

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	11. december 2019
Ikrafttrædelsesdato	11. december 2019
Dokumentnummer	64582
Versionsnummer	1.0

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling.....	9
9	Lægemidlets værdi.....	10
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	10
9.1.1	Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	14
9.1.2	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1).....	17
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	21
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	21
9.2.1	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2).....	22
9.2.2	Evidensens kvalitet.....	25
10	Andre overvejelser.....	25
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	26
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	27
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	27
14	Referencer.....	28
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	30
	Versionslog.....	31
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	32
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	32
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	34

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda og Inlyta
Generisk navn	Pembrolizumab og axitinib
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er en immunchekpoint-hæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3).
Administration/dosis	Pembrolizumab 200 mg som i.v. infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt p.o.
EMA-indikation	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.

2 Medicinrådets konklusion

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

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

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

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med sunitinib. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

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

4 Formål

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

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

5 Baggrund

Nyrekræft

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

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

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

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

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

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

Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

Pembrolizumab er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til receptoren kaldet programmeret celledød-1 (PD-1), der findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen af pembrolizumab blokeres der for tumorcellers negative regulering af T-celleaktivitet, og immunsystemets evne til at dræbe kræftcellerne forstærkes [11].

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

Pembrolizumab administreres som intravenøs infusion over 30 minutter (2 mg/kg eller max 200 mg hver 3. uge), mens axitinib administreres peroralt (udgangsdosis 5 mg x 2 dagligt med mulighed for dosisændring). Behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib fortsættes, indtil der observeres en klinisk gavnlige effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [11, 12].

Kombinationsterapi med pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus [11, 12].

6 Metode

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

Den endelige ansøgning blev modtaget den 4. november 2019. Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokollen, som blev godkendt i Medicinrådet den 14. august 2019.

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning d 2. september 2019. Søgningen resulterede i identifikation af 4 publikationer fra 2 randomiserede, kontrollerede fase 3-studier (Keynote-426 og CheckMate 214). Studierne opfylder Medicinrådets præspecificerede kriterier og kan anvendes til at besvare de kliniske spørgsmål i protokollen. Publikationerne er listet nedenfor (tabel 1).

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

Reference	Studienavn	NCT-nummer
Rini et al 2019 Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [13]	Keynote-426 (KN-426)	NCT02853331
Motzer RJ, Rini BI et al. 2019 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial [14].	CheckMate 214, opfølgende data på effekt og sikkerhed.	NCT02231749
Motzer RJ, Tannir NM et al. 2018 Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [15].	CheckMate 214	NCT02231749
Cella D, Grünwald V et al. 2019 Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial [16]	CheckMate 214	NCT02231749

De ovennævnte primærstudier samt European Product Assessment Report (EPAR) og produktresumé for pembrolizumab/axitinib [11] og nivolumab/ipilimumab [17] udgør datagrundlaget for de analyser, der benyttes til besvarelsen af de kliniske spørgsmål. Under hvert effektmål fremgår det, hvilke publikationer data er ekstraheret fra.

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, hvor kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab til patienter med mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe, har ansøger indsendt en indirekte sammenlignende analyse baseret på data fra Keynote-426 [13] (pembrolizumab og axitinib) og CheckMate-214 [14, 15, 16] (nivolumab og ipilimumab). Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger.

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

- Der er indsendt data for overlevelse med længst mulig opfølgningstid for behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib, men ved ikke 24 måneder eller median OS, som forespurgt i protokollen.

- Den mediane opfølgningstid i Keynote-426-studiet ved første interimanalyse er på 12,8 måneder, mens den er 25,2 og 32,4 måneder i CheckMate 214-studiet.
- Ansøger har estimeret PFS-rater for behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib ud fra Kaplan-Meier-kurver, som også indgår i EPAR.
- Ansøger har beregnet OS-rate, PFS-rate og median PFS ud fra et vægtet gennemsnit for den samlede population i intermediær og dårlig prognosegruppe (Keynote-426). Det er ikke stringente beregnede estimater, men et vægtet gennemsnit af estimaterne fra de to grupper separat.
- Ansøger har ikke leveret data for livskvalitet, da disse ikke er tilgængelige i studiet for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.
- Ansøger har indsendt data for bivirkninger af grad 3-4 for alle patienter, uafhængigt af prognosegruppe. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkninger opleves uafhængigt af placering i prognosegruppe, hvorfor de indsendte data kan benyttes til at kategorisere effektmålet bivirkninger for både klinisk spørgsmål 1 og 2.

Klinisk spørgsmål 2:

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 2, hvor kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib skal sammenlignes med sunitinib til patienter med mRCC i god prognosegruppe, har ansøger indsendt direkte sammenlignende data fra Keynote-426 [13]. Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

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

- Ansøger har indsendt data for bivirkninger af grad 3-4 for alle patienter, uafhængigt af prognosegruppe. Det er fagudvalgets vurdering, at bivirkninger opleves uafhængigt af placering i prognosegruppe, hvorfor de indsendte data kan benyttes til at kategorisere effektmålet bivirkninger i både klinisk spørgsmål 1 og 2.
- Keynote-426-studiet er ikke designet til at skulle vise en forskel mellem subgrupper af patienter med mRCC, data skal derfor tolkes med forsigtighed.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

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

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

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

Table 2: Kategorier og resultater

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS*	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	Pembrolizumab+axitinib: NA*	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,79 [0,53;1,17]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Nivolumab+ipilimumab: NR [35,6;NR]				
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		Pembrolizumab +axitinib: 12mdr: 84% [NA;NA]	Kan ikke kategoriseres			
			Nivolumab+ipilimumab: 12mdr: 80,1 % [75,9;83,6] 24 mdr: 66,5 % [61,8;70,9] 30 mdr: 60 % [55;64]				
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		Pembrolizumab +axitinib: 12,6 [NA;NA]	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,82 [0,61;1,10]	Ingen dokumenteret merværdi	
		Nivolumab+ipilimumab: 11,6 [8,7;15,5]					
	PFS-rate (MKRF: 10 %-point)		Pembrolizumab +axitinib: 12 mdr: 56 % [NA;NA]	Kan ikke kategoriseres			
			Nivolumab+ipilimumab: 12 mdr: 49,6 % [44,4;54,6]**				
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	Pembrolizumab +axitinib: NA	Kan ikke kategoriseres	NA	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Nivolumab+ipilimumab: 4 point [1,91;6,09]				

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	23,6 %-point [13,4;35,5]	Negativ værdi	RR: 1,51 [1,26;1,76]	Negativ værdi	Negativ værdi
Objektiv responsrate	Andel patienter der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	8,49 %-point [-3,80;24,76]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,20 [0,91;1,59]	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

*Ansøger har ikke indsendt data for OS eller PFS ved 12 og 24 mdr. Median opfølgningstid: 12,8 mdr. NA: Not available Not estimated. **Målt med EQ-5D, 103-ugers opfølgning.

9.1.1 Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2)

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

Karakteristika

Keynote-426:

Keynote-426 (KN426) [13] er et åbent fase 3-studie, hvor 861 patienter med avanceret renalcellekarcinom (mRCC), som ikke tidligere havde modtaget behandling, blev randomiseret 1:1 til at modtage behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib eller sunitinib. Randomisering var stratificeret mht. IMDC-risikogrupper og geografisk region. Overkrydsning var ikke tilladt. De primære endepunkter var samlet overlevelse samt progressionsfri overlevelse på tværs af IMDC-prognosegrupper.

Første interimanalyse (DBL den 24. august 2018) blev foretaget, hvor studiet mødte de primære endepunkter. Der var på det tidspunkt en median opfølgningstid på 12,8 måneder.

CheckMate 214:

Effekt og bivirkninger af nivolumab 3 mg/kg i kombination med ipilimumab 1 mg/kg til behandling af fremskredent/metastatisk RCC er undersøgt i et randomiseret, ublindt fase 3-studie, CheckMate-214 [14,15]. Studiet inkluderer patienter (18 år eller ældre) med tidligere ubehandlet, fremskredent eller metastatisk renalcellekarcinom. Den primære effektpopulation omfatter patienter i intermediær- eller dårlig prognosegruppe. Patienterne er stratificeret efter IMDC-prognosescore og region.

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

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

Population

Af tabellerne nedenfor fremgår baselinekarakteristika for patienter i de inkluderede studier, som er anvendt til at besvare de to kliniske spørgsmål. Baselinekarakteristika er opgjort for den samlede population og for hver enkelt prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier i de tilfælde, hvor data herfor foreligger. Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 25 måneder og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS cirka 32 måneder [14,15].

Tabel 3: Baselinekarakteristika i Keynote-426 [13]

		KN426 - ITT			
		Pembrolizumab+axitinib		Sunitinib	
		n	(%)	n	(%)
Antal patienter		432		429	
Mænd		308	71,3	320	74,6
Alder ≥ 65		172	39,8	151	35,2
Race	asiat	66	15,3	71	16,6
	afro- amerikansk	10	2,3	8	1,9
	kaukaser	343	79,4	341	79,5
Karnofsky PS	90-100	347	80,3	341	79,5
	70-80	84	19,4	88	20,5
IMDC	god	138	31,9	131	30,5
	intermediær	238	55,1	246	57,3
	dårlig	56	13	52	12,1
PD-L1	≥ 1	243	56,3	254	29,2
	< 1	167	38,7	158	36,8
	NA/missing	22	5	17	4
Metastaser	lunge	312	72,2	309	72
	lymfeknude	199	46,1	197	45,9
	knogle	103	23,8	103	24
	binyre	67	15,5	76	17,7
	lever	66	15,3	71	16,6
Organinvolvering	1	114	26,4	96	22,4
	≥ 2	315	72,9	331	77,2
Tidligere behandling	stråling	41	9,5	40	9,3
	nefrektomi	357	82,6	358	83,4

Tabel 4: Baselinekarakteristika i CheckMate 214 [14,15]

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

Studiernes sammenlignelighed og relevans ift. dansk patientpopulation

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

Der er balance i baselinekarakteristika mellem interventions- og komparatorarmen inden for begge studier (Keynote-426 og CheckMate 214) med hensyn til alder, performancestatus og tidligere nefrektomi (fjernelse af en nyre). Pembrolizumab/axitinib er indiceret til patienter i alle tre IMCD-prognosegrupper, mens

nivolumab/ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe. I Keynote-426 var der færre patienter i dårlig prognosegruppe sammenlignet med CheckMate-214-studiet (19 % vs. 21,4 %) ud af den samlede intermediaere/dårlige prognosegruppe. Fagudvalget vurderer ikke, at forskellen er betydende.

Fagudvalget bemærker nedenstående forskelle mellem Keynote-426 og CheckMate-214, som kan påvirke resultaterne:

- Cross-over var ikke tilladt i Keynote-426-studiet, mens en tilføjelse til CheckMate 214-studiet tillod cross-over for patienter i intermediaer/dårlig prognosegruppe, som progredierede på behandling med sunitinib.
- Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. CheckMate 214 er designet til at undersøge effekt i patienter i intermediaer og dårlig prognosegruppe. Derfor rapporteres data samlet for disse patienter. Keynote-426 er kun designet til at undersøge enkelte præspecificerede effekter i den samlede intermediaere/dårlige prognosegruppe.
- Opfølgningstiden for de indsendte data fra Keynote-426 er på cirka 12 måneder. I de senest publicerede data fra CheckMate 214 (2. interimanalyse) er opfølgningstiden 32,4 måneder.
- I Keynote-426 er 56,3 % af patienterne PD-L1-positive, mens 23 % er PD-L1-positive i CheckMate 214. Der er ikke anvendt sammenlignelige metoder til bestemmelse af PD-L1-ekspression (jf. afsnit 10, Andre overvejelser).
- Fagudvalget vurderer overordnet set, at patienterne i de to studier er repræsentative for den danske patientpopulation, men fagudvalget tager forbehold for forskellen i andelen af patienter, der er PD-L1-positive (jf. afsnit 10, Andre overvejelser). I mRCC er PD-L1 en prognostisk markør. For at vurdere om andelen af PD-L1-positive patienter har betydning for prognosen, vil fagudvalget i sammenligningen mellem pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab også forholde sig til forskelle mellem de to studier vedrørende effekten af sunitinib. Fagudvalget bemærker, at effekten på median PFS for sunitinib er sammenlignelig i de to studier (PFS: CheckMate-214: 12,3 mdr.; Keynote-426: 11,1 mdr.).

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

Da PD-L1-ekspressionen i den danske patientpopulation ikke er kendt, kan fagudvalget ikke vurdere, om patienterne adskiller sig fra den danske patientpopulation. Fagudvalget tager forbehold for dette i sin vurdering (se afsnit 10, Andre overvejelser). Fagudvalget vurderer dog, at patienterne i Keynote-426, som er behandlet med enten pembrolizumab/axitinib eller sunitinib, er sammenlignelige og repræsentative for en tilsvarende dansk patientpopulation, hvad angår de øvrige baselinekarakteristika, og kan anvendes til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.

9.1.2 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Den indirekte sammenlignende analyse af pembrolizumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab er foretaget med Buchers metode. De vurderede data for pembrolizumab i kombination med axitinib stammer fra Keynote-426-studiet [13], og data for nivolumab i

kombination med ipilimumab stammer fra CheckMate-214 [14,15] for alle effektmål. De inkluderede analyser er baseret på data fra de relevante subgrupper (intermediær og dårlig prognosegruppe).

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-raten ved 12 og 24 måneder: Median OS er ikke nået hverken for pembrolizumab/axitinib i Keynote-426 – eller nivolumab/ipilimumabgruppen i CheckMate 214-studiet. Da der ikke er tilgængelig evidens på de efterspurgte effektmål, kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib effektmål foreløbigt **ikke kategoriseres**. **OS-raten ved 12 måneder** er i Keynote-426 estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven til 84 % i pembrolizumab/axitinibarmen. I CheckMate-214 var OS-raten ved 12 måneder 80,1 % [75,9;83,6] i nivolumab/ipilimumabarmen. Den absolutte forskel er 3,9 %-point, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af pembrolizumab/axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er 0,79 [0,53;1,17] for OS, men på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Median PFS er estimeret som et vægtet gennemsnit for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe i Keynote-426-studiet og er 12,6 måneder i pembrolizumab/axitinibarmen, men konfidensgrænserne kan ikke estimeres. Median PFS for nivolumab/ipilimumab i CheckMate 214-studiet er 11,6 [8,7;15,5] måneder. Den absolutte forskel er 1 måned, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 3 måneder. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

PFS-raten ved 12 måneder i Keynote-426 estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven til 56 % i pembrolizumab/axitinibgruppen, men konfidensintervallet kan ikke beregnes. I CheckMate-214 var PFS-raten ved 12 måneder 49,6 % [44,4;54,6] i nivolumab/ipilimumabarmen. Den absolutte forskel er 6,4 %-point, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib, baseret på de absolutte effektforskelle, foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel for PFS er beregnet ud fra en indirekte sammenligning af tilgængelige hazard ratios for PFS (HR = 0,82 [0,61;1,10]). Baseret på den relative forskel har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi**, da konfidensintervallets øvre grænse er mellem 1,00 og 1,11, og den nedre grænse er mindre end 1,00.

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitetsdata fra Keynote-426 og CheckMate-214 er afrapporteret forskelligt, og der kan ikke foretages en meningsfuld sammenligning. Det er derfor ikke muligt at vurdere værdien af pembrolizumab/axitinib sammenlignet med nivolumab/ipilimumab til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-

intermediær eller dårlig prognosegruppe for effektmålet livskvalitet. Dette effektmål **kan ikke kategoriseres** (evidenskvaliteten kan ikke vurderes).

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

Behandlingsrelaterede bivirkninger er beskrevet for hele populationen i Keynote-426 og altså ikke for de enkelte IMDC-prognosegrupper. Fagudvalget finder ikke, at bivirkninger er afhængige af prognosegruppe, og vurderer data fra den samlede population.

I Keynote-426 oplevede 62,0 % af patienterne i pembrolizumab/axitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. I CheckMate-214 blev der rapporteret 46,6 % grad 3-4 bivirkninger i nivolumab/ipilimumabarmen.

I den indirekte sammenlignende analyse (Buchers metode) beregnes den absolutte forskel for grad 3-4 bivirkninger til 23,6 %-point [13,39;35,48], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede MKRF og dermed er statistisk signifikant, vil værdien af pembrolizumab/axitinib, baseret på de **absolutte effektforskelle**, foreløbigt resultere i en **negativ værdi**.

På baggrund af **den relative effektforskel** (RR: 1,51 [1,26;1,76]) **for grad 3-4 bivirkninger** har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt en **negativ værdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

I Keynote-426 var der 4 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger (myasthenia gravis, myocarditis, nekrotiserende fasciitis og pneumonitis hos 1 patient hver).

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib er diarré (54 %), hypertension (45 %), træthed (38 %), hypothyreoidisme (35 %), nedsat appetit (30 %), palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom (28 %), kvalme (28 %), leverenzym-forhøjelse (ALAT-forhøjelse (27 %), ASAT-forhøjelse (26 %)), dysfoni (25 %), hoste (21 %) og forstoppelse (21 %).

Når pembrolizumab gives sammen med axitinib, er der rapporteret om højere frekvenser af grad 3 og 4 leverenzym-forhøjelse (ALAT og ASAT). Derfor bør hyppigere kontrol af leverenzymmer overvejes når pembrolizumab anvendes i monoterapi.

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde, omfatter colitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatier og immunrelaterede hudreaktioner og forekommer med en frekvens på mellem 0.1 % til 18 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelse af pembrolizumab og/eller axitinib og evt. administration af kortikosteroider.

I CheckMate 214 var der 7 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i nivolumab og ipilimumabarmen (akut nekrotiserende lungebetændelse, pludselig død, leversvigt, pneumonitis, immunmedieret bronkitis, gastrointestinal blødning, hæmofagocytisk syndrom) [17].

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

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde, omfatter colitis, hepatitis, nefritis, endokrinopater og immunrelaterede hudreaktioner og forekommer med en frekvens på mellem 0.1 % til 67 %. Disse er oftest reversible og håndteres med afbrydelse eller dosisreduktion af nivolumab og/eller ipilimumab og/eller administration af kortikosteroider. I CheckMate 214 havde 35 % af patienterne behandlingspausering og modtog prednisolon.

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

I Keynote-426 er ORR for pembrolizumab/axitinib 55,8 % [50,1;61,5] i intermediær/dårlig prognosegruppe. I CheckMate-214 er ORR for nivolumab/ipilimumab 41,6 % [37,0;46,3] i intermediær/dårlig prognosegruppe. I Keynote-426 havde 5,8 % af alle patienter behandlet med pembrolizumab/axitinib komplet respons sammenlignet med 9,4 % i CheckMate-214 [13,15].

Den absolutte forskel for ORR er beregnet med Buchers metode til 8,5 %-point [-3,8;24,8], hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er negativ, men ikke overstiger den justerede MKRF, og den øvre grænse er større end MKRF, er resultatet statistisk signifikant. Baseret på de **absolutte effektforskelle** resulterer det i, at pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt har **ingen dokumenteret merværdi**.

Den relative effektforskel (RR: 1,20 [0,91;1,59]) for ORR indplacerer pembrolizumab i kombination med axitinib i kategorien **ingen dokumenteret merværdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 0.90 og 1.00, og den øvre grænse er større end 1,00.

Samlet vurdering

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

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

I vurderingerne er der for alle effektmål et niveau for '*inconsistency*', da der i hver vurdering kun er data fra ét studie.

For den afledte sammenligning udledes evidensens kvalitet på baggrund af det lavest vurderede evidensniveau fra vurderingerne af Keynote-426 og CheckMate 214 (**lav evidens kvalitet**). Dog vurderer fagudvalget, at evidensens kvalitet for den indirekte sammenligning af pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab bør nedgraderes yderligere et niveau for alle effektmål på grund af den indirekte analyse. Den samlede evidens kvalitet bliver dermed **meget lav**.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med sunitinib. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

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

Tabel 5: Kategorier og resultater

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effektmål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS*	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	NR	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,64 [0,24;1,68]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS-rate (MKRF: 10 %-point)		1,8% point	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		5 mdr	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,81 [0,53;1,24]	Kan ikke kategoriseres	
	PFS-rate (MKRF: 10 %-point)		NR	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	2 point**	Kan ikke kategoriseres	NE**	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	5,5 % [-1,05;12,12]	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,10 [0,98;1,23]	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Andel patienter der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	17 % point [5,3;28,4]	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 1,34 [1,09;1,66]	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

**Ansøger har ikke indsendt data for OS eller PFS ved 12 og 24 mdr. Median opfølgningstid: 12,6 mdr. **Livskvalitet målt med EORTC-QLQ C30, NA: not available, NR: not reached.

9.2.1 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2)

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Vurderingen af alle effektmål er baseret på en direkte sammenlignende analyse fra Keynote-426-studiet, hvor der er foretaget en subgruppeanalyse for patienter i god prognosegruppe, hvor pembrolizumab i kombination med axitinib bliver sammenlignet med sunitinib.

Samlet overlevelse (kritisk)

Median OS og OS-rate ved 24 måneder: Der foreligger ikke data for median OS eller OS-rate ved 12 eller 24 måneder for patienter i Keynote-426. Da der ikke er tilgængelig evidens på de efterspurgte effektmål, kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib for disse effektmål **ikke kategoriseres**.

OS-raten ved 12 måneder er i Keynote-426 estimeret ud fra Kaplan-Meier-kurven til 95,2 % [89,6;97,9] i pembrolizumab/axitinibarmen, mens den er 93,8 % [87,4;97] i sunitinibarmen. Den absolutte forskel er 1,8 %-point, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål, kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er 0,64 [0,24;1,68] **for OS**, men på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Median PFS for gruppen behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib er 17,7 måneder. Til sammenligning er median PFS for gruppen behandlet med sunitinib 12,7 måneder. Den absolutte forskel er 5 måneder, hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 3 måneder. Men konfidensintervallet kan ikke beregnes. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

PFS-rate ved 12 måneder er 68 % i pembrolizumab/axitinibgruppen, mens den er 60 % i sunitinibgruppen. Den absolutte forskel er 8 %-point, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Men konfidensintervallet kan ikke estimeres. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de absolutte effektforskelle foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio' (HR: 0,81 [0,53;1,24]) **for PFS**, kan på grund af usikkerhed omkring den relative effektforskel for pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med axitinib **ikke kan kategoriseres** vedr. samlet overlevelse i sammenligning med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe (moderat evidenskvalitet).

Livskvalitet (kritisk)

I Keynote-426 er livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 (global health score) og opgjort for patienter i god prognosegruppe. Ved sammenligning af resultater fra pembrolizumab/axitinibarmen og sunitinibarmen (30 ugers opfølgning) var den absolutte forskel 2 point, hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 5 point. Da der ikke er tilgængelige usikkerhedsmål, kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de **absolutte effektforskelle** foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel (HR) er ikke beregnet **for livskvalitet**, hvorfor den relative effektforskel for dette effektmål foreløbigt **ikke kan kategoriseres** (lav evidenskvalitet).

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med axitinib **ikke kan kategoriseres** vedr. livskvalitet i sammenligning med sunitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe (evidensens kvalitet kan ikke vurderes).

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

I Keynote-426 oplevede 62 % af patienterne i pembrolizumab/axitinibarmen og 56,5 % i sunitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. Forskellen på 5,5 %-point [-1,05;12,12] overstiger ikke den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse i konfidensintervallet er mindre end den justerede MKRF, kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib baseret på de **absolutte effektforskelle** foreløbigt **ikke kategoriseres**.

På grund af usikkerhed omkring **den relative effektforskel** (RR: 1,10 [0,98;1,23]) **for grad 3-4 bivirkninger** kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen at lave en kvalitativ gennemgang af bivirkninger forbundet med behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af bivirkningerne. Den kvalitative gennemgang af bivirkninger relateret til behandling med pembrolizumab/axitinib i Keynote-426 er præsenteret under klinisk spørgsmål 1.

I Keynote-426 var der 4 dødsfald som følge af behandlingsrelaterede bivirkninger i pembrolizumab/axitinibarmen (fra myasthenia gravis, myocarditis, nekrotiserende fasciitis og pneumonitis hos 1 patient hver) mens der var 7 i sunitinibarmen (fra akut hjerteinfarkt, hjertestop, fulminant hepatitis, gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning, ondartet neoplasmaudvikling og lungebetændelse hos 1 patient hver).

I Keynote-426 var de hyppigste bivirkninger (uanset grad) forbundet med behandling med sunitinib: hypertension (45,4 %), træthed (37,9 %), nedsat appetit (29,4 %), smagsforstyrrelse (30,8 %), mave-tarm-lidelser (dvs. diarré (44,9 %), kvalme (31,5 %), stomatitis (20,9 %), dyspepsi (14,6 %) og opkast (18,6 %)), hudmisfarvning og palmar-plantar erythrodysesthesia syndrom (40 %). Disse symptomer kan blive mindre, når behandlingen fortsætter. Hypothyreoidisme kan udvikle sig under behandlingen. Hæmatologiske lidelser (f.eks. neutropeni, trombocytopeni og anæmi) er blandt de mest almindelige bivirkningsreaktioner.

De mest alvorlige bivirkninger forbundet med sunitinib, hvoraf nogle kan være dødelige, er nyresvigt, hjertesvigt, lungeemboli, gastrointestinal perforation og blødninger (f.eks. luftveje, gastrointestinale, tumor, urinveje og blødning i hjernen).

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

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

I Keynote-426 er responsraterne i god prognose gruppe 66,7 % [58,1;74,5] for pembrolizumab og axitinib-armen og 49,6 % [40,8;58,5] i sunitinib-armen.

Den absolutte forskel er 17 %-point [5,3;28,4], hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er større end den justerede MKRF, er resultatet statistisk signifikant. Baseret på de **absolutte effektforskelle** har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse**.

Den relative effektforskel (RR: 1,34 [1,09;1,66]) for ORR indplacerer pembrolizumab i kombination med axitinib i kategorien **merværdi af ukendt størrelse**, da konfidensintervallets nedre grænse er mellem 1,11 og 1,00, og den øvre grænse er større end 1,33.

Samlet vurdering

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

9.2.2 Evidensens kvalitet

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

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

- På samtlige effektmål er der i vurderingen af Keynote-426 (pembrolizumab+axitinib)-studiet nedgraderet et niveau for '*inconsistency*', da der kun er data fra ét studie, hvorfor det er usikkert, om studiet estimerer den sande størrelsesorden af effekten samt usikkerheden omkring effektestimatet.

10 Andre overvejelser

I Keynote-426 anvendtes immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1 detekteret ved anti-PD-L1-antistoffet 22c3 (Dako) og metoden Combined Positive Score (CPS). Her bliver antallet af PD-L1-positive tumorceller og immunceller inkluderet i beregningen. Et 'cut-off point' på $CPS \geq 1$ blev bestemt til at definere et positivt udtryk af PD-L1. I CheckMate-214 anvendes ligeledes immunhistokemisk undersøgelse af PD-L1, hvor anti-PD-L1-antistoffet 28-8 blev anvendt til at vurdere PD-L1-udtryk på tumorceller alene.

De anvendte kloner af PD-L1-antistoffer i studierne er forskellige, men er i direkte sammenlignende studier vurderet ligeværdige [20, 21]. De anvendte scoringsmetoder til vurdering af PD-L1-positivitet-er begge velkendte og anerkendte, men kan ikke direkte sammenlignes. Med udgangspunkt i Keynote-426 bemærker fagudvalget, at der er effekt af pembrolizumab i kombination med axitinib uafhængigt af tumors PD-L1-ekspression. Herunder bemærker fagudvalget, at forskellen i OS-rate ved 12 måneder mellem PD-L1-positive og PD-L1-negative patienter er 0,4 måneder til fordel for de PD-L1-negative, mens forskellen i median PFS er 0,3 måneder til fordel for de PD-L1-positive. Fagudvalget vurderer samlet set, at PD-L1-ekspression i forhold til pågældende indikation kan betragtes som en prognostisk markør, men data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt.

Fagudvalget ønskede at orientere sig i data for vægtjusteret dosis og fast dosering af pembrolizumab. Pembrolizumab blev i Keynote-426 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge, hvilket efterfølgende er blevet accepteret af EMA som gældende dosering. Vægtbaseret dosering af pembrolizumab (2mg/kg) er undersøgt til behandling af renalcellecarcinom og i kombination med axitinib (5mg PO Q2D) i

52 patienter i fase 1b-studiet Keynote-035 [22]. Overordnet svarer både effekt- og bivirkningsdata i Keynote-035 til dem, der er opnået i Keynote-426. Fagudvalget er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning for metastatisk nyrekræft, hvor dette spørgsmål adresseres.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-intermediær eller dårlig prognosegruppe:

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

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

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- For det kritiske effektmål samlet OS er data ikke modne til at understøtte en ligestilling vedr. effekt (OS og PFS). Der er stor forskel i opfølgningstid mellem Keynote-426 og CheckMate 214 (12,8 mdr. vs 32,4 mdr.). Fagudvalget vurderer, at opfølgningstiden for pembrolizumab/axitinib er for kort til at kunne drage sikre konklusioner vedr. samlet overlevelse.
- Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle i effekten på det kritiske effektmål livskvalitet i de to studier, da der ikke foreligger data fra Keynote-426.
- For det vigtige effektmål bivirkninger af grad 3-4 vurderer fagudvalget, at forskellen i bivirkninger ikke er klinisk betydende. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.
- For det vigtige effektmål ORR påpeger fagudvalget, at andelen af patienter med clearcelle histologi, der opnår komplet respons, er mindre for patienter, der er behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (5,8 % vs. 9,4 %). Dette understøtter, at behandlingerne med udgangspunkt i den tilgængelige evidens foreløbigt ikke kan ligestilles.

Konklusion af klinisk spørgsmål 2:

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

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med sunitinib. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- For median PFS ses der en gevinst på 5 måneder ved behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib, hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 3 måneder. Resultatet er ikke statistisk signifikant men indikerer, at kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib er bedre end sunitinib for samlet OS. Dette understøttes af, at der er påvist en korrelation mellem PFS og overlevelse for patienter med mRCC [18,19].
- For det kritiske effektmål livskvalitet påvises en absolut forskel på 2 point i sammenligningen af pembrolizumab/axitinib og sunitinib. Resultatet er ikke statistisk signifikant men understøtter, at kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib ikke har dårligere effekt end sunitinib.
- For det vigtige effektmål ORR vægter fagudvalget, at der ved behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib er en ORR på 66,7 %, mens den ved behandling med sunitinib er 49,6 %. Størrelsesordenen af forskellen (17 %-point [5,3;28,4]) overstiger også den prædefinerede MKRF på 10 %-point, hvilket understøtter, at effekten af behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib er bedre end sunitinib.
- For bivirkninger af grad 3-4 vurderer fagudvalget, at der er en negativ værdi ved behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib. Det vurderes ikke, at forskellen i andelen og typerne af bivirkninger er klinisk betydende. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne primært er drevet af axitinib, som er et ældre og velkendt lægemiddel. Derfor er man bekendt med håndteringen af de behandlingsrelaterede bivirkninger, som er associeret med axitinib.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

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

Medicinrådet vurderer, at den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe:

- **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med sunitinib. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet er i gang med at udarbejde en behandlingsvejledning for patienter med mRCC, hvor den eksisterende behandlingsalgoritme vil blive opdateret. Der vil i behandlingsvejledningen, som forventes at

være færdig i begyndelsen af 2020, ligeledes blive taget stilling til om ét eller flere eksisterende eller nye anbefalede lægemidler kan ligestilles.

14 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.
4. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab (Keytruda) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. Rini et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma, *N Engl J Med* 2019; 380: 1116–1127.
14. Motzer RJ, Rini BI et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Aug 16. pii:S1470-2045(19)30413-9.
15. Motzer RJ, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277-1290.

16. Cella D, Grünwald V et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):297-310.
17. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, nivolumab (Opdivo) 2019. Tilgængelig fra: EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
18. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014 Jan 1;120(1):52-60
19. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer.* 2013 Dec;11(4):385-9.
20. Batenchuk C, Albitar M, Zerba K, Sudarsanam S, Chizhevsky V, Jin C, et al. A real-world, comparative study of FDA-approved diagnostic assays PD-L1 IHC 28-8 and 22C3 in lung cancer and other malignancies. *J Clin Pathol* [internet]. 2018;jclinpath-2018-205362. Tilgængelig fra: <http://jcp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jclinpath-2018-205362>
21. Skov BG, Skov T. Paired Comparison of PD-L1 Expression on Cytologic and Histologic Specimens From Malignancies in the Lung Assessed With PD-L1 IHC 28-8pharmDx and PD-L1 IHC 22C3pharmDx. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2017 Aug;25(7):453-459.
22. Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 405–415.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

Versionslog

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

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Risk of bias er vurderet for de studier (Keynote-426 og CheckMate 214), der ligger til grund for vurderingen af klinisk merværdi.

Studie: (NCT02853331) Rini et al. 2019: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	The subjects were randomized randomly assigned in a 1:1 ratio to receive pembrolizumab (200 mg) intravenously once every 3 weeks plus axitinib (5 mg) orally twice daily or sunitinib (50 mg) orally once daily for the first 4 weeks of each 6-week cycle. Randomization was stratified according to IMDC risk score and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world).
Allocation concealment	High	The trial was open-label, which means that the allocation was not concealed, posing a high risk of bias.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Low	Outcomes were either objective by definition (OS, PFS) or based on independent review committee.
Subjective outcome: Quality of life (FKSI-19 questionnaire)	-	No data are reported for quality of life.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Objective outcomes: ORR, OS, PFS	Some concerns	The data were analyzed in collaboration of the pharmaceutical company and the authors. There are some concerns regarding the detection bias due to the study being open-label.
Subjective outcome: Quality of life	Low	No data are reported for quality of life.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes	Low	The risk of bias is judged as low as 99% of the intervention and comparator group received treatment as assigned.
Reporting bias: selective reporting outcome data	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. clinicaltrials.gov.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	There are some concerns of bias due to the selection and detection bias. However, the expert committee do not find that this deviates from oncology studies in general or good clinical practice. The overall risk of bias is perceived as 'Low'.

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

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

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

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

Author(s): Rini wt al. 2019: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. NEJM.

Study: KEYNOTE-426

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

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

Overall survival (follow up: median 32.4 months)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			HR 0.52 (0.37 to 0.74)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

Progressionfree survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none			HR 0.67 (0.53 to 0.85)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	----------------------------------	---	------------------	----------

Adverse events grade 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	266/429 (62.0%)	240/425 (56.5%)	RR 1.10 (0.98 to 1.23)	56 more per 1.000 (from 11 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

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

Objective response rate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	164/294 (55.8%)	88/298 (29.5%)	RR 1.89 (1.54 to 2.31)	263 more per 1.000 (from 159 more to 387 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	-----------

Quality of life

1	randomised trials	not serious	serious ^a	Not serious	Not serious	none			not estimable		⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--	--	---------------	--	------------------	----------

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Author(s): Motzer et al. 2019.

Study: CheckMate-214

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

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

Overall survival (follow up: 32.4 months)

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

Progression free survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life

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

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

Explanations

a. Only one study available for evaluation

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

Klinisk spørgsmål 2 - patienter med mRCC i IMDC god prognosegruppe

Author(s): Rini wt al. 2019: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. NEJM.

Study: KEYNOTE-426

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

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

Overall survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	7/138 (5.1%)	11/96 (11.5%)	HR 0.64 (0.24 to 1.68)	40 fewer per 1.000 (from 86 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	--------------	---------------	----------------------------------	---	------------------	----------

Progressionfree survival

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	43/138 (31.2%)	47/131 (35.9%)	HR 0.81 (0.53 to 1.24)	56 fewer per 1.000 (from 149 fewer to 65 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	----------------------------------	--	------------------	----------

Adverse events grade 3-4

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	266/429 (62.0%)	240/425 (56.5%)	RR 1.10 (0.98 to 1.23)	56 more per 1.000 (from 11 fewer to 130 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

Objective response rate

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	pembrolizumab+axitinib	sunitinib	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	92/138 (66.7%)	47/131 (35.9%)	RR 1.34 (1.09 to 1.66)	122 more per 1.000 (from 32 more to 237 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality of life - not reported

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation