje behandling efter tidligere cytokinbehandling.

Sunitinib kan anbefales ubehandlede patienter med clear cell mRCC, som 2. linje behandling efter tidligere cytokinbehandling og som 1.linje behandling til patienter med non-clear cell mRCC.

Temsirolimus kan anbefales til behandling af højrisiko patienter med clear cell histologi samt til mRCC patienter med non-clear cell histologi.

Bevacizumab + IFN kan baseret på litteratur gives til patienter med clear cell mRCC og god/intermediær MSKCC prognose

### **Targetteret behandling 2. linje**

Axitinib kan anbefales til behandling efter svigt af tidligere 1.linje behandling ved mRCC.

Everolimus kan anbefales som 2. eller 3. linje behandling til patienter med clear cell mRCC efter progression på tidligere VEGF tyrosinkinasehæmmer-behandling.

Sorafenib kan anbefales som 2. linje behandling efter tidligere cytokinbehandling.

Bevacizumab kan bruges som 2. linje behandling efter tidligere cytokinbehandling

## **5.3 Compliance/convenience**

Ved systematisk gennemgang af compliance/convenience-udfordringer ved behandling med lægemidlerne vurderer fagudvalget, at der ikke er tilstrækkelige fagligt begrundede forskelle, der kan medføre præference for et af præparaterne som 1. valg i 1. linje eller 2. linje.

Sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib og everolimus er alle til peroral indgift med væsentlige, men efter fagudvalgets mening ikke afgørende forskelle inden for dispenseringsform (kapsel/tablet) og doseringstidspunkt (1-2 gange dagligt, sammen med eller forskudt fra mad).

Temsirolimus og bevacizumab er begge infusionskoncentrater til parenteral administration efter fortynding. Dette medfører, at patienten er afhængig af kontakt med sundhedspersonale for administration af lægemidlet, hvilket kan være u hensigtsmæssig for visse patientgrupper.

Ved individuelle forhold med væsentlig indflydelse på compliance kan behandlingsvejledningens 1. valg ved 1. linje ud fra en samlet lægefaglig vurdering fraviges. Det kan være behovet for fleksibel dosering, forventning om non-compliance med den rekommanderede farmakologiske behandling, problemer med den konkrete administrationsform m.m.

#### **5.4 Patientsikkerhed**

Ved systematisk gennemgang af patientsikkerhedsmæssige aspekter ved behandling med lægemidlerne er det fagudvalgets opfattelse, at man – trods fravær af den endelige publikation – ikke kan se bort fra COMPARZ og PISCES studierne. Begge understøtter, at pazopanib generelt tolereres bedre end sunitinib, hvilket også er den kliniske erfaring fra pazopanib behandling af mRCC patienter på de onkologiske afdelinger i Danmark. Fagudvalget finder således, at der er tilstrækkelige fagligt dokumenterede forskelle mellem bivirkningsprofilen for pazopanib og sunitinib til at begrunde præference for pazopanib som 1. linje behandling. Fagudvalget finder ingen fagligt dokumenterede forskelle mellem bivirkningsprofilen for et af præparaterne som 2. linjebehandling efter svigt af 1.linje TKI.

Ved individuelle forhold med væsentlig indflydelse på patientsikkerheden kan behandlingsvejledningens 1. linje 1. valg ud fra en samlet lægefaglig vurdering fraviges. Det kan være præparaternes bivirkningsprofil, interaktionsrisici, nedsat organfunktion m.m.

Uanset valg af behandling sikres patientsikkerheden gennem en systematisk vurdering af alle patientsikkerhedsmæssige betydende aspekter, herunder:

1. Grundig medicinanamnese inkl. naturlægemidler pga. risiko for interaktioner.
2. Grundig instruktion af patienten i korrekt administration (indgiftstidspunkt, fødevarer, glemt dosis, m.m.) for de præparater der selvadministreres.  
Patientsikkerheden for de parenterale lægemidler, der administreres på sygehuset, sikres gennem aktuelle behandlingsinstrukser.
3. Monitorering af udvalgte parametre (blodprøver, hjertefunktion, lever-/nyrepåvirkning m.m.) med påkrævede intervaller.
4. Information om bivirkninger og korrekt opbevaring.

I valget af behandling lægger fagudvalget størst vægt på effekten, da behandlingssvigt er forbundet med alvorlige risici. Bivirkninger ved en palliativ behandling er afgørende for patientens livskvalitet, og ved ækvi-effektivitet vægtes en gunstigere bivirkningsprofil. Interaktioner vurderes som sekundære og afhjælpes gennem understøttende behandling og monitorering.

Ved skift fra et præparat til et andet præparat skal patienten instrueres grundigt på ny, bl.a. i forhold til ændrede administrationsrutiner, monitoreringsbehov, bivirkninger og opbevaringsforhold.

#### **5.5 Konklusion vedr. ækvi-effektive lægemidler**

##### **1. linje behandling:**

Fagudvalget rekommanderer IL-2 i kombination med INF som 1. linje behandling af selekterede patienter med clear cell mRCC i god og intermediær prognosegruppe.

Fagudvalget rekommanderer pazopanib 800 mg x 1 dagligt frem for sunitinib 50mg x 1 dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause som 1. linje behandling af ikke IL-2 egnede patienter med clear cell mRCC i god og intermediær prognosegruppe (evidensniveau: høj).

Fagudvalget rekommanderer temsirolimus 25 mg intravenøst x 1 ugentligt som 1. linje behandling af patienter i dårlig prognosegruppe (evidensniveau: høj) eller non-clear cell mRCC (evidensniveau: moderat).

Det er Fagudvalgets holdning, at sunitinib 50 mg i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause kan rekommanderes med forbehold som 1. linje behandling af patienter i dårlig prognosegruppe eller non-clear cell mRCC (evidensniveau: moderat).

## **2 .linje behandling**

Fagudvalget rekommanderer axitinib 5 mg x 2 dagligt med doseskalation til 10 mg x 2 dagligt, hvis tolerabelt, frem for pazopanib 800 mg x 1 dagligt og sorafenib 400 mg x 2 dagligt efter svigt af 1. linje cytokin af patienter med clear cell mRCC (evidensniveau: moderat).

Det er Fagudvalgets holdning, at følgende lægemidler kan rekommanderes efter svigt af 1. linje TKI til patienter med mRCC:

- axitinib 5 mg x 2 dagligt med doseskalation - hvis tolerabelt til 10 mg x 2 dagligt
- everolimus 10 mg x 1 dagligt

Det er Fagudvalgets holdning, at axitinib 5 mg x 2 dagligt med doseskalation, hvis tolerabelt, til 10 mg x 2 dagligt rekommanderes som 2. linje behandling efter svigt af 1. linje mTOR inhibitor til patienter med mRCC (evidensniveau: moderat).

### **5.5.1 Substituerbare lægemidler - Sammenligningsgrundlag**

Fagudvalget har vurderet ligestilling imellem lægemidlerne ved 2. linje behandling efter targetteret behandling (TKI). Et sammenligningsgrundlag er udarbejdet på baggrund af 5 måneders behandling, da den mediane PFS på 2. linje behandling efter 1. linje TKI er 4,8/4,9 måneder.

Ved udarbejdelsen af lægemiddelrekommandation anføres de anførte lægemidler pr administrationsform i prioriteret rækkefølge ud fra den opnåede lægemiddelpris jf. anførte sammenligningsgrundlag.

Hvilke af de mulige lægemidler og konkrete produkter, der rekommanderes, vil bero på de rammekontrakter, der indgås på grundlag af Amgros' udbud.

## **6. Behandlingskriterier**

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.

### **1. linje behandling**

Immunterapi med IL-2 tilbydes kun en selekteret undergruppe af patienter (aktuelt ca. 25% af populationen) med clear cell carcinom og en optimal prognoseprofil (god og intermediær) og

med krav til nær normal hjertelungefunktion og tilfredsstillende nyrefunktion. Hovedparten af patienterne tilbydes behandling i en investigator-initieret dansk multicenter randomiseret fase II undersøgelse - hvor der randomiseres mellem standard immunterapi med eller uden tillæg af bevacizumab. Patienter der fysiologisk er ældre end 65-70 år tolererer sædvanligvis denne behandling dårligt. Patienter med CNS involvering eller udelukkende udbredt knoglemetastaserende sygdom har ikke gavn af denne behandling.

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

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

## **7. Skiftekræterier / Behandlingsvarighed**

### ***1. linje behandling***

IL-2 baseret immunterapi gives i serier af 4 uger varighed op til 9 serier afhængigt af effekt og tolerabilitet.

Behandlingen seponeres ved progression eller uacceptabel toksicitet. Efter afsluttet behandling overgår patienten i kontrolforløb. Ved progression skiftes til 2. linje 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.

Den forventede mediane behandlingsvarighed er på 10-12 måneder for 1. linje TKI

1.linje mTOR inhibitorer, der gives til patienter med dårlig prognose, har en forventet median behandlingsvarighed på 5 måneder.

### ***2. linje behandling:***

2. linje targetteret behandling efter 1. linje TKI: Mediane behandlingsvarighed er ca. 5 måneder

2. linje targetteret behandling efter 1.linje cytokiner: 6-12 måneder

### **7.1 Perspektivering**

For mange patienter er der ved valg af behandling til patienter med mRCC flere alternative behandlingsmuligheder, hovedsageligt behandlinger med targetteret og dermed dyr sygehusmedicin.

Det synes relevant at fokusere på gennemførelse af translational forskning mhp. at kunne identificere biomarkører for respons og resistens, således at den rigtige behandling kan selekteres til den rigtige patient, hvorved det forventes, at behandlingerne vil blive mere

fokuserede. Dette forventes at have som effekt at det samlede forbrug af targetteret behandling bliver mindre.

I øjeblikket består behandlingsstrategien ved mRCC af en empirisk sekvens af de enkelte lægemidler, givet i en bestemt rækkefølge, med skift fra den ene behandling til den næste, når der sker sygdomsforværring.

Der forefindes kun ufuldstændige data fra randomiserede studier vedrørende valget af den bedste indledende og den bedste efterfølgende behandling.

Biomarkører, der kan forudsige respons eller resistens over for de enkelte lægemidler – og dermed tjene til valget af den bedste behandling til den enkelte patient - er sjældent forekommende eller ikke valideret.

Derfor er klinikerens mulighed for at individualisere cancerbehandlingen yderst begrænset. Dette resulterer i unødvendige økonomiske omkostninger og/eller unødvendige bivirkninger fra ineffektive lægemidler.

Forskning i prognostiske og prædiktive markører for targetteret behandling har hidtil hovedsageligt foregået i medicinalindustriregi, hvorved fokus kan være påvirket af firmaspecifikke interesser.

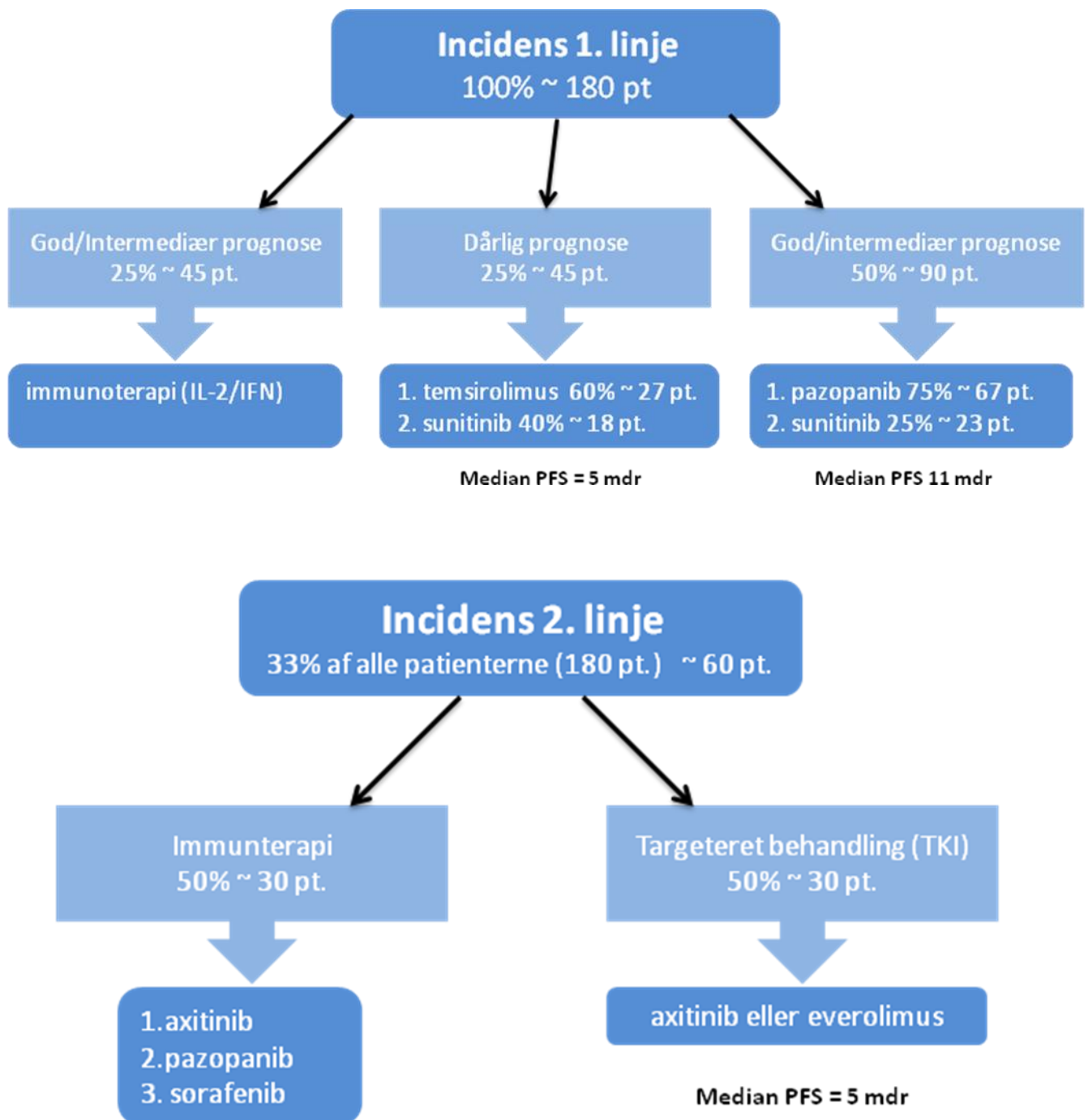
Det foreslås derfor, at midler fra den regionale pulje til forskning allokeres til forskning i biomarkører, uafhængigt af lægemiddelindustrien.

## **8. Seponeringskriterier**

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

## 9. Efterlevelsesmål

Efterlevelsesmål er beregnet ud fra et patientgrundlag på 180 patienter årligt jf. afsnit 2.2.



2. linje behandling efter 1. linje mTOR er ikke med i flowchart – da den skønsmæssigt udgør mindre end 10 patienter årligt.



## **10 Algoritme**

Targetteret behandling af pt. med clear cell mRCC i god og intermediær prognosegruppe jf. MSKCC:

1. linje	1. valg Pazopanib 800 mg x1 dagligt 2. valg Sunitinib 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause
	<i>Afvigelse fra 1. valg på baggrund af individuel vurdering af komorbiditet, jf. gældende SPC</i>

Targetteret behandling hos pt. med mRCC i dårlig prognosegruppe jf. MSKCC eller non-clear cell:

1. linje	1. valg Temsirolimus 25 mg intravenøst ugentligt 2. valg Sunitinib 50 mg dagligt i 4 uger efterfulgt af 2 uger pause
	<i>Afvigelse fra 1. valg på baggrund af individuel vurdering af komorbiditet, jf. gældende SPC</i>

Targetteret behandling hos pt. med clear cell mRCC og progression efter 1. linje immunterapi:

2. linje	1. valg Axitinib 5 mg x 2 med mulig doseskalation til 10 mg x 2 dagligt 2. valg pazopanib 800 mg x 1 dagligt 3. valg sorafenib 400 mg x 2 dagligt
	<i>Afvigelse fra 1. valg på baggrund af individuel vurdering af komorbiditet, jf. gældende SPC</i>

Targetteret behandling hos pt. med mRCC og progression efter 1. linje TKI:

2. linje <i>Ved rekommandation anføres et af de anførte lægemidler ud fra den opnåede lægemiddelpris jf. Sammenligningsgrundlag</i>	Axitinib 5 mg x 2 dagligt med mulig doseskalation til 10 mg x 2 dagligt eller Everolimus 10 mg x 1 dagligt (forsigtighed ved komorbiditet)
	<i>Afvigelse fra vindende lægemiddel på baggrund af individuel vurdering af komorbiditet, jf. gældende SPC</i>

## **11. Revurderingskriterier**

Fagudvalget forventer, at der inden for de næste 2 år bør ske en revurdering af behandlingsvejledningen. Dette vurderes på baggrund af igangværende fase III undersøgelser, der belyser den optimale sekvens af de targetterede behandlinger samt nye TKI'er med lovende effekt i fase II.

## **12. Bilag**

Bilag A Brutto litteraturliste

Bilag B Evidensprofiler

## **13. Referencer**

1. Motzer, R. J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 17, 2530-2540 (1999)
2. Anne V. Sørensen, Frede Donskov, Gregers G. Hermann, Niels Viggo Jensen, Henrik Spliide, Eirik Q. Bergan, Kirsten Fode and Poul F. Geertsen. Implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. ESMO 36th, Wien, Sept-Oct 2012. (Abstract 819P).
3. Atkins, M. B. et al. Innovations and challenges in renal cancer: consensus statement from the first international conference. *Clin. Cancer Res.* 10, 6277S-6281S (2004)
4. Cohen, H. T. & McGovern, F. J. Renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* 353, 2477-2490 (2005)
5. Rini, B. I., Campbell, S. C. & Escudier, B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 373, 1119-1132 (2009)
6. Varela, I. et al. Exome sequencing identifies frequent mutation of the SWI/SNF complex gene PBRM1 in renal carcinoma. *Nature* 469, 539-542 (2011)
7. Kaelin, W. G., Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin. Cancer Res.* 10, 6290S-6295S (2004)
8. Rini, B. I., Rathmell, W. K. & Godley, P. Renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.* 20, 300-306 (2008)
9. Yang, J. C. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 349, 427-434 (2003)
10. Coppin, C., Kollmannsberger, C., Le, L., Porzsolt, F. & Wilt, T. J. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU. Int.* (2011)
11. Motzer et al. Randomized, Open label, Phase III Trial of Pazopanib versus Sunitinib In First-line Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC); Results of the COMPARZ Trial. (NCT00720941). Oral presentation. ESMO Sept-Oct 2012 (abstract LBA\_PR)
12. Morgan, D. A., Ruscetti, F. W. & Gallo, R. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 193, 1007-1008 (1976)

13. Taniguchi, T. et al. Structure and expression of a cloned cDNA for human interleukin-2. *Nature* 302, 305-310 (1983)
14. Isaacs, A. & Lindenmann, J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 147, 258-267 (1957)
15. Quesada, J. R., Swanson, D. A., Trindade, A. & Gutterman, J. U. Renal cell carcinoma: antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res.* 43, 940-947 (1983)
16. Stebbing, J. & Gore, M. The current status of interferon-alpha treatment in advanced renal cancer. *BJU. Int.* 87, 599-601 (2001)
17. Coppin, C. et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD001425 (2007)
18. Negrier, S. et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N. Engl. J. Med.* 338, 1272-1278 (1998)
19. McDermott, D. F. et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 23, 133-141 (2005)
20. Yang, J. C. et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 3127-3132 (2003)
21. Donskov, F. Interleukin-2 based immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Dan. Med. Bull.* 54, 249-265 (2007)
22. Rosenberg, S. A. Interleukin 2 for patients with renal cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 4, 497 (2007)
23. Geertsens, P. F., Gore, M. E., Negrier, S., Tourani, J. M. & von der Maase H. Safety and efficacy of subcutaneous and continuous intravenous infusion rIL-2 in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 90, 1156-1162 (2004)
24. Donskov, F. et al. Leukocyte orchestration in blood and tumour tissue following interleukin-2 based immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 729-739 (2004)
25. Donskov, F. & von der Maase, H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* 24, 1997-2005 (2006)
26. Negrier, S. et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110, 2468-2477 (2007)
27. Gore, M. E. et al. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell

- carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 375, 641-648 (2010)
28. Motzer, R. J. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* 356, 115-124 (2007)
  29. Motzer, R. J. et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 3584-3590 (2009)
  30. Motzer, R. J. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin. Oncol.* 24, 16-24 (2006)
  31. Motzer, R. J. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 295, 2516-2524 (2006)
  32. Choueiri, T. K. et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 26, 127-131 (2008)
  33. Gore, M. E. et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 10, 757-763 (2009)
  34. Gore, M. E. et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* 117, 501-509 (2011)
  35. Zama, I. N. et al. Sunitinib rechallenge in metastatic renal cell carcinoma patients. *Cancer* 116, 5400-5406 (2010)
  36. Sternberg, C. N. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 28, 1061-1068 (2010)
  37. Hudes, G. et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* 356, 2271-2281 (2007)
  38. Escudier, B. et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370, 2103-2111 (2007)
  39. Rini, B. I. et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J. Clin. Oncol.* 26, 5422-5428 (2008) alternativt: Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE. 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* 2010 May 1; 28(13): 137-43.
  40. Escudier, B. et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J Med.* 356, 125-134 (2007)

41. Escudier, B et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 1280-1289 (2009)
42. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 378: 1931-9
43. Motzer, R. J. et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 372, 449-456 (2008)
44. Motzer, R. J. et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116, 4256-4265 (2010)
45. Calvo, E. 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 REC ORD-1 study. *Eur J. Cancer* 48, 333-339 (2012)

<b>Faglig ansvarlig</b>	<p><b>Poul Geertsen</b>, Formand, overlæge, ph.d. indstillet af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi og Region Hovedstaden</p> <p><b>Ljubica Andersen</b>, Overlæge, ph.d. indstillet af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p><b>Frede Donskov</b>, Overlæge, dr.med. indstillet af Region Midtjylland</p> <p><b>Niels Viggo Jensen</b>, Overlæge, ph.d. indstillet af Region Syddanmark</p> <p><b>Lars Lund</b>, Professor, overlæge, dr.med. indstillet af DeRenCa</p> <p><b>Mette Moe</b>, Overlæge, indstillet af Region Nordjylland</p> <p><b>Thomas Storkholm</b>, Farmaceut indstillet af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p><b>Peter Michael Vestlev</b>, Overlæge, MPP, CBA indstillet af Region Sjælland</p>
-------------------------	--

## **Bilag A - Brutto litteraturliste**

### **Pazopanib**

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, 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*. 2013 Jan 12.

Rexer H. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: Open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11). *Urologe A*. 2012;51(5):724-726.

Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: Indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther*. 2011;33(6):708-716.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-1068.

Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):475-480.

### **Axitinib**

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.

Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liau K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib.

### **Sunitinib**

Bracarda, S., Hutson, T. E., Porta, C., et al. (2012). Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. *British Journal of Cancer*, 106(9), 1475-1480.

Porta, C., Calvo, E., Climent, M. A., et al. (2012). Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: An exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 trial. *European Urology*, 61(4), 826-833.

Leung, H. W., & Chan, A. L. (2011). Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: Indirect comparison meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 33(6), 708-716.

Negrier, S., Gravis, G., Perol, D., et al. (2011). Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): A randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 12(7), 673-680.

Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378(9807), 1931-1939.

Tsakamoto, T., Shinohara, N., Tsuchiya, et al. (2011). Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41(1), 17-24.

Amato, R. J., Hawkins, R. E., Kaufman, H. L., et al. (2010). Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 16(22), 5539-5547.

Cella, D., Michaelson, M. D., Bushmakin, A. G., et al. (2010). Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: Final results and geographical analysis. *British Journal of Cancer*, 102(4), 658-664.

Castellano, D., del Muro, X. G., Perez-Gracia, J. L., et al. (2009). Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 20(11), 1803-1812.

Escudier, B., Roigas, J., Gillessen, S., et al. (2009). Phase II study of sunitinib administered in a continuous once-daily dosing regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(25), 4068-4075.

Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., et al. (2009). Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(22), 3584-3590.

Cella, D., Li, J. Z., Cappelleri, J. C., Bushmakin, A., et al. (2008). Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: Results from a phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(22), 3763-3769.

Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., et al RECORD-1 Study Group. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637), 449-456.

Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., et al. (2007). Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 356(2), 115-124

### **Sorafenib**

Porta, C., Calvo, E., Climent, M. A., et al. (2012). Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: An exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 trial. *European Urology*, 61(4), 826-833.

Rexer, H. (2012). First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: Open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11). [First-line-Therapie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom : Offene, randomisierte Phase-III-Sequenzstudie zur Prufung der Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Sorafenib gefolgt von Pazopanib vs. Pazopanib gefolgt von Sorafenib in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (SWITCH-2- AN 33/11)] *Der Urologe.Ausg.A*, 51(5), 724-726.

Rini, B., Szczylik, C., Tannir, N. M., et al. (2012). AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Cancer*, 118(24), 6152-6161.

Leung, H. W., & Chan, A. L. (2011). Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: Indirect comparison meta-analysis. *Clinical Therapeutics*, 33(6), 708-716.

Procopio, G., Verzoni, E., Bracarda, S., et al. (2011). Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: The ROSORC trial. *British Journal of Cancer*, 104(8), 1256-1261.

Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378(9807), 1931-1939.

Tsakamoto, T., Shinohara, N., Tsuchiya, N., et al. (2011). Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41(1), 17-24.

Jonasch, E., Corn, P., Pagliaro, L. C., et al. (2010). Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: Clinical and biomarker analysis. *Cancer*, 116(1), 57-65.

Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., et al. (2009). Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(20), 3312-3318.

Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T. E., et al. (2009). Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(8), 1280-1289.

Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., et al. RECORD-1 Study Group. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637), 449-456.

Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., et al. TARGET Study Group. (2007). Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 356(2), 125-134.

Jain, L., Venitz, J., & Figg, W. D. (2006). Randomized discontinuation trial of sorafenib (BAY 43-9006). *Cancer Biology & Therapy*, 5(10), 1270-1272.

Ratain, M. J., Eisen, T., Stadler, W. M., et al. (2006). Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(16), 2505-2512.

### **Bevezicumab + interferon**

Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-alpha2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: A retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int*. 2011 Jan;107(2):214-9.

Negrier S, Gravis G, Perol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):673-80.

Escudier B, Bellmunt J, Negrier 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*. 2010 May 1;28(13):2144-50.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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*. 2010 May 1;28(13):2137-43.

Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2008 Aug;19(8):1470-6.

Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.



Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2103-11.

Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL, Cancer and Leukemia Group B. Cancer and leukemia group B 90206: A randomized phase III trial of interferon-alpha or interferon-alpha plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Apr 15;10(8):2584-6.

### **Temsirolimus**

Negrier, S., Gravis, G., Perol, D., et al. (2011). Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): A randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 12(7), 673-680.

Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P., et al. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): A randomised phase 3 trial. *Lancet*, 378(9807), 1931-1939.

Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P., et al. Global ARCC Trial. (2007). Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 356(22), 2271-2281.

Atkins, M. B., Hidalgo, M., Stadler, W. M., et al. (2004). Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(5), 909-918.

### **Everolimus**

Bracarda, S., Hutson, T. E., Porta, C., et al. (2012). Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: A RECORD-1 subgroup analysis. *British Journal of Cancer*, 106(9), 1475-1480.

Calvo, E., Escudier, B., Motzer, R. J., et al. (2012). 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. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 48(3), 333-339.

Porta, C., Calvo, E., Climent, M. A., et al. (2012). Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: An exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 trial. *European Urology*, 61(4), 826-833.

Beaumont, J. L., Butt, Z., Baladi, J., et al. (2011). Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *The Oncologist*, 16(5), 632-640.

Tsakamoto, T., Shinohara, N., Tsuchiya, N., et al. (2011). Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of japanese patients from RECORD-1. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 41(1), 17-24.

Motzer, R. J., Escudier, B., Oudard, S., et al RECORD-1 Study Group. (2008). Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 372(9637), 449-456.

### **Interleukin**

Garcia, J. A., Mekhail, T., Elson, P., et al. (2012). Phase I/II trial of subcutaneous interleukin-2, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU International*, 109(1), 63-69.

Liu, L., Zhang, W., Qi, X., et al. (2012). Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 18(6), 1751-1759.

Procopio, G., Verzoni, E., Bracarda, S., et al. (2011). Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: The ROSORC trial. *British Journal of Cancer*, 104(8), 1256-1261.

Amato, R. J., Hawkins, R. E., Kaufman, H. L., et al. (2010). Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 16(22), 5539-5547.

Gore, M. E., Griffin, C. L., Hancock, B., et al. (2010). Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): An open-label randomised trial. *Lancet*, 375(9715), 641-648.

Passalacqua, R., Buzio, C., Buti, S., et al. (2010). Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy : CII*, 59(4), 553-561.

Negrier, S., Perol, D., Ravaud, A., et al French Immunotherapy Group. (2008). Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFNalpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 14(18), 5907-5912.

Negrier, S., Perol, D., Ravaud, A., et al. French Immunotherapy Intergroup. (2007). Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 110(11), 2468-2477.

Atzpodien, J., Kirchner, H., Rebmann, U., et al. (2006). Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: Results of a prospectively randomised trial of the german cooperative renal carcinoma chemoimmunotherapy group (DGCIN). *British Journal of Cancer*, 95(4), 463-469.

Donskov, F., Middleton, M., Fode, K., et al. (2005). Two randomised phase II trials of subcutaneous interleukin-2 and histamine dihydrochloride in patients with metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 93(7), 757-762.

McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I., et al. (2005). Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(1), 133-141.

Atzpodien, J., Kirchner, H., Jonas, U., et al. Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). (2004). Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: A prospectively randomized trial of the german cooperative renal carcinoma chemoimmunotherapy group (DGCIN). *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(7), 1188-1194.

Clark, J. I., Atkins, M. B., Urba, W. J., et al. (2003). Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: A cytokine working group randomized trial. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(16), 3133-3140.

Mickisch, G. H. (2003). Rational selection of a control arm for randomised trials in metastatic renal cell carcinoma. *European Urology*, 43(6), 670-679.

Smith II, J. W., Kurt, R. A., Baher, A. G., et al. (2003). Immune effects of escalating doses of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor added to a fixed, low-dose, inpatient interleukin-2 regimen: A randomized phase I trial in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Journal of Immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)*, 26(2), 130-138.

Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M., et al. (2003). Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(16), 3127-3132.

Motzer, R. J., Rakhit, A., Thompson, J. A., et al. (2001). Randomized multicenter phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 versus interferon-alpha 2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Interferon & Cytokine Research : The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 21(4), 257-263.

Negrier, S., Caty, A., Lesimple, T., et al. (2000). Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. groupe francais d'immunotherapie, federation nationale des centres de lutte contre le cancer. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(24), 4009-4015.

Negrier, S., Maral, J., Drevon, M., Vinke, J., Escudier, B., & Philip, T. (2000). Long-term follow-up of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with intravenous recombinant interleukin-2 in europe. *The Cancer Journal from Scientific American*, 6 Suppl 1, S93-8.

Figlin, R. A., Thompson, J. A., Bukowski, R. M., et al. (1999). Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 17(8), 2521-2529.

Henriksson, R., Nilsson, S., Colleen, S., et al. (1998). Survival in renal cell carcinoma-a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *British Journal of Cancer*, 77(8), 1311-1317.

Jayson, G. C., Middleton, M., Lee, S. M., Ashcroft, L., Thatcher, N. (1998). A randomized phase II trial of interleukin 2 and interleukin 2-interferon alpha in advanced renal cancer. *British Journal of Cancer*, 78(3), 366-369.

Naglieri, E., Gebbia, V., Durini, E., et al. (1998). Standard interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha immunotherapy versus an IL-2 and 4-epirubicin immuno-chemotherapeutic association in metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Research*, 18(3B), 2021-2026.

Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C., et al. (1998). Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. groupe francais d'immunotherapie. *The New England Journal of Medicine*, 338(18), 1272-1278.

Rini, B. I., Stadler, W. M., Spielberger, R. T., Ratain, M. J., Vogelzang, N. J. (1998). Granulocyte-macrophage--colony stimulating factor in metastatic renal cell carcinoma: A phase II trial. *Cancer*, 82(7), 1352-1358.

Dutcher, J. P., Atkins, M., Fisher, R., et al. (1997). Interleukin-2-based therapy for metastatic renal cell cancer: The cytokine working group experience, 1989-1997. *The Cancer Journal from Scientific American*, 3 Suppl 1, S73-8.

Ahmed, F. Y., Leonard, G. A., A'Hern, R., et al. E. (1996). A randomised dose escalation study of subcutaneous interleukin 2 with and without levamisole in patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *British Journal of Cancer*, 74(7), 1109-1113.

Fenton, R. G., Steis, R. G., Madara, K., et al. (1996). A phase I randomized study of subcutaneous adjuvant IL-2 in combination with an autologous tumor vaccine in patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology : Official Journal of the Society for Biological Therapy*, 19(5), 364-374.

Lummen, G., Goepel, M., Mollhoff, S., Hinke, A., Otto, T., Rubben, H. (1996). Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*, 155(2), 455-458.

Kriegmair, M., Oberneder, R., & Hofstetter, A. (1995). Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology*, 45(5), 758-762.

Witte, R. S., Leong, T., Ernstoff, M. S., et al. (1995). A phase II study of interleukin-2 with and without beta-interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Investigational New Drugs*, 13(3), 241-247.

Yang, J. C., Topalian, S. L., Schwartzentruber, D. J., et al. (1995). The use of polyethylene glycol-modified interleukin-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2. *Cancer*, 76(4), 687-694.

Yang, J. C., Topalian, S. L., Parkinson, D., et al. (1994). Randomized comparison of high-dose and low-dose intravenous interleukin-2 for the therapy of metastatic renal cell carcinoma: An interim report. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 12(8), 1572-1576.

Atkins, M. B., Sparano, J., Fisher, R. I., et al. (1993). Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 11(4), 661-670.

Lissoni, P., Barni, S., Ardizzoia, A., et al. (1993). A randomized study of low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy versus interleukin-2 plus interferon-alpha as first line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Tumori*, 79(6), 397-400.

Lissoni, P., Barni, S., Tancini, G., et al. (1993). Immunoendocrine therapy with interleukin-2 (IL-2) and medroxyprogesterone acetate (MPA): A randomized study with or without MPA in metastatic renal cancer patients during IL-2 maintenance treatment after response or stable disease to IL-2 subcutaneous therapy. *Tumori*, 79(4), 246-249.

Weiss, G. R., Margolin, K. A., Aronson, F. R., et al. (1992). A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10(2), 275-281.

## Bilag 2

<b>First line treatment of mRCC - Question: Results on Progression Free Survival (PFS)</b>								
<b>Quality assessment</b>						<b>Summary of Findings</b>		
<b>Studies (N=patients)</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Overall quality of evidence</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>Anticipated absolute effects</b>	
							<b>Median PFS with control</b>	<b>Median PFS with intervention</b>
<b>Sunitinib vs. IFN- <math>\alpha</math></b>								
Motzer et al NEJM 2007 (N=750 pts)	no serious risk of bias	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,42</b> (0,32 to 0,54)	<b>5 months</b>	<b>11 months<sup>3</sup></b>
<b>IFN- <math>\alpha</math> or Temezirolimus vs IFN- <math>\alpha</math> + Temezirolimus</b>								
Hudes et al NEJM 2007 (N=416) (Poor-prognosis)	no serious risk of bias <sup>1</sup>	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>		<b>3,1 months</b>	<b>5,5 months<sup>2</sup></b>
<b>IFN- <math>\alpha</math> + bevacizumab vs. IFN- <math>\alpha</math> + Placebo (AVOREN trial)</b>								
Escudier Lancet 2007 (N= 649 pts)	no serious risk of bias	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,63</b> (0,52 to 0,75)	<b>5,4 months</b>	<b>10,2 months<sup>2</sup></b>
<b>IFN- <math>\alpha</math> + bevacizumab vs. IFN- <math>\alpha</math></b>								
Rini JCO 2008 (N=732)	no serious risk of bias	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,71</b> (0,61 to 0,83)	<b>5,2 months</b>	<b>8,5 months<sup>2</sup></b>
<b>Pazopanib vs. Placebo</b>								
Sternberg et al <sup>4</sup> JCO 2010 (N= 435 pt.)	no serious risk of bias	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,46</b> (0,34 to 0,62)	<b>4,2 months</b>	<b>9,2 months</b>
Treatment naive N= 233 pt.)						<b>0,40,</b> (0,27-0,60) p<0,001)	<b>2,8 months</b>	<b>11,1 months</b>
Cytokine pretreated N=202						<b>0,54,</b> (0,35-0,84) p<0,001	<b>4,2 months</b>	<b>7,4 months</b>

<sup>1</sup>PFS was estimated shorter by the site-investigators and reflects the inclusion of pts. with symptomatic deterioration that had begun before scheduled radiologic measurements of the tumor

<sup>2</sup>PFS only as secondary outcome

<sup>3</sup> The results for PFS were similar for the central review of imaging studies and the investigators' assessments

<sup>4</sup> A total of 435 patients was enrolled 233, were treatment naïve (54%) and 202 were cytokine pretreated (46%).

<b>First line treatment of mRCC- Question: Results on Overall Survival (OS)</b>								
<b>Quality assessment</b>						<b>Summary of Findings</b>		
<b>Studies (N=patients)</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Overall quality of evidence</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>Anticipated absolute effects</b>	
							<b>Median OS with control</b>	<b>Median OS with intervention</b>
<b>IFN- α or Temeirolimus vs IFN- α+ Temeirolimus</b>								
Hudes et al NEJM 2007 (Poor-prognosis) (N=416)	postprotocol antineoplastic therapy possibly confounding the OS analysis	n/a	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,73</b> (0,0,58 to 0,92) (Temeirolimus alone vs. IFN- α)	<b>7,3 months</b>	<b>10,9 months</b>
<b>IFN- α vs. Sunitinib</b>								
Motzer et al NEJM 2007 and JCO 2009 (N=750)	postprotocol antineoplastic therapy possibly confounding the OS analysis	n/a	no serious indirectness <sup>3</sup>	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,821</b> (0,673 to 1,001)	<b>21,8 months</b>	<b>26,4 months<sup>1</sup></b>
<b>IFN- α + bevacizumab vs. IFN- α + Placebo (AVOREN trial)</b>								
Escudier Lancet 2007 and JCO 2010 (N= 649)	postprotocol antineoplastic therapy possibly confounding the OS analysis	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,86</b> (0,72 to 1,04)	<b>21,3 months</b>	<b>23,3 months</b>
<b>IFN- α + bevacizumab vs. IFN- α</b>								
Rini <sup>4</sup> JCO 2008 + 2010 (N=732)	postprotocol antineoplastic therapy possibly confounding the OS analysis	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,86</b> (0,73 to 1,01)	<b>17,4 months</b>	<b>18,3 months</b>
<b>Pazopanib vs. Placebo</b>								
Sternberg et al Eur J Cancer 2013 (N=435)	postprotocol antineoplastic therapy possibly confounding the OS analysis	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,91</b> (0,71 to 1,16)	<b>20,5 months</b>	<b>22,9 months<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup> OS was secondary endpoint

<sup>2</sup> Previous nephrectomy 66% of the patients and 81% had clear-cell histologic type.

<sup>3</sup> Previous nephrectomy 89-91%

<sup>4</sup>Previous nephrectomy 85%

<b>Second line treatment of mRCC- Question: Results on Progression Free Survival (PFS)</b>								
<b>Quality assessment</b>						<b>Summary of Findings</b>		
<b>Studies (N=patients)</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Overall quality of evidence</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>Anticipated absolute effects</b>	
							<b>Median PFS with control</b>	<b>Median PFS with intervention</b>
<b>Sorafenib vs. Placebo (TARGET trial)</b>								
Escudier NEJM 2007 2.line (N=903)	no serious risk of bias	n/a	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0.44</b> (0.35 to 0,55) p<0,001	<b>2,8 months</b>	<b>5,9 months<sup>3</sup></b>
<b>Everolimus vs. Placebo (RECORD-1 trial)</b>								
Motzer et al Lancet 2008 <sup>4</sup> TKI-failure (N=410)	no erious risk of bias <sup>2</sup>	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,30</b> (0,22 to 0,40) p<0,001 <b>0,33</b> (0,25 to 0,43) p<0,001	<b>1,9 months</b>  <b>1,9 months</b>	<b>4,0 months<sup>4</sup></b>  <b>4,9 months<sup>5</sup></b>
<b>Axitinib vs. Sorafenib (AXIS trial)</b>								
Rini Lancet 2011 2.line (N=723)	no serious risk of bias <sup>3</sup>	n/a	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0,665</b> (0,544 to 0,812) p<0,0001	<b>4,7 months</b>	<b>6,7 months<sup>4</sup></b>
Cytokine pretreated n=389						<b>0,,464</b> (0,318-0,676) p <0,0001	<b>6,5 months</b>	<b>12,1 months</b>
Sunitinib pretreated n=251						<b>0.741</b> (0.573-0,958) p = 0,0107	<b>3,4 months,</b>	<b>4,8 months</b>

<sup>1</sup> 99% of the patients had clear-cell renal-cell carcinoma

<sup>2</sup> The patients and investigators were not masked to study treatment, however that is irrelevant as the PFS rate were assessed by a masked independent radiology review

<sup>3</sup> PFS was secondary endpoint

<sup>4</sup> PFS was primary endpoint

<sup>5</sup> Final results. Motzer et al Cancer 2012;116:4256-65

<b>Second line treatment of mRCC- Question: Results on Overall Survival (OS)</b>								
<b>Quality assessment</b>						<b>Summary of Findings</b>		
<b>Studies (N=patients)</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Inconsistency</b>	<b>Indirectness</b>	<b>Imprecision</b>	<b>Overall quality of evidence</b>	<b>Hazard ratio (95% CI)</b>	<b>Anticipated absolute effects</b>	
							<b>Median OS with control</b>	<b>Median OS with intervention</b>
<b>Sorafinib vs. Placebo</b> (TARGET trial)								
Escudier NEJM 2007 (N=903)	no serious risk of bias <sup>1</sup>	n/a	no serious indirectness <sup>2</sup>	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b>	<b>0.77</b> (0.63 to 0,95) p=0,02	<b>15,9 months</b>	<b>19,3 months<sup>2</sup></b>

<sup>1</sup> 99% of the patients had clear-cell renal-cell carcinoma.

<sup>2</sup> OS was primary endpoint