

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	2. juni 2023
Ikrafttrædelsesdato	2. juni 2023
Dokumentnummer	166229
Versionsnummer	2.0

© Medicinrådet, 2023. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 8. juni 2023

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion.....	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål med version 2.0.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode.....	8
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	10
9	Lægemidlets værdi.....	11
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	11
9.1.1	Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2).....	13
9.1.2	Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1).....	16
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	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	25
11	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	27
12	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	27
13	Referencer.....	28
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	29
15	Versionslog.....	30
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	31
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	31
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	33

1 Lægemedelinformationer

Lægemedlets 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. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. 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 sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til 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 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:	<i>Randomised controlled trial</i>
RR:	Relativ risiko
SAR:	<i>Severe adverse reaction</i>
SAE:	<i>Severe adverse event</i>
TKI:	Tyrosinkinasehæmmer
VEGF:	Vaskulær endotelial vækstfaktor
VEGFR:	Vaskulær endotelial vækstfaktorreceptor

4 Formål med version 2.0

Formålet med denne opdatering af vurderingsrapporten er at foretage en revurdering af klinisk spørgsmål 1 og 2 på baggrund af de nye data og vurdere den kliniske værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignet med de relevante komparatorer på ny.

Revurderingen foretages, fordi ansøger har henvendt sig til Medicinrådet på baggrund af nye data med længere opfølgningstid fra det studie, der lå til grund for den oprindelige vurdering (KEYNOTE-426) for patienter i både god og intermediær/dårlig prognosegruppe.

På rådsmødet den 22. januar 2020 besluttede Medicinrådet ikke at anbefale pembrolizumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med metastatisk nyrecellekarcinom (mRCC) i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe ([link til anbefaling](#)).

For patienter i god prognosegruppe vurderede Medicinrådet, at pembrolizumab i kombination med axitinib havde en bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib. Dog var der ikke et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af pembrolizumab i kombination med axitinib og omkostningerne ved behandling sammenlignet med sunitinib.

Baggrunden for ikke at anbefale pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe var, at det tilgængelige datagrundlag i KEYNOTE-426 havde så kort opfølgningstid, at Medicinrådet ikke kunne vurdere effekt og sikkerhed af pembrolizumab i kombination med axitinib over for nivolumab i kombination med ipilimumab. Det fremhæves i anbefalingen fra den 22. januar 2020, at de tilgængelige data for pembrolizumab i kombination med axitinib tyder på, at der er sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab i kombination med ipilimumab, men indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab i kombination med ipilimumab som det bedste behandlingsvalg.

De data foreligger nu.

5 Baggrund

Nyrekræft

Kræft i nyrene udgør 2-3 % af alle kræftformer i Danmark, og antallet af tilfælde har været stigende fra 12,8/100.000 indbyggere i 2010/11 til 16,0/100.000 indbyggere i 2018/19 [1]. I Danmark blev 979 nye tilfælde diagnosticeret med nyrekræft i 2020, hvoraf nyrecellekarcinom (RCC (*renal cell carcinoma*)) udgør mere end 95 % af tilfældene. Sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1 [1]. Sygdommen er ofte asymptomatisk eller med få symptomer indtil fremskreden sygdom, og for ca. halvdelen opdages sygdommen tilfældigt i forbindelse billeddiagnostik under udredning for anden sygdom [1]. Den stigende incidens kan muligvis også forklares af en øget anvendelse af billeddiagnostik udstyr.

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. Alle histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor immunterapi [2]. Omkring halvdelen af tumorerne opdages ofte tilfældigt på scanning ved udredning af anden sygdom, og ca. 20 % af

patienterne har fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. Ca. 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser (mRCC).

I Danmark risikostratificeres patienter med mRCC i henhold til *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) prognosegruppe [2]. I IMDC-klassifikationen inddeles patienter med mRCC i tre prognosegrupper: god, intermediær eller 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
- Hypercalcæmi (korrigeret kalcium koncentration > øverste normalgrænse)
- Antal neutrofile granulocytter > øverste normalgrænse
- Trombocytal > 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.

Af de ca. 300 patienter, som får diagnosen clearcelle mRCC årligt, vurderes ca. 240 af patienterne at være i den intermediære eller dårlige prognosegruppe, og ca. 60 patienter at være i god prognosegruppe

Med afsæt i dansk klinisk praksis estimerer Medicinrådet, at median progressionsfri overlevelse blandt patienter med mRCC er hhv. ca. 24 måneder for patienter i god prognosegruppe og ca. 12 måneder for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved nuværende standardbehandling. Medianoverlevelsen ved nuværende standardbehandling er mere end 5 år for patienter i god prognosegruppe og ca. 4 år for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Nuværende behandling

Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC er med livsforlængende sigte og sker i henhold til patientens prognosegruppe. Som beskrevet i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) anbefales nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, mens sunitinib anbefales til patienter i god prognosegruppe. I dansk klinisk praksis er tivozanib, pazopanib og sunitinib klinisk ligestillede, og som følge af patentudløb er sunitinib førstevalg pr. 1. september 2022 ([Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. metastatisk nyrekræft version 1.1](#)) [3].

Sunitinib administreres oralt i en dosis på 50 mg én gang dagligt i 2 uger efterfulgt af 1 uges pause. Behandlingen fortsættes indtil sygdomsprogression eller uønsket toksicitet.

Nivolumab (3 mg/kg) gives i kombination med ipilimumab (1 mg/kg) i de første 4 doser hver 3. uge. Behandlingen administreres som intravenøs infusion. Herefter gives nivolumab som enkeltstof med 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter. Behandling med nivolumab fortsættes til progression, uacceptabel toksicitet eller i maks. 2 år [4,5]

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 [6].

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[7].

Pembrolizumab i kombination med axitinib kombinerer hæmning af angiogenese med hurtigt indsættende respons og et længerevarende respons med checkpoint-hæmmer. Pembrolizumab administreres i KEYNOTE-426 som intravenøs infusion over 30 minutter (2 mg/kg eller maks. 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 progression eller uønsket toksicitet, dog maks. 24 måneder for pembrolizumab. [6,7]. Pembrolizumab gives i dansk klinisk praksis hver 6. uge i en dosis på 400 mg i stedet for hver 3. uge.

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.

6 Metode

Opdateringen af vurderingsrapporten er baseret på en ansøgning, Medicinrådet modtog den 20. juli 2022, indeholdende nye kliniske data med længere opfølgningstid for KEYNOTE-426 og CheckMate 214.

Datagrundlaget og analysemetoden i den nye ansøgning er tilsvarende den tidligere ansøgning, der lå til grund for version 1.0 af vurderingsrapporten. Version 2.0 indeholder dermed ligeledes en indirekte sammenligning af pembrolizumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab (klinisk spørgsmål 1). Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning ved hjælp af Buchers metode, hvorefter de absolutte forskelle er beregnet ud fra hazard ratioerne, som beskrevet i [Medicinrådets håndbog for proces og metode](#). Ligeledes indeholder version 2.0 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.

Den kvalitative gennemgang af bivirkninger er ikke opdateret i forbindelsen med revurderingen.

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.

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning den 2. september 2019 i forbindelse med den oprindelige vurdering. Til revurderingen har ansøger udført en opdateret litteratursøgning i juli 2022 efter den søgestreng, der blev beskrevet i den oprindelige [protokol for pembrolizumab i kombination med axitinib](#). Litteratursøgningen var begrænset til perioden fra 2019-2021, da perioden før 2019 er dækket af litteratursøgningen i version 1.0. I Tabel 1 beskrives de publikationer, som anvendes til revurderingen af effektmålene.

Med disse data er den mediane opfølgningstid i KEYNOTE-426 nu ca. 43 måneder, hvor den var ca. 12,8 måneder i vurderingsrapporten, version 1.0. Den mediane opfølgningstid for CheckMate 214 er nu 67,7 måneder, hvor den var 32,4 måneder i version 1.0.

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

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

Reference	Opfølgningstid	Studienavn (NCT-nummer)	Data anvendt i revurderingen
Rini RB, et al. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From 42-Month Follow-Up of KEYNOTE-426 (abstract) [8]	Median opfølgningstid: 42,8 måneder	Keynote.426 (NCT02853331)	Median OS & PFS Relativ effekt for OS & PFS ORR, CR. Bivirkninger
Powles T, et al., Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial, [9]	Median opfølgningstid: 30 måneder	Keynote.426 (NCT02853331)	12 og 24 måneders OS-rate
Clinical study report, KEYNOTE-426, 4-8-2021[10]	Ukendt	Keynote.426 (NCT02853331)	Livskvalitet Konfidensintervaller for median OS og PFS
Rini BI et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma (2019) [11]	Median opfølgningstid: 12,8 måneder	Keynote.426 (NCT02853331)	Kvalitativ gennemgang af bivirkninger
Motzer RJ et al. Conditional survival and 5- year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma (Poster) [12]	Median opfølgningstid: 67,7 måneder	CheckMate 214 (NCT02231749)	Median OS & PFS Relativ effekt for OS & PFS ORR, CR. Bivirkninger

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 (pembrolizumab og axitinib) og CheckMate 214 (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:

- Med den længere opfølgning, som ligger til grund for revurderingen, ligger der nu data for median OS og 24-månedersrate, som kan indgå i vurderingen.
- KEYNOTE-426-studiet er ikke designet til at skulle vise en forskel mellem subgrupper af patienter med mRCC, data skal derfor tolkes med forsigtighed
- 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. 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:

- Med den længere opfølgning, som ligger til grund for revurderingen, ligger der nu data for 24-månedersrate, som kan indgå i vurderingen. Median OS er fortsat ikke nået for patienter i god 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 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**. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. 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

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	██████████	Kan ikke kategoriseres	██████████	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS 12 mdr. rate (MKRF: 10 %-point)		6,7 %-point (-2,9; 15,3)	Ingen dokumenteret merværdi			
	OS 24 mdr. rate (MKRF: 10 %-point)		██████████	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		1,13 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,92 (0,70; 1,20)	Kan ikke kategoriseres	
	PFS-rate (MKRF: 10 %-point)		12 mdr.: 7,2 %-point (-3,8; 16,2)	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	Ikke oplyst	Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	20,5 %-point (13,1; 26,8)	Negativ værdi	RR: 1,44 (1,20; 1,70)	Negativ værdi	Negativ værdi
Objektiv responsrate	Andel patienter der opnår ORR (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	1,68 %-point ██████████	Kan ikke kategoriseres	RR: 1,03 (0,79; 1,35)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres					
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav					

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)[11] 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. Seneste data-cut var i januar 2021, hvor median opfølgningstid var 42,8 måneder [8].

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 [13]. 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)).

Ved 1. interimanalyse var opfølgningstiden for OS ca. 25 måneder, og ved 2. interimanalyse var opfølgningstiden for OS ca. 32 måneder. Til grund for revurderingen ligger data cut-off med minimum 5 års opfølgningstid. Den mediane opfølgningstid var 67,7 måneder [12].

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.

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 [13]

		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) og fagudvalget vurderer overordnet set, at patienterne i de to studier er repræsentative

for den danske patientpopulation. Det noteres, at KEYNOTE-426 ikke er designet til at opdele populationen i prognosegrupper. I KEYNOTE-426 var der færre patienter i dårlig prognosegruppe sammenlignet med CheckMate 214-studiet (19 % vs. 21,4 %) ud af den samlede intermediære/dårlige prognosegruppe. Fagudvalget vurderer ikke, at forskellen er betydende.

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

- Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. CheckMate 214 er designet til at undersøge effekt i patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Derfor rapporteres data samlet for disse patienter.
- Opfølgningstiden for de indsendte data fra KEYNOTE-426 er på ca. 43 måneder. I de senest publicerede data fra CheckMate 214 er median opfølgningstid 67,7 måneder.

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

Fagudvalget vurderer, 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 baselinekaraktistika, 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, og data for nivolumab i kombination med ipilimumab stammer fra CheckMate 214 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:

Data viser, at median OS var [redacted] for pembrolizumab i kombination med axitinib og [redacted] måneder for sunitinib i KEYNOTE-426-studiet, hvilket giver en absolut forskel på 13,2 måneder. Median OS var 47,0 (35,4; 57,4) måneder for nivolumab/ipilimumab og 26,6 (22,6; 33,5) måneder for sunitinib i CheckMate 214-studiet, hvilket giver en forskel på 20,4 måneder. Resultaterne af den indirekte sammenligning vedr. median overlevelse mellem pembrolizumab i kombination med axitinib over for nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på [redacted] måned. Den absolutte effektforskel overstiger ikke MKRF (sat til 3 måneder). Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan dog **ikke kategoriseres**, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimerne.

OS-raten ved 12 måneder var 86,7 % for pembrolizumab/axitinib og 72,0 % for sunitinib i KEYNOTE-426-studiet. OS-raten ved 12 måneder var 80 % for nivolumab/ipilimumab og 72 % for sunitinib i CheckMate 214-studiet.

OS-raten ved 24 måneder var 69 % for pembrolizumab/axitinib og 56 % for sunitinib i KEYNOTE-426-studiet. OS-raten ved 24 måneder var 66 % for nivolumab/ipilimumab og 54 % for sunitinib i CheckMate 214-studiet.

Resultaterne af den indirekte sammenligning mellem pembrolizumab/axitinib over for nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på 6,7 %-point (-2,9; 15,3) for 12-månedersraten og 1,0 %-point (-11,5; 11,6) for 24-månedersraten. Den absolutte effektforskel overstiger ikke MKRF for overlevelseshraten ved 12 og 24 måneder, som var sat til 10 %-point. Da den nedre del af konfidensintervallet ikke er større end den justerede MKRF, har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi** for 12-månedersraten. For 24-månedersraten er den nedre del af konfidensintervallet mindre end den justerede MKRF og kan derfor **ikke kategoriseres**.

Den relative effektforskel 'hazard ratio (HR)' er [redacted] **for OS**. På grund af konfidensintervallets bredde kan værdien af den relative effektforskel for overlevelse **ikke kategoriseres**.

Median PFS og PFS-rate:

Data viser, at median PFS var 13,8 [redacted] måneder for pembrolizumab/axitinib og 8,2 ([redacted]) måneder for sunitinib i KEYNOTE-426-studiet, hvilket giver en absolut forskel på 5,6 måneder. Median PFS var 11,6 (8,4; 16,5) måneder for nivolumab/ipilimumab og 8,3 (7,0; 10,4) måneder for sunitinib i CheckMate 214-studiet, hvilket giver en forskel på 3,3 måneder.

Resultaterne for den indirekte sammenligning mellem pembrolizumab/axitinib over for nivolumab/ipilimumab viser en absolut effektforskel på 1,13 måneder, hvilket ikke overstiger MKRF på 3 måneder. Den foreløbige værdi for den absolutte effekt kan dog **ikke kategoriseres**, da der ikke kan udregnes konfidensintervaller for estimerne.

PFS-raten ved 12 måneder var 55,9 % for pembrolizumab/axitinib og 40,9 % for sunitinib i KEYNOTE-426-studiet, mens den var 50 % for nivolumab/ipilimumab og 42 % for sunitinib i CheckMate 214-studiet.

Resultatet af den indirekte sammenligning viser en absolut effektforskel på 7,2 %-point (-3,8; 16,2), hvilket ikke overstiger MKRF, som var 10 %-point. Pga. af det brede konfidensinterval kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib **ikke kategoriseres**, omend data indikerer, at der ikke er forskel mellem de to behandlinger, hvad angår PFS-rater.

Den relative effektforskel for PFS er beregnet ud fra en indirekte sammenligning af de tilgængelige hazard ratios for PFS (HR: 0,92 (0,7; 1,2)). På grund af konfidensintervallets bredde kan værdien af den relative effektforskel for PFS **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder.

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). Fagudvalget vurderer, at for OS og PFS er der sammenlignelig effekt mellem pembrolizumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

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 66,9 % af patienterne i pembrolizumab/axitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. I CheckMate 214 blev der rapporteret 48 % grad 3-4 bivirkninger i nivolumab/ipilimumabarmen.

I den indirekte sammenlignende analyse (Buchers metode) beregnes den absolutte forskel for grad 3-4 bivirkninger til 20,5 %-point (13,1; 26,8), hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet overstiger den justerede MKRF vil værdien af pembrolizumab/axitinib, baseret på de absolutte effektforskelle, foreløbigt resultere i en **negativ værdi**.

På baggrund af **den relative effektforskel** (RR: 1,44 (1,2; 1,7)) **for grad 3-4 bivirkninger** har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt en **negativ værdi**, da konfidensintervallets nedre grænse er større end 1,00.

Virksomheden har i revurderingen tilføjet en indirekte sammenlignende analyse, som viser, at forekomsten af behandlingsophør grundet grad 3-4 bivirkninger er lavere for pembrolizumab i komb. med axitinib (7,2 %) sammenlignet med nivolumab i komb. med ipilimumab (23 %) (absolut forskel [redacted]). Desuden viser en indirekte sammenlignende analyse et lavere forbrug af højdosis steroid for pembrolizumab i komb. axitinib (13,9%) sammenlignet med nivolumab i komb. med ipilimumab (30 %) ved behandling af immunrelaterede bivirkninger (absolut forskel [redacted]).

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen i forbindelse med version 1.0 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. Da der blev ikke rapporteret nye typer af bivirkninger er den kvalitative gennemgang ikke ændret i version 2.

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 erythrodysaesthesia 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 leverenzym overvejes.

Immunrelaterede bivirkninger ved behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib, inklusive alvorlige og dødelige tilfælde, omfatter colitis, hepatitis, nefritis, endokrinopater 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 tyrosinkinasehæmmer (axitinib) medfører daglige og kroniske bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at behandling med nivolumab/ipilimumab medfører en øget frekvens af immunrelaterede bivirkninger. 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 evidens kvalitet).

Objektiv responsrate (vigtig)

I KEYNOTE-426 er ORR for pembrolizumab/axitinib 56,5 % (██████████) i intermediær/dårlig prognosegruppe. I CheckMate 214 er ORR for nivolumab/ipilimumab 42,1 % (37,4; 47,0) i intermediær/dårlig prognosegruppe. I KEYNOTE-426 havde 9,2 % af alle patienter behandlet med pembrolizumab/axitinib komplet respons sammenlignet med 11,3 % i CheckMate 214.

Den absolutte forskel for ORR er beregnet med Buchers metode til 1,68 %-point ██████████ hvilket ikke overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for

konfidensintervallet overstiger den justerede MKRF, resulterer det i, at pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kan kategoriseres**.

Den relative effektforskel (RR: 1,03 (0,79; 1,35)) for ORR kan **ikke kategoriseres** efter Medicinrådets metoder på grund af konfidensintervallets bredde.

Samlet vurdering

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at pembrolizumab i kombination med axitinib **ikke kan kategoriseres** 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 evidenskvalitet). Den absolutte og relative forskel indikerer ikke, at der er forskel i ORR for pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab.

Fagudvalget bemærker en stor forandring i den absolutte forskel i revurderingen af ORR (8,5 %-point i version 1.0 og 1,68 % i version 2.0). Den primære årsag til forandringen forklarer ansøger med, at ORR for sunitinib stiger fra 29,5 % til 34,9 % i KEYNOTE-426 mellem første ansøgning og revurderingen.

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 evidenskvalitet**). 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 evidenskvalitet 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 sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til 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.

Table 5: Kategorier og resultater

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi pr. effekt mål
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Samlet OS	Median OS (MKRF: 3 måneder)	Kritisk	NR	Kan ikke kategoriseres	HR: 1,17 (0,76; 1,80)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
	OS 12 mdr. (MKRF: 10 %-point)		1,0 %-point (-4,3; 6,0 %)	Ingen dokumenteret merværdi			
	OS rate 24 mdr. (MKRF: 10 %-point)		-2,4 %-point (-11,1; 5,5 %)	Kan ikke kategoriseres			
	Median PFS (MKRF: 3 måneder)		2,9 mdr.	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,76 (0,56; 1,03)	Ingen dokumenteret merværdi	
	PFS rate 12 mdr. (MKRF: 10 %-point)		5 %-point (-6,9; 15,0)	Kan ikke kategoriseres			
	PFS rate 24 mdr. (MKRF: 10 %-point)			Ingen dokumenteret merværdi			
Livskvalitet	Ændring i livskvalitetsscore (MKRF: 5 point)	Kritisk	-1,72 (-4,34; 0,90)**	Ingen dokumenteret merværdi	NA**	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)	Andel af patienter (%) (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-4,7 %-point (-11,1; 1,7)	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 1,08 (0,97; 1,19)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Objektiv responsrate	Andel patienter der opnår ORR (%) (MKRF: 10 % point)	Vigtig	18,4 %-point (7,0; 27,7)	Merværdi af ukendt størrelse	RR: 1,37 (1,11; 1,67)	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
Samlet kategori for lægemidlets værdi		<i>Kan ikke kategoriseres</i>					
Kvalitet af den samlede evidens		Moderat					

**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 effekt mål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor. Vurderingen af alle effekt mål 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.

prædefinerede MKRF på 5 point. Da den nedre del af konfidensintervallet ikke er større end den justerede MKRF, har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ingen dokumenteret merværdi**.

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

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 66,9 % af patienterne i pembrolizumab/axitinibarmen og 62,1 % i sunitinibarmen mindst én behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4. Forskellen på -4,7 %-point (-11,1; 1,7) overstiger ikke den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den øvre grænse i konfidensintervallet er mindre end den justerede MKRF, har pembrolizumab i kombination med axitinib ingen dokumenteret merværdi.

På grund af usikkerhed omkring **den relative effektforskel (RR: 1,08 (0,97; 1,19)) for grad 3-4 bivirkninger** kan værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt **ikke kategoriseres**.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Fagudvalget ønskede i protokollen i forbindelse med version 1.0 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 er ikke ændret i version 2.0. 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 nyrsvigt, 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 endokrinopater, 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 prognosegruppe 68,8 % [redacted] for pembrolizumab og axitinibarmen og 50,4 % [redacted] i sunitinibarmen.

Den absolutte forskel er 18,4 %-point (7,0; 27,7), hvilket overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point. Da den nedre grænse for konfidensintervallet er større end den justerede MKRF, har pembrolizumab i kombination med axitinib foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse**.

Den relative effektforskel (RR: 1,37 (1,11; 1,67)) 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 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. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- At absolutte og relative resultater for både OS og PFS viser, at effekten er sammenlignelig mellem pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab.
- Fagudvalget kan ikke vurdere, om der er forskelle i effekten på det kritiske effektmål livskvalitet i de to studier, da der ikke foreligger sammenlignelige data fra KEYNOTE-426 og Checkmate 214.
- 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.
- Ved den oprindelige vurdering blev der lagt væk på, at andelen af patienter med clearcelle histologi, der opnår komplet respons, var mindre for patienter, der er behandlet med pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (5,8 % vs. 9,4 %). Data til grund for revurderingen viser en sammenlignelig komplet responsrate (9,2 % vs. 11,3 %), hvilket understøtter, at behandlingerne 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 sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

- At absolutte og relative resultater for både OS og PFS viser, at effekten er sammenlignelig mellem pembrolizumab/axitinib og sunitinib. Dog er median OS endnu ikke nået for nogle af grupperne.
- For det kritiske effektmål livskvalitet påvises en absolut forskel på -1,72 point i sammenligningen af pembrolizumab/axitinib og sunitinib. Resultatet er ikke statistisk signifikant og understøtter, at kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib ikke har dårligere effekt end sunitinib.
- For det vigtige effektmål ORR er den absolutte forskel mellem pembrolizumab i kombination med axitinib og sunitinib 18,4 %-point og overstiger den prædefinerede MKRF på 10 %-point.
- 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.

11 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. Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab. 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 sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til sunitinib. Evidensens kvalitet vurderes at være moderat.

12 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Medicinrådet har udarbejdet en lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft, som har været gældende siden den 1. januar 2020: [Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft.](#)

Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil med henholdsvis sunitinib for patienter i god prognosegruppe og nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Denne ligestilling kan få betydning for behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandationen, som skal opdateres.

13 Referencer

1. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2020 - Dansk Renal Cancer Database.
2. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
3. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft. København; 2020.
4. EMA - European Medicines Agency. Yervoy Bilag 1 produktresumé. 2022 [citeret 18. november 2022];1–39. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yervoy>
5. EMA - European Medicines Agency. Opdivo Bilag 1 produktresumé. 2022 [citeret 18. november 2022];1–39. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivovicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
6. EMA - European Medicines Agency. Keytruda - EPAR. [citeret 24. januar 2022]; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_da.pdf
7. EMA. Inlyta Bilag 1 produktresumé. 2021.
8. Rini R, Plimack E, Stus V, Waddell T. Pembrolizumab Plus Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Results From 42-Month Follow-Up of KEYNOTE-426. Abstract from ASCO 2021. 2021;
9. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1563–73.
10. MSD. Clinical study report, KEYNOTE-426, 4-8-2021 (data on file).
11. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(12):1116–27.
12. Motzer RJ et al. Conditional survival and 5- year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. Poster 661P, European Society of Medical Oncology, Virtual Congress. 2021;
13. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;1–16. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519304139>

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af:
Anne Kirstine Møller Darras Overlæge, PhD	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af:
Ane Iversen Afdelingslæge	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Jakob Henriksen Afdelingslæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Pia Weller Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Søren Petersen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	2. juni 2023	Vurderingsrapporten er opdateret med nye data i forbindelse med en revurdering, som har ført til ændringer for både klinisk spørgsmål 1 og 2.
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

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

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)		

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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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												
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

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)		
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation