

Medicinrådets anbefaling  
vedr. pembrolizumab til  
adjuverende behandling  
af nyrekræft med øget  
risiko for tilbagefald  
efter nefrektomi

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 19. juni 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 19. juni 2024

**Dokumentnummer** 200703

**Versionsnummer** 2.2

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pembrolizumab (Keytruda)

**Indikation** Adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

**Lægemiddelfirma** MSD

**ATC-kode** L01FF02

### Sagsbehandling

**Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger** 10. november 2023

**Ansøgning godkendt (dag 0)** 5. februar 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 8. maj 2024

**Rådets anbefaling** 19. juni 2024

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 18 uger og 0 dage (90 dage arbejdsdage)

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende nyrekræft



## Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi (fjernelse af nyre). Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation for at forlænge overlevelsen.

Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab nedsætter risikoen for sygdomstilbagefald og øger overlevelsen hos en lille andel af patienterne i forhold til nuværende praksis, der består af kontrolbesøg. Behandling med pembrolizumab er dog forbundet med betydelige bivirkninger, som kan være langvarige og behandlingskrævende.

Behandlingen er dyrere end nuværende praksis, men Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er rimelige i forhold til den dokumenterede effekt.



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Lægemiddelvirksomheden har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen fra den 25. oktober 2023, hvor Medicinrådet ikke anbefalede pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner (anbefalingen kan læses [her](#)). I anbefalingen opfordrede Medicinrådet lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage, når der forelå data med længere opfølgningstid, som kunne belyse, hvorvidt den nedsatte risiko for tilbagefald forbedrer patienternes overlevelse.

Der er foretaget en revurdering på baggrund af nye DFS og OS-data fra det underliggende studie Keynote-564. Revurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet er ikke blevet revurderet.

Vurderingen er foretaget som en 14-ugersproces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse. I den første vurdering indgik heller ikke en sundhedsøkonomisk analyse.

## Nyrekræft

Ifølge Dansk Renal Cancer Gruppens årsrapport var der 979 nye tilfælde af nyrekræft (RCC) diagnosticeret i 2020, hvoraf ca. 85 % havde lokaliseret eller lokalavanceret RCC [1]. Over 22 % af RCC-patienter behandlet med kurativt intenderet kirurgi oplever tilbagefald inden for 5 år, og den øgede risiko for tilbagefald er vedvarende men dog aftagende over tid. For patienter med lokaliseret eller lokalavanceret RCC er 1- og 5-års overlevelsen henholdsvis 96,1 % og 78,3 % [2].

For at modtage pembrolizumab som adjuverende behandling skal patienterne have en clearcelle tumor, være i øget risiko for tilbagefald samt vurderes at kunne tåle behandlingen (komorbiditet, performance status osv.). Det vurderes, at der årligt er ca. 137 patienter, som er kandidater til behandlingen.

## Pembrolizumab

Pembrolizumab er godkendt af EMA til adjuverende behandling af voksne med RCC med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Pembrolizumab er immunterapi af typen checkpoint-hæmmere. I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret (2 mg/kg ved 3-ugers dosering eller 4 mg/kg ved 6-ugers dosering) som intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til 1 år efter nefrektomi.

## Nuværende behandling i Danmark

Der gives ingen yderligere behandling til patienter med nyrekræft efter nefrektomi. Patienterne betragtes som sygdomsfrie og overgår til monitorering.



### Effekt og sikkerhed

Revurderingen er baseret på Keynote-564, som er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af adjuverende pembrolizumab til RCC-patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi [3,4]. Patienter med øget risiko for tilbagefald defineres i studiet på baggrund af histologi og lymfeknudestatus (se afsnit 2.3.1).

Komparator i studiet er placebo med intravenøs saltvandsindsprøjtning samt monitorering, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor patienterne overgår til monitorering. Dette muliggør en direkte sammenligning.

Vurderingen bygger på data fra 2 forskellige data-cuts:

- Data fra interim analyse 1 (IA1) (median opfølgningstid 24,1 måneder), som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Der er ikke kommet nye data efter den oprindelige vurdering.
- Data fra IA3 (median opfølgningstid 57,2 måneder), som anvendes til revurdering af OS og DFS.

Effektområdet disease-free survival (DFS) viser, at adjuverende behandling med pembrolizumab kan nedsætte risikoen for tilbagefald. Median DFS var ved IA3 ikke nået i hverken interventions- eller komparatorarm, og efter mediant 57,2 -måneders opfølgning var der 174 hændelser i pembrolizumab-armen (35 %) og 224 hændelser i placebo-armen (45 %). 48-måneders DFS-raten var 64,9 % i pembrolizumab-armen og 56,6 % i placebo-armen, hvilket svarer til en absolut risikoreduktion på 8,3 %-point, og en HR på 0,72 (95 % CI 0,59; 0,87). Den absolutte forskel ved 24 måneder er 11 %-point.

For effektområdet samlet overlevelse (OS) var der ved IA3 55 hændelser i interventionsarmen (11 %) og 86 hændelser i komparatorarmen (17 %). 48-måneders OS-raten var 91,2 % i pembrolizumab-armen og 86,0 % i placebo-armen, hvilket svarer til en absolut risikoreduktion på 5,2 %-point, og en HR på 0,62 (95 % CI 0,44; 0,87) med en p-værdi på 0,0024, som er lavere end den præspecificerede p-værdi angivet i studieprotokollen. Medicinrådet vurderer, at behandling med pembrolizumab sandsynligvis vil medføre forbedret overlevelse, omend størrelsen af overlevelsesgevinsten er usikker. Hvorvidt den efterfølgende behandling i Keynote-564 vil adskille sig fra dansk klinisk praksis er usikkert, hvilket kan have en indflydelse på overførbareheden til danske patienter. Yderligere er vurderingen af OS forbundet med usikkerhed grundet studiets korte opfølgningstid set i lyset af patienternes relative gode prognose.

For effektområdet livskvalitet vurderes det, at livskvaliteten opretholdes for patienter behandlet med pembrolizumab, og at livskvaliteten målt ved EORTC QLQ-C30, FKS-DSR og EQ-5D-5L for patienter behandlet med pembrolizumab er sammenlignelig med patienter, som modtog placebo.

For effektområdet sikkerhed vurderes det, at behandling med pembrolizumab er forbundet med betydeligt flere bivirkninger (grad 3-5 bivirkninger: 18,9 % overfor 1,2 %). Bivirkningerne kan være både langvarige og behandlingskrævende. *Numbers needed to*



*treat* viser, at 9,2 patienter skal behandles for at undgå ét tilbagefald indenfor de første 24 måneder. Det er derfor væsentligt at tage med i betragtningen, at adjuverende pembrolizumab er en tillægsbehandling, og at hovedparten af patienterne alene udsættes for bivirkninger, uden at behandlingen nødvendigvis har nogen klinisk effekt på patienternes overlevelse. Det betyder, at der er risiko for overbehandling af nogle patienter.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>10</b>
1.1	Om vurderingen .....	10
1.2	Nyrekræft .....	10
1.2.1	Patienter, som er kandidater til behandling med adjuverende pembrolizumab .....	11
1.2.2	Patienter i øget risiko for recidiv .....	12
1.3	Pembrolizumab .....	13
1.4	Nuværende behandling .....	13
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>14</b>
2.1	Litteratursøgning .....	14
2.2	Kliniske studier .....	14
2.2.1	Keynote-564 .....	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	16
2.3.1	Population .....	16
2.3.2	Intervention .....	18
2.3.3	Komparator .....	18
2.3.4	Effektmål .....	18
2.4	Sammenligning af effekt .....	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	19
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival (DFS)) .....	20
2.4.4	Samlet overlevelse ( <i>Overall Survival</i> (OS)) .....	22
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet .....	24
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	26
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	29
<b>3.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>30</b>
<b>4.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>32</b>
<b>5.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>33</b>



### Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 31.





# Begreber og forkortelser

<b>DFS:</b>	<i>Disease free survival</i>
<b>ECOG PS:</b>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance score</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>NED:</b>	<i>No evidence of disease</i>
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
<b>RCC:</b>	<i>Renal Cell Carcinoma</i> (nyrekræft)
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>TNM:</b>	<i>Tumor-node-metastasis</i>
<b>TRAE:</b>	<i>Treatment-related-adverse-event</i> (bivirkninger)



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Lægemiddelvirksomheden har anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen fra den 25. oktober 2023, hvor Medicinrådet ikke anbefalede pembrolizumab som adjuverende til behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner (anbefalingen kan læses [her](#)). I anbefalingen opfordrede Medicinrådet lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage, når der forelå data med længere opfølgningstid, som kunne belyse, hvorvidt den nedsatte risiko for tilbagefald forbedrer patienternes overlevelse.

Revurderingen sker på baggrund af nye DFS og OS-data fra det underliggende studie Keynote-564 og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet er ikke blevet revurderet. Revurderingen er foretaget som en 14-ugers proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse. I den første vurdering indgik heller ikke en sundhedsøkonomisk analyse.

MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa i januar 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Nyrekræft

Kræft i nyrerne udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde i Danmark [1], 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]. Den stigende incidens kan til dels forklares af en øget anvendelse af billeddiagnostisk udstyr. På tværs af stadier viste Dansk Renal Cancer Gruppens (DaRenCa) årsrapport fra 2020, at den observerede 1-års overlevelse var 89 %, og den observerede 5-års overlevelse var 63 % [1]. For patienter med lokaliseret eller lokalavanceret nyrecellekarcinom (RCC (*renal cell carcinoma*)) var 1- og 5-års overlevelsen henholdsvis 96,1 % og 78,3 % [2].

I Danmark blev 979 nye tilfælde af nyrekræft diagnosticeret i 2020, hvoraf nyrecellekarcinomer udgør mere end 95 % af tilfældene [1]. RCC debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer yngre end 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1. Ca. 15 % af patienterne har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, mens resten af patienterne har lokaliseret eller lokalavanceret RCC og er som udgangspunkt kandidater til nefrektomi. Ifølge DaRenCa's årsrapport fra 2022 gennemgik 815 patienter kirurgisk behandling [1].



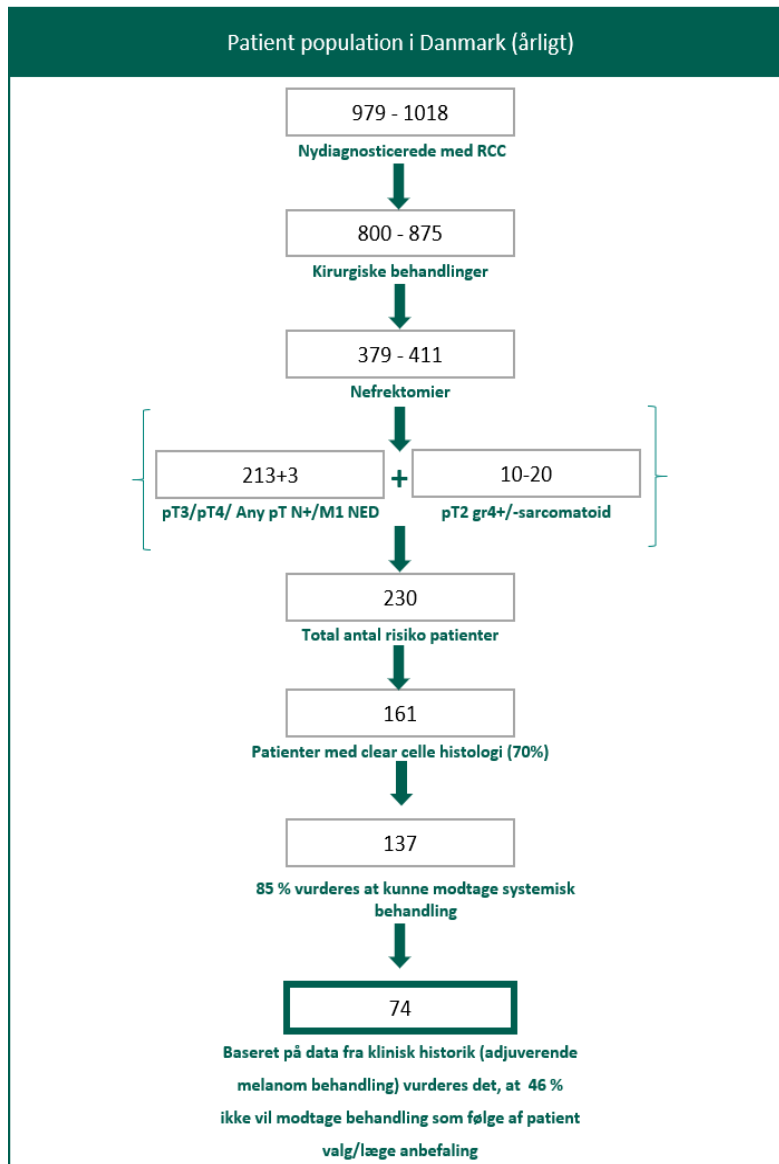
### **1.2.1 Patienter, som er kandidater til behandling med adjuverende pembrolizumab**

Ansøger estimerer, at ca. 137 patienter årligt vil være kandidater til behandlingen. Heraf vurderer ansøger, at 46 % af kandidaterne ikke vil modtage behandling.

Grundlaget for dette estimat er:

- at patienterne skal have gennemgået kirurgisk fjernelse af nyretumoren (radikal nefrektomi eller partiel nefrektomi).
- at patienterne skal vurderes at være i øget risiko for tilbagefald (se afsnit 2.2.1).
- at patienterne har clearcelle histologi.
- at patienterne skal kunne tilbydes systemisk behandling, hvorfor patienter med komorbiditeter, performance status ( $\geq 2$ ), patientønske eller kontraindikerende årsager ekskluderes.

Figur 1 præsenterer ansøgers estimering af antal patienter, som er kandidater til behandlingen. Medicinrådet vurderer, at dette er et retvisende estimat.



Figur 1. Ansøgers estimering af antal patienter som er kandidater til behandling

### 1.2.2 Patienter i øget risiko for recidiv

Behandling med adjuverende pembrolizumab er målrettet patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.

I dansk klinisk praksis vurderes patientens risiko for tilbagefald ud fra Leibovich-scoren samt en række andre kliniske faktorer[5]. Leibovich-scoren inkluderer tumorstørrelse, patologisk t-stadie, regional lymfeknude status, histologisk gradering og nekrose [6]. Leibovich-score opdeles i lav, mellem og høj risiko for recidiv. I dansk klinisk praksis bruges inddelingen til at planlægge forløbet for monitorering.



Der findes ingen danske opgørelser over, hvad recidivraten er i gruppen af patienter med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. Et dansk enkelt-center studie viste, at 5-års recidivraten for 367 RCC-patienter (alle histologytyper inkluderet dvs. clearcelle og andre) nefrektomeret med kurativt sigte i perioden 2005-2013 var 22 %. Efter opdeling på Leibovich-score viste resultaterne, at recidivraten var 12,0 %, 26,6 % og 52,9 % for hhv. lav, mellem og høj Leibovich-score [2]. Et nyere dansk studie skal undersøge risikoen for tilbagefald i en population diagnosticeret 2010-2017. Artiklen er endnu ikke publiceret, men resultater fra en poster viser, at risikoen for tilbagefald indenfor 5 år er 31,8 % for patienter i intermediær/høj risiko gruppe, 61,7 % i høj risikogruppe og 56,6 % i M1 NED (se afsnit 2.2.1 for beskrivelse af risikogrupper).

På baggrund af den sparsomme litteratur, vurderer ansøger, at selvom hovedparten af tilbagefald forekommer inden for de første 3-5 år, er der også efter 10 år en forøget risiko for tilbagefald. Medicinrådet er enige i vurderingen af, at den øgede risiko for tilbagefald er vedvarende men dog aftagende over tid.

### 1.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører gruppen af immunterapier, som også kaldes "check-point hæmmere".

Pembrolizumab er godkendt af det Europæiske lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) til behandling af en lang række kræftsygdomme inklusiv som kombinationsbehandling med lenvatinib og axitinib i metastatisk nyrekræft.

EMA godkendte i januar 2022 markedsføringstilladelse til en indikationsudvidelse for pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner [7].

Hos EMA er den anbefalede dosis hos voksne 200 mg givet hver 3. uge eller 400 mg. hver 6. uge ved intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til 1 år efter nefrektomi. Ved uønskede bivirkninger kan behandlingen stoppes eller pauseres. Behandlingen kan genoptages efter pausering grundet bivirkninger, hvis disse igen er i bero [7].

Formålet med adjuverende behandling er at nedsætte risikoen for, at patienterne får tilbagefald af nyrekræft.

### 1.4 Nuværende behandling

Patienter med lokaliseret eller lokalavanceret clearcelle nyrekræft tilbydes kirurgi med kurativt sigte som henholdsvis partiel eller radikal nefrektomi samt evt. radikal metastasektomi. Efter kirurgi er patienterne sygdomsfri og overgår til monitorering.

Adjuverende behandling til denne patientgruppe er ikke en del af nuværende dansk klinisk praksis.



Ved lokalrecidiv eller solitære/resektable oligometastaser genbehandles patienten med kirurgi, stereotaktisk strålebehandling eller observation. Ved ikke-resektable eller multiple metastaser vil patienten blive tilbudt systemisk behandling afhængigt af prognosegruppe [8]. Nuværende standardbehandling til patienter i god prognosegruppe er sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ([Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation for metastatisk nyrekræft](#)).

## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Denne vurdering er baseret på et direkte sammenlignende studie af pembrolizumab og placebo, da studiets komparatorarm er tilsvarende dansk klinisk praksis. Dermed har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning.

### 2.2 Kliniske studier

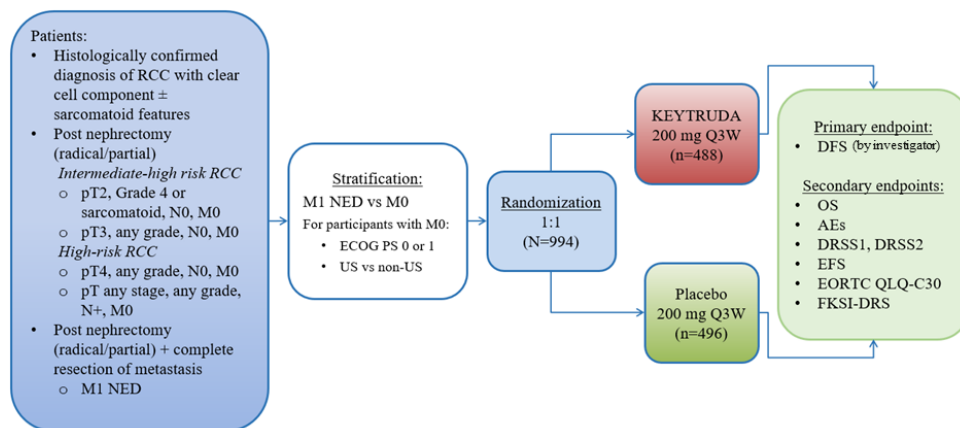
Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

**Tabel 1. Studie anvendt i vurderingen**

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effektmål
Keynote-564 [NCT03142334] [3,4]	Patienter med RCC i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi	Adjuverende behandling med pembrolizumab. Behandlingen gives i op til et år.	Placebo med saltvandsindsprøjtning	DFS OS Sikkerhed Livskvalitet

#### 2.2.1 Keynote-564

Keynote-564 er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af adjuverende pembrolizumab til RCC-patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. Figur 2 giver en oversigt over studiedesign [3].



(Der er fejl i ansøgers figur, hvor der er randomiseret 498 til KEYTRUDA)

**Figur 2. Oversigt over studiedesign i Keynote-564**

Intermediate-High Risk		High Risk		M1 NED
pT2	pT3	pT4	Any pT	NED after resection of oligometastatic sites ≤1 year from nephrectomy
Grade 4 or sarcomatoid	Any grade	Any grade	Any grade	
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	

**Figur 3. Risikogrupper, der indgik i Keynote-564**

Keynote-564 inkluderede RCC-patienter med clearcelle histologi, der har fået foretaget nefrektomi, og som er i øget risiko for recidiv. Øget risiko for tilbagefald defineres i Keynote-564 ud fra patientens stadie og tumor grad (Figur 3). Patienterne risikostratificeres til at være i intermediær/høj, høj eller M1 NED. Patienter, som vurderes at være i lav risiko for tilbagefald eller har fjernrecidiv (med undtagelse af M1 NED), er ikke inkluderet i studiet (Figur 3).

Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk medicinsk- eller strålebehandling for deres nyrekraft, ikke have hjerne- eller knoglemetastaser, være tumorfri, have ECOG-performancestatus 0-1 og have normal organfunktion.

Studiets randomisering var stratificeret ud fra M0 vs. M1 NED, ECOG-performancestatus og region.

Patienter blev randomiseret 1:1 med hhv. 488 patienter i pembrolizumab-armen og 496 patienter i placebo-armen. Langt størstedelen af studiepopulationen var i intermediær/højrisikogruppen (855/994), mens hhv. 76 og 58 patienter var inkluderet i højrisiko samt M1 NED-risikogrupperne. 5 patienter med pT2 grad < 3 indgik også i studiet.



Patienterne blev scannet for evt. tilbagefald hver 12. uge fra randomisering, og behandling fortsatte op til 17 cykler (1 år) eller indtil sygdomstilbagefald eller opfyldelse af kriterier til at afbryde behandling.

Studiets primære endepunkt var DFS (blindet uafhængigt review (BICR)). Sekundære endepunkter inkluderede blandt andet overlevelse (OS), bivirkninger og livskvalitet (EORTC Quality of life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), EQ-5D-3L og FKSI-DRS).

Interim analyse 1 (IA1) blev foretaget i december 2020 med en median opfølgningstid på 24,1 måneder. Yderligere 6-måneders opfølgning blev efterspurgt af EMA, hvilket resulterede i en median opfølgningstid på 30,1 måneder, som dannede grundlag for den oprindelige vurdering. For DFS og OS bygger revurderingen på data med en median opfølgningstid på 57 måneder (IA3).

## 2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

**Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse**

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
<b>Population</b>	Patienter med RCC i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til patientpopulationen i dansk klinisk praksis.
<b>Intervention</b>	Pembrolizumab 200 mg givet hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge ved intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller 1-års behandling efter kirurgi.	I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret (2 mg/kg ved 3-ugers interval eller 4 mg/kg ved 6-ugers interval)
<b>Komparator</b>	Placebo (monitorering)	Ingen aktiv behandling svarer til dansk klinisk praksis.
<b>Effektmål</b>	DFS, OS, sikkerhed, livskvalitet	De anvendte effektmål vil indgå i Medicinrådets vurdering.

### 2.3.1 Population

Populationen i Keynote-564 inkluderer patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.

I Tabel 3 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i Keynote-564 for ITT-populationen. Blandt de 994 patienter var median alder 60 år (interval: 25 til 84). Ligeledes ses en velafbalanceret fordeling mellem interventions- og komparatorarm for køn, alder, performance status, fjernrecidiv og typen af kirurgi.





**Tabel 3. Baseline karakteristika af patienter i Keynote-564-studiet (ITT-Population)**

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)	Total (n=994)
<b>Køn</b>			
Mand, n (%)	347 (70,0)	359 (72,1)	706 (71,0)
<b>Alder</b>			
Median, år (range)	60,0 (27-81)	60,0 (25-84)	60,0 (25-84)
≥ 65, n (%)	158 (31,9)	172 (34,5)	330 (33,2)
<b>Etnicitet</b>			
Kaukasisk, n (%)	372 (75,0)	377 (75,7)	749 (75,4)
Asiatisk, n (%)	63 (12,7)	75 (15,1)	138 (13,9)
<b>Region</b>			
Nordamerika, n (%)	133 (26,8)	125 (25,1)	258 (26,0)
Europa, n (%)	188 (37,9)	187 (37,6)	375 (37,7)
Øvrige, n (%)	175 (35,3)	186 (37,3)	361 (36,3)
<b>ECOG PS</b>			
0, n (%)	421 (84,9)	426 (85,5)	847 (85,2)
1, n (%)	75 (15,1)	72 (14,5)	147 (14,8)
<b>Nefrektomi</b>			
Partial, n (%)	37 (7,5)	38 (7,6)	75 (7,5)
Radikal, n (%)	559 (92,5)	460 (92,4)	919 (92,5)
<b>Stadie på primær tumor</b>			
T1, n (%)	11 (2,2)	15 (3,0)	26 (2,6)
T2, n (%)	27 (5,4)	33 (6,6)	60 (6,0)
T3, n (%)	444 (89,5)	437 (87,8)	881 (88,6)
T4, n (%)	14 (2,8)	13 (2,6)	27 (2,7)
<b>Metastatisk stadie</b>			
M0, n (%)	467 (94,2)	469 (94,2)	936 (94,2)
M1 NED, n (%)	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
<b>Risikogrupe, n (%)</b>			
M0-Intermediate-High Risk	422 (85,1)	433 (86,9)	855 (86,0)
M0-High Risk	40 (8,1)	36 (7,2)	76 (7,6)
M0-Others	5 (1,0)	0 (0,0)	5 (0,5)
M1-NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
<b>Lymfeknude stadie</b>			
N0, n (%)	465 (93,8)	467 (93,8)	932 (93,8)
N1, n (%)	31 (6,3)	31 (6,2)	62 (6,2)



### **Medicinrådets vurdering af population**

Medicinrådet vurderer, at patienterne i intervention og komparator-arm i ITT-populationen er velafbalancerede, og at studiepopulationen overordnet svarer til danske patienter. Medicinrådet er opmærksomme på, at definitionen af patienter med øget risiko for tilbagefald er forskellig i studiet og dansk klinisk praksis, da Leibovich-scoren ikke indgik i Keynote-564 [6].

Der findes flere metoder til at vurdere RCC-patienters risiko for recidiv, og vigtigst for definitionen er TNM-klassificeringen. Da disse udgør rygraden i både Leibovich-scoren og Keynote-564 vurderer Medicinrådet, at de forskellige metoder ikke har større betydning for risikostratificeringen af patienterne og vurderer, at populationen i Keynote-564 er sammenlignelig med de patienter, som bliver vurderet at være i mellem og høj risiko for tilbagefald ifølge Leibovich-scoren i dansk klinisk praksis.

### **2.3.2 Intervention**

Den anbefalede dosis pembrolizumab hos voksne er 200 mg givet hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge ved intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til 1 år efter nefrektomi eller nefrektomi med radikal resektion af metastaser.

### **Medicinrådets vurdering af intervention**

I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret i en dosis på 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge. Dosis må dog ikke overstige 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge. Pembrolizumab gives i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til et 1 år efter kirurgi.

Pembrolizumab dosisreduceres ikke.

### **2.3.3 Komparator**

Komparator i studiet er placebo-behandling med intravenøs saltvandsindsprøjtning samt monitorering.

### **Medicinrådets vurdering af komparator**

Komparator er i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis, hvor patienterne overgår til monitorering.

### **2.3.4 Effektmål**

Virksomheden har indsendt data for DFS, OS, sikkerhed og livskvalitet.

### **Medicinrådets vurdering af effektmål**

Medicinrådet vurderer, at de inkluderede effektmål er tilstrækkelige for vurderingen.



## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af adjuverende pembrolizumab overfor placebo på baggrund af Keynote-564. Data stammer fra studiets ITT-population.

Vurderingen bygger på data fra 2 forskellige data-cuts:

- Data fra interim analyse 1 (IA1) (median opfølgningstid 24,1 måneder), som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Der er ikke kommet nye data efter den oprindelige vurdering.
- Data fra IA3 (median opfølgningstid 57,2 måneder), som anvendes til revurdering af OS og DFS.

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis, og der foreligger en direkte sammenligning med en komparator, som svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinrådet har valgt at præsentere data med længst mulig opfølgningstid. Til grund for revurderingen er der ikke inkluderet nyere data for sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra Keynote-564.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Pembrolizumab	Placebo	Forskel
DFS			Absolut forskel (48 mdr.):
Median:	ikke nået	ikke nået	8,3 %-point
24 mdr. rate:	78,2 %	67,2 %	Relativ forskel:
48 mdr. rate:	64,9 %	56,6 %	HR=0,72 (95 % CI: 0,59; 0,87)
OS			Absolut forskel:
Median:	ikke nået	ikke nået	5,2 %-point
48 mdr. rate:	91,2 %	86,0 %	Relativ forskel: HR: 0,62 (0,44; 0,87)



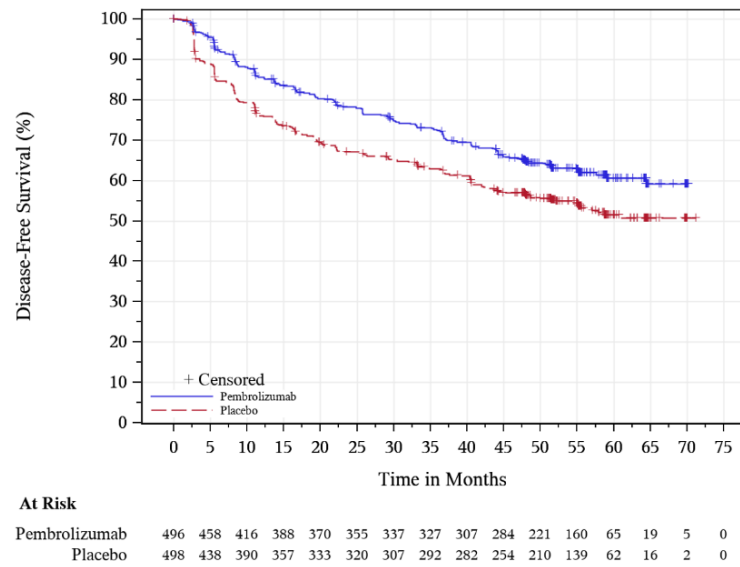
Effekt mål	Pembrolizumab	Placebo	Forskel
<b>Livskvalitet</b>			
EORTC-QLQ-C30 ændring fra baseline (95 % CI)	-4,25 (-6,32; -2,19)	-1,68 (-3,69; 0,32)	-2,57 (-5,22; 0,08)
FKSI-DSR ændring fra baseline (95 % CI)	-1,2 (-1,53; -0,71)	-0,45 (-0,84; 0,05)	-0,67 (-1,23; -0,12)
EQ-5D-5L ændring fra baseline (95 % CI)	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,02 (-0,03; 0,00)	-0,01 (-0,03; 0,01)
<b>Sikkerhed</b>			
Bivirkninger af grad 3-5, n (%)	92 (18,9)	6 (1,2)	17,7 %-point
Behandlingsophør pga. Bivirkninger, n (%)	86 (17,6)	3 (0,6)	Ikke opgjort
Dødsfald pga bivirkninger, n (%)	0 (0)	0 (0)	Ikke opgjort

### 2.4.3 Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival (DFS))

Sygdomsfri overlevelse (DFS) defineres som tiden fra randomisering til første dokumentation af tilbagefald eller dødsfald. DFS blev analyseret i ITT-population efter 57-måneders median opfølgningstid (Tabel 5). Figur 4 viser Kaplan-Meier-kurven for pembrolizumab (blå kurve) og placebo (rød kurve).

35 % af patienterne, som modtog behandling med pembrolizumab, oplevede et tilbagefald i opfølgningstiden, mens dette var tilfældet for 45 % af patienterne i placebo-armen. DFS-raten ved 48-måneder var 64,9 % og 56,6 % i henholdsvis pembrolizumab- og placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på 8,3 %-point. Den absolutte forskel ved 24 måneder er 11 %-point. Data viste en HR på 0,72 (95 % CI 0,59; 0,87) ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo.

*Numbers needed to treat* er baseret på 24-måneders raten for DFS og hazardratioer fra studiet. Beregningen estimerer, at 9,2 patienter skal behandles for at undgå ét tilbagefald inden for de første 24 måneder.



**Figur 4. Kaplan-Meier-estimer af DFS fra Keynote-564 (ITT-population) ved mediant 57-måneders opfølgningstid**

**Tabel 5. DFS-data fra Keynote-564 ved mediant 57-måneders opfølgning (ITT-population)**

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser, n (%)	174 (35 %)	224 (45 %)
Død uden tilbagefald	13	14
Tilbagefald	161	210
Median	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)		<b>0,72 (0,59; 0,87)</b>
DFS-rate, 24 mdr.	78,2 %	67,2 %
DFS-rate, 48 mdr.	64,9 %	56,6 %



Tabel 6 viser en oversigt over lokation af tilbagefald. Den hyppigste hændelse var i begge arme fjernrecidiv.

**Tabel 6. Oversigt over lokation af tilbagefald hos patienter i Keynote-564 ved mediant 57-måneders opfølgning (ITT-population)**

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser, n (%)	174 (35,1)	224 (45,0)
Lokalt/regionalt, n (%)	24 (4,8)	42 (8,4)
Fjernrecidiv, n (%)	148 (29,8)	191 (38,4)

Da patienter først kan få lokalt/regionalt tilbagefald og efterfølgende fjernrecidiv, er summen af de specificerede rækker ikke lig med antal hændelser.

#### Medicinerådets vurdering af DFS

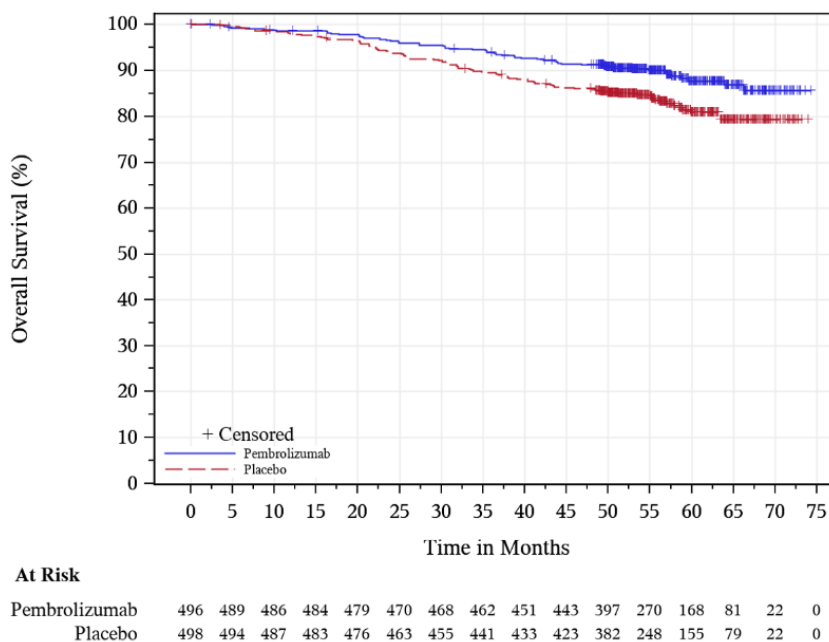
Figur 4 viser, at kurverne adskilles hurtigt og forbliver adskilt i hele opfølgningstiden.

Medicinerådet vurderer, at komparator-armen for DFS ikke er væsentlig forskellig fra, hvad man har set i andre studier og i dansk klinisk praksis [9–12].

Samlet set vurderer Medicinerådet, at pembrolizumab reducerer risikoen for tilbagefald sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis. Det skal understreges, at median DFS ikke er nået og opfølgningstiden er kort set i lyset af patienternes relative gode prognose.

#### 2.4.4 Samlet overlevelse (*Overall Survival (OS)*)

Figur 5 og Tabel 7 viser OS-data i Keynote-564 efter median opfølgningstid på 57 måneder.



**Figur 5. Kaplan-Meier-estimer for OS fra KN564 (ITT-population) ved median 57-måneders opfølgningstid**

**Tabel 7. OS-data fra Keynote-564 ved median 57-måneders opfølgning (ITT-population)**

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser	55 (11 %)	86 (17 %)
Median OS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	<b>0,62 (0,44; 0,87) (p=0,0024)</b>	
OS-rate, 24 mdr.	96,3 %	93,9 %
OS-rate, 48 mdr.	91,2 %	86,0 %

**Medicinerådets vurdering af OS**

Ved IA3 var der 55 hændelser i interventions-armen (11 %) og 86 hændelser i komparator-armen (17 %). 48-måneders OS-raten var 91,2 % i pembrolizumab-armen og 86,0 % i placebo-armen, hvilket svarer til en absolut risikoreduktion på 5,2 %-point, og en HR på 0,62 (95 % CI 0,44; 0,87) med en p-værdi på 0,0024, som er lavere end den præspecificerede p-værdi angivet i studieprotokollen.



Medicinerådet vurderer, at behandling med pembrolizumab sandsynligvis vil medføre forbedret overlevelse, omend størrelsen af overlevelsesgevinsten er usikker. Det har ikke været muligt at kvantificere, hvorvidt den efterfølgende behandling i Kenynote-564 adskiller sig fra dansk klinisk praksis. Eventuelle forskelle i den efterfølgende behandling mellem studiet og dansk klinisk praksis kan have betydning for overførbareheden af overlevelsesgevinsten.

#### 2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Til at måle helbredsrelateret livskvalitet blev spørgeskemaerne FKSI-DSR<sup>1</sup>, EORTC QLQ-C30<sup>2</sup> (global health score) og EQ-5D-5L<sup>3</sup> anvendt. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling), hver 12. uge til og med uge 48, ved uge 52, ved seponering, ved 30-dages opfølgning efter sidste dosis og årligt under opfølgning efter endt behandling, indtil tilbagefald eller ny anticancerbehandling var indledt. Helbredsrelateret livskvalitet blev opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline og bygger på IA1 med en median opfølgningstid på 24,1 måneder.

Besvarelsesraten var generelt høj for måleinstrumenterne ved baseline (ca. 90 %) og ved uge 52 (ca. 60 %). Complianceraten beskriver andel af patienter, der udfyldte mindst et af spørgsmålene på det givne indsamlingstidspunkt ud af antal patienter, som stadig ikke er udgået af studiet (fx pga. bivirkninger eller recidiv) på det givne tidspunkt. Det ses, at complianceraten er sammenlignelig over tid, og at der ikke er forskel på, hvor mange der besvarer spørgeskemaerne blandt tilbageværende patienter trods større frafald i interventionsarmen over tid.

I Tabel 8 vises den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 52 for de tre livskvalitetsmål EORTC-QLQ-C30, FKSI-DRS og EQ-5D-5L. Figur 6 og Figur 7 viser den gennemsnitlige ændring i EORTC-QLQ-C30 og FKSI-DRS over tid grafisk (ansøger har ikke kunne levere denne graf for EQ-5D-5L).

Tabel 8 viser ændringer i livskvalitet for de forskellige måleinstrumenter. For den globale livskvalitetsskala i EORTC-QLQ-C30 var forskellen i den gennemsnitlige ændring efter 52 uger 2,57 point, mens den var 0,67 point for FKSI-DRS og 0,01 point for EQ-5D-5L, alle til fordel for placebo.

---

<sup>1</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms

<sup>2</sup> European Organisation for Research and Treatment of Cancer

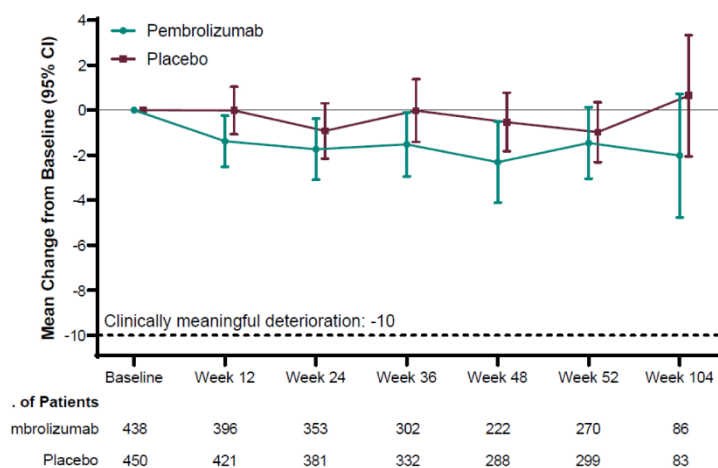
<sup>3</sup> European Quality of Life – 5 Dimensions



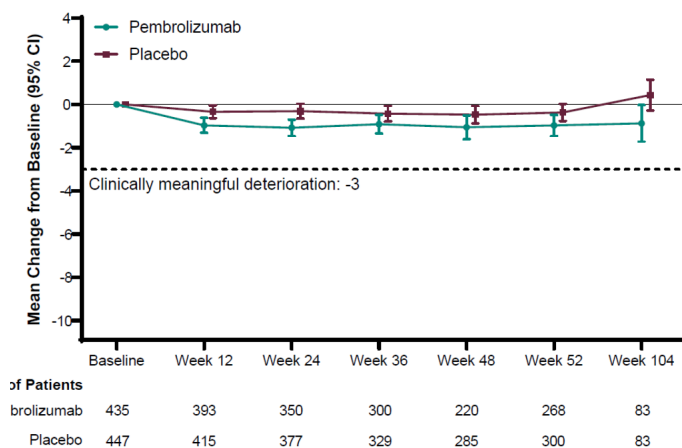


**Tabel 8. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 52**

	Pembrolizumab	Placebo
EORTC-QLQ-C30	Baseline n=438 Uge 52 n=301	Baseline n=450 Uge 52 n=325
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-4,25 (-6,32; -2,19)	-1,68 (-3,69; 0,32)
Forskel	<b>-2,57 (-5,22; 0,08)</b>	
<b>FKSI-DRS</b>	Baseline n=435 Uge 52 n=300	Baseline n=447 Uge 52 n=328
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-1,12 (-1,53; -0,71)	-0,45 (-0,84; -0,05)
Forskel	<b>-0,67 (-1,23; -0,12)</b>	
<b>EQ-3D-5L</b>	Baseline n=446 Uge 52 n=301	Baseline n=460 Uge 52 n=327
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,02 (-0,03; -0,00)
Forskel	<b>-0,01 (-0,03; 0,01)</b>	



**Figur 6. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 104 for EORTC-30 (global Health Status)**



Figur 7. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 104 for FKSI-DRS

### Medicinerådets vurdering af EORTC-QLQ-C30, FKSI-DRS og EQ-5D-5L

Data fra EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS og EQ-5D-5L viser, at livskvaliteten ved baseline tilnærmelsesvis opretholdes for patienter behandlet med pembrolizumab. Derudover vurderer Medicinerådet, at livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS og EQ-5D-5L er sammenlignelig for patienter, som modtager pembrolizumab, og patienter, som modtager placebo.

## 2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er rapporteret for patienter, som har modtaget minimum én dosis af pembrolizumab (*as-treated* populationen; pembrolizumab n=488 og placebo n= 496).

Sikkerhedsdata er opgjort ved data-cut IA1 efter median opfølgningstid på 24,1 måneder. Den mediane behandlingstid var i begge grupper 11,1 måneder. I Tabel 9 beskrives en oversigt af bivirkninger i Keynote-564 ved AI1.

Tabel 9. Sikkerhedsdata i Keynote-564 ved mediant 24,1-måneders opfølgning

	Pembrolizumab (N=488)	Placebo (N=496)	Forskel
Uønskede hændelser			
Alle uønskede hændelser (af enhver årsag, AE) (≥1), n (%)	470 (96,3)	452 (91,1)	
Grad 3-5, n (%)	158 (32,4)	88 (17,7)	Absolut forskel: 14,7 RR: <span style="background-color: black; color: black;">██████</span>
Førte til dødsfald, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)	
Behandlingsophør grundet uønsket hændelse, n (%)	101 (20,7)	10 (2,0)	



	Pembrolizumab (N=488)	Placebo (N=496)	Forskel
Bivirkninger (TRAE)			
Alle, n (%)	386 (79,1)	265 (53,4)	
Grad 3-5, n (%)	92 (18,9)	6 (1,2)	
Alvorlige, n (%)	59 (12,1)	1 (0,2)	
Førte til dødsfald, n (%)	0	0	
Førte til behandlingsophør, n (%)	86 (17,6)	3 (0,6)	

Af patienter behandlet med pembrolizumab oplevede 96,3 % en uønsket hændelse (af enhver årsag) sammenlignet med 91,1 % af patienterne, der modtog placebo. Antallet af patienter, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser (af enhver årsag), er 32,4 % ved pembrolizumab og 17,7 % ved placebo, dvs. en absolut forskel på 14,7 %-point mellem de to grupper og en relativ risiko for grad 3-5 bivirkninger på

██████████. Blandt patienter behandlet med pembrolizumab var der to dødsfald grundet uønskede hændelser (lungebetændelse og multiorgan dysfunktionssyndrom), og i placebogruppen var der et dødsfald (intrakranielt blødning). Ingen af dødsfaldene blev vurderet behandlingsrelaterede.

Bivirkninger (behandlingsrelaterede uønskede hændelser) blev registreret hos 79,1 % i pembrolizumabgruppen og 53,4 % i placebogruppen, mens behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3-5 sås hos henholdsvis 18,9 % og 1,2 % af patienterne. Andelen af patienter, der stoppede behandlingen pga. en bivirkning, var henholdsvis 17,6 % og 0,6 % i pembrolizumab- og placeboarmen.

Tabel 10 viser de bivirkninger, som optræder i  $\geq 10$  % af patienterne (alle grader). De tre hyppigste behandlingsrelaterede uønskede hændelser i begge grupper er fatigue, kløe (pruritus) og diarré. Bivirkningerne med størst forskel var hypothyroidisme, hyperthyroidisme, kløe (pruritus) og udslæt, som er kendte immunrelaterede bivirkninger for pembrolizumab [7].

Immunrelaterede bivirkninger af grad 3-4, som var præspecificerede af ansøger, viste sig hos henholdsvis 8,6 % og 0,6 % af patienterne behandlet med pembrolizumab eller placebo. Der forekom ingen dødsfald grundet immunrelaterede bivirkninger. Der blev ikke observeret nye typer af immunmedierede bivirkninger ift. tidligere pembrolizumab studier.



**Tabel 10. Bivirkninger i Keynote-564**

	<b>Pembrolizumab (N = 488)</b>	<b>Placebo (N = 496)</b>
<b>Patienter, n (%)</b>	<b>Alle grader</b>	<b>Alle grader</b>
Fatigue	145 (29,7)	120 (24,2)
Diarré	124 (25,4)	111 (22,4)
Pruritus (kløe)	111 (22,7)	65 (13,1)
Artralgi	108 (22,1)	93 (18,8)
Hypothyroidisme	103 (22,1)	18 (3,6)
Udslæt	98 (21,1)	53 (10,7)
Kvalme	80 (16,4)	48 (9,7)
Hoste	76 (15,6)	50 (10,1)
Hovedpine	69 (14,1)	62 (12,5)
Hyperthyroidisme	58 (11,9)	1 (0,2)
Asteni	50 (10,2)	36 (7,3)
Blood creatinine increased	50 (10,2)	42 (8,5)
Smerter i ryg	49 (10,0)	64 (12,9)
Opkast	41 (8,4)	28 (5,6)
Forstoppelse	35 (7,2)	40 (8,1)
Nedsat appetit	35 (7,2)	10 (2,0)
Dyspnø	35 (6,4)	27 (5,4)
Pyrexia	31 (6,4)	23 (4,6)
Anæmi	31 (4,1)	18 (3,6)



### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra Keynote-564 viser, at der er flere grad  $\geq 3$  bivirkninger samt alvorlige bivirkninger ved behandling med pembrolizumab end ved behandling med placebo. Medicinerådet bemærker dog, at forekomsten af bivirkninger i komparator-armen er relativ høj taget i betragtning af, at patienterne ikke modtog aktiv behandling men alene infusion med saltvandsopløsning (fx pruritus og diarré). Data med opfølgningstid på 30,1 måned viste, at 61 % patienter gennemførte pembrolizumab-behandlingen, mens 73,7 % patienter gennemførte placebo-behandlingen. Langt de fleste patienter, som afbrød behandlingen med pembrolizumab, var grundet bivirkninger.

Generelt vurderes bivirkningsprofilen fra Keynote-564 at være sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab ved fjernrecidiv.

Medicinerådet fremhæver en bekymring for, at den adjuverende behandling med pembrolizumab for hovedparten af patienterne giver øget risiko for bivirkninger, heriblandt muligvis svære, længerevarende eller kroniske bivirkninger. Det er væsentligt at tage med i betragtningen, at adjuverende pembrolizumab er en tillægsbehandling, og at hovedparten af patienterne vil modtage unødigt behandling og alene udsættes for bivirkninger. Det betyder, at der er risiko for overbehandling af nogle patienter.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af adjuverende pembrolizumab er forbundet med væsentlig usikkerhed, hvor de primære usikkerheder beskrives nedenfor.

Studiets opfølgningstid på ca. 4,5 år er kort, taget patienternes prognose i betragtning, hvor median DFS og OS ikke er nået i hverken interventions- eller komparatorarm.

I Keynote-564 modtog 48 % af patienterne i placebo-armen immunterapi i senere behandlingslinjer. I dansk klinisk praksis er sunitinib standardbehandling for patienter i god prognosegruppe og patienter, der ikke tilbydes dobbelt immunterapi i intermediær/dårlig prognosegruppe, mens patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe behandles med immunterapi. Det har ikke været muligt at kvantificere, hvorvidt den efterfølgende behandling i Keynote-564 adskiller sig fra dansk klinisk praksis. Eventuelle forskelle i den efterfølgende behandling mellem studiet og dansk klinisk praksis kan have betydning for overførbareheden af overlevelsesgevinsten.



### 3. Referencer

1. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2020 - Dansk Renal Cancer Database. 2021;
2. Azawi NH, Tesfalem H, Mosholt KSS, Høyerup P, Jensen ES, Malchau E, et al. Recurrence rates and survival in a Danish cohort with renal cell carcinoma. *Dan Med J.* 2016;63(4).
3. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133–44.
4. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine* [internet]. 2024;390(15):1359–71. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2312695>
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - kirurgisk behandling. 2023.
6. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer.* 2003;97(7):1663–71.
7. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_da.pdf)
8. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
9. Staehler M, Motzer RJ, George DJ, Pandha HS, Donskov F, Escudier B, et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2098–104.
10. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1249–52.
11. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* 2021;79(3):334–8.



12. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371–8.



## 4. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedr. nyrekræft

Forperson	Indstillet af
Anne Kirstine Hundahl Møller <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Ane Iversen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Jakob Henriksen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund <i>Professor, overlæge</i>	Dansk Renal Cancer Gruppe
Søren Petersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter





## 5. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.2	27. september 2024	ATC-koden på pembrolizumab er rettet til L01FF02
2.1	8. juli 2024	Rettet fejl på side 10 hvor eksklusionskriteriet vedr. performance status stod forkert.
2.0	19. juni 2024	Revurdering på baggrund af nye data. Vurderingen er opdateret med længere opfølgningstid for effektmålene DFS og OS. Yderligere er der ændret i afsnit 2.6. Effektmålene sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet er ikke opdateret i forbindelse med revurderingen.
1.0	25. oktober 2023	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)