

Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler 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 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 lægemiddelrekommandationen

Lægemiddelrekommandationen er Medicinrådets prioriterede liste for brugen af lægemidler, når både de kliniske og økonomiske aspekter er sammenvejet.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan sidestilles.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. oktober 2020
Ikrafttrædelsesdato	1. januar 2021
Dokumentnummer	94880
Versionsnummer	1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 21. oktober 2020

Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

Formål

Denne lægemiddelrekommandation er Medicinrådets anbefaling til regionerne om, hvilke specifikke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at anvende til behandling af patienter inden for terapiområdet metastatisk nyrekræft. Klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger ved behandling i 40 eller 20 uger for henholdsvis første- og andenlinjebehandling. Der gælder særlige forhold vedr. rekommandationerne for hhv. førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe og andenlinjebehandling af patienter med clearcelle mRCC, som har modtaget checkpoint immunterapi i første linje. Jf. behandlingsvejledningen har Medicinrådet for disse populationer afvejet forholdet mellem pris og effekt for både præparaterne angivet under 'anvend' og 'overvej' (se baggrund for behandlingsvejledning side 5 og 6).

1. Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Medicinrådet har vurderet, at kombinationspræparaterne pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er klinisk ligeværdige som mulige førstevalgspræparater til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe. Lægemidlerne er derfor angivet under 'anvend' i behandlingsvejledningen (Tabel 6). Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib er ikke tidligere anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, da der på vurderingstidspunktet ikke var et rimeligt forhold mellem effekt og pris. Det er Medicinrådets vurdering, at den rabat, der er opnået ved udbuddet, ikke ændrer på denne konklusion, dvs. at der fortsat ikke ses et rimeligt forhold mellem klinisk merværdi og pris for pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib. Efterlevelseskrevet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalder derfor tivozanib, som er det lægemiddel angivet under 'overvej' i behandlingsvejledningen, der er forbundet med de laveste totalomkostninger.

Medicinrådet har vurderet, at præparaterne sunitinib, pazopanib og tivozanib er klinisk ligeværdige, men da disse har en ringere effekt på samlet overlevelse end pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib, er de angivet som mulige 2. valgspræparater under 'overvej' i behandlingsvejledningen (Tabel 6). Som angivet i Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning (Tabel 1, side 5) har Medicinrådet efter lægemiddeludbuddet foretaget en samlet vurdering af forholdet mellem pris og effekt for både præparaterne under 'anvend' og 'overvej'. På den baggrund er lægemidlerne angivet i prioriteret rækkefølge i Tabel 1 nedenfor. Medicinrådet anbefaler tivozanib som 1. valg til førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Tabel 1: Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Opstartsdosis og dispenseringsform #
Anvend som 1. valg til mindst 80 % af patienterne*	Fotivda (tivozanib)	1340 µg x 1 dagligt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage, p.o.
2. valg	Votrient (pazopanib)	800 mg x 1 dagligt, p.o.
3. valg	Sutent (sunitinib)	50 mg x 1 dagligt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger, p.o.
	Keytruda (pembrolizumab) / Inlyta (axitinib) §	Pembrolizumab: hver 3. eller hver 6. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.
	Bavencio (avelumab) / Inlyta (axitinib) §	Avelumab: hver 2. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med tivozanib.

#Lægemidlerne gives til progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 2 år for checkpoint immunterapi.

§Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib indgår i behandlingsvejledningen men anbefales ikke til denne patientpopulation, da Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.

2. Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Medicinrådet anbefaler nivolumab/ipilimumab i 1. linje til 80 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe. Selvom der er sammenlignelige effekt- og sikkerhedsdata mellem nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib, vægtes det, at der aktuelt er store forskelle i opfølgningstid (hhv. 32,4 mdr., 12 mdr. og 19 mdr.). Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som be- eller afkræfter den forventede effekt af avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib, anbefaler Medicinrådet, at præparaterne ikke bør anvendes rutinemæssigt til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

Medicinrådet vurderer, at tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib kan ligestilles og tilbydes til patienter, der ikke tåler checkpoint immunterapi.

Tabel 2: Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Opstartsdosis og dispenseringsform #
Anvend som 1. valg til mindst 80 % af patienterne*	Opdivo (nivolumab) / Yervoy (ipilimumab)	De første 4 doser er en kombination af nivolumab og ipilimumab hver 3 uge, i.v. Herefter nivolumab hver 2. uge eller hver 4. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering.
2. valg	Fotivda (tivozanib)	1340 µg x 1 dagligt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage, p.o.
3. valg	Votrient (pazopanib)	800 mg x 1 dagligt, p.o.
4. valg	Sutent (sunitinib)	50 mg x 1 dagligt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger, p.o.
	Cabometyx (cabozantinib) §	60 mg x 1 dagligt, p.o.
	Keytruda (pembrolizumab) / Inlyta (axitinib) §	Pembrolizumab: hver 3. eller hver 6. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.

	Bavencio (avelumab) / Inlyta (axitinib) §	Avelumab: hver 2. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.
--	--	---

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med nivolumab/ipilimumab.

#Lægemidlerne gives til progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 2 år for checkpoint immunterapi.

§Pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og cabozantinib indgår i behandlingsvejledningen men anbefales ikke til denne patientpopulation, da Medicinrådet vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.

3. Andenlinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Medicinrådets anbefalinger vedr. andenlinjebehandling er opdelt på hhv. patienter, som *ikke* har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje (Tabel 3), og patienter, som *har* modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje (Tabel 4)

Patienter med clearcelle mRCC, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.

For patienter, som *ikke* har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer Medicinrådet, at nivolumab monoterapi har den bedste effekt- og sikkerhedsprofil og derfor bør anvendes som 1. valgsbehandling i 2. linje til 80 % af patienterne. Der foreligger ikke evidens herfor, men da nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib har tilsvarende virkningsmekanisme, forventer Medicinrådet, at effekt- og bivirkningsprofiler også vil være sammenlignelige, når de anvendes i 2. linje. Derfor kan behandlingerne ligestilles og overvejes i 2. linje til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.

Tabel 3: Andenlinjebehandling af patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne og som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i første linje

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Opstartsdosis og dispenseringsform #
Anvend som 1. valg til mindst 80 % af patienterne*	Opdivo (nivolumab)	Hver 2. uge eller hver 4. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering.
2. valg	Keytruda (pembrolizumab) / Inlyta (axitinib)	Pembrolizumab: hver 3. eller hver 6. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.
3. valg	Bavencio (avelumab) / Inlyta (axitinib)	Avelumab: hver 2. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.
4. valg	Opdivo (nivolumab) / Yervoy (ipilimumab)	De første 4 doser er en kombination af nivolumab og ipilimumab hver tredje uge, i.v. Herefter nivolumab hver 2. uge eller hver 4. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med nivolumab monoterapi.

#Lægemidlerne gives til progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 2 år for checkpoint immunterapi.

Patienter med clearcelle mRCC, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.

For patienter, som *har* modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer Medicinrådet, at cabozantinib har højere toksicitet men også en bedre effekt på samlet overlevelse, responsrate og progressionsfri overlevelse. Derfor anbefales cabozantinib som 1. valg i 2. linje til 80 % af de patienter, som *har* modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.

Medicinrådet vurderer, at sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib og tivozanib kan ligestilles og overvejes i 2. linje til patienter, som *ikke* har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Medicinrådet vurderer, at

everolimus ikke bør anvendes rutinemæssigt, da effekten på samlet overlevelse og responsrate er dårligere end de øvrige alternativer.

Tabel 4: Andenlinjebehandling af patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne, og som har modtaget checkpoint immunterapi i første linje

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Opstartsdosis og dispenseringsform #
Anvend som 1. valg til mindst 80 % af patienterne*	Cabometyx (cabozantinib)	60 mg x 1 dagligt, p.o.
2. valg	Fotivda (tivozanib)	1340 µg x 1 dagligt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage, p.o.
3. valg	Votrient (pazopanib)	800 mg x 1 dagligt, p.o.
4. valg	Sutent (sunitinib)	50 mg x 1 dagligt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger, p.o.
5. valg	Nexavar (sorafenib)	400 mg x 2 dagligt, p.o.
6. valg	Inlyta (axitinib)	5 mg x 2 dagligt, p.o.
7. valg	Afinitor (everolimus)	10 mg x 1 dagligt, p.o.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med cabozantinib.

#Lægemidlerne gives til progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 2 år for checkpoint immunterapi.

4. Behandling til patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Evidensen vedr. behandling af non-clearcelle RCC er generelt sparsom. Medicinrådet vurderer, at TKI/VEGF-hæmmerne cabozantinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib, axitinib og everolimus generelt er effektive og med sammenlignelig effekt til behandling af non-clearcelle mRCC. Lægemidlerne kan ligestilles til behandling af 80 % af patienterne med non-clearcelle-mRCC. Ved inddragelse af totalomkostninger for behandling anbefales det, at lægemidlet tivozanib anvendes som 1. valg til 80 % af patientpopulationen.

Fagudvalget vurderer, at der er undtagelser vedrørende behandlingsvalg, når man ser på specifikke histologiske undertyper. Således bør man til mRCC med sarkomatoid komponent overveje checkpoint immunterapi, da både evidensen og fagudvalgets erfaring tyder på, at nivolumab har bedre effekt sammenlignet med TKI/VEGF-hæmmerne. Til patienter med samlerørs mRCC bør man overveje platinbaseret kemoterapi, da der er bedre evidens for effekt end ved behandling med targetterede lægemidler.

Tabel 5: Behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Prioriteret anvendelse	Præparatnavn (lægemiddelnavn)	Opstartsdosis og dispenseringsform #
Anvend som 1. valg til mindst 80 % af patienterne*	Fotivda (tivozanib)	1340 µg x 1 dagligt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage, p.o.
2. valg	Votrient (pazopanib)	800 mg x 1 dagligt, p.o.
3. valg	Sutent (sunitinib)	50 mg x 1 dagligt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger, p.o.
4. valg	Afinitor (everolimus)	10 mg x 1 dagligt, p.o.

5. valg	Inlyta (axitinib)	5 mg x 2 dagligt, p.o.
6. valg	Cabometyx (cabozantinib)	60 mg x 1 dagligt, p.o.
7. valg	Opdivo (nivolumab)	Hver 2. uge eller hver 4. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering.
8. valg	Opdivo (nivolumab) / Yervoy (ipilimumab)	De første 4 doser er en kombination af nivolumab og ipilimumab hver 3 uge, i.v. Herefter nivolumab hver 2. uge eller hver 4. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering.
9. valg	Keytruda (pembrolizumab) / Inlyta (axitinib)	Pembrolizumab: hver 3. eller hver 6. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.
10. valg	Bavencio (avelumab) / Inlyta (axitinib)	Avelumab: hver 2. uge, i.v. Se afsnit 5 vedr. dosering. Axitinib: 5 mg x 2 dagligt, p.o.

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles tivozanib.

#Lægemidlerne gives til progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 2 år for checkpoint immunterapi.

5. Medicinrådets vurdering vedr. vægtbaseret versus fast dosering af checkpoint immunterapi

Potentielle forskelle, som følge af forskellige doser (fast versus vægtbaseret) og/eller doseringsinterval, er undersøgt for pembrolizumab og nivolumab i behandlingsvejledningen (hhv. spørgsmål 1 og 2).

To tidligere godkendte behandlingsvejledninger fra Medicinrådet vedr. henholdsvis ikke-småcellet lungekræft [25] og adjuverende behandling af modermærkekræft [26] konkluderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab samt mellem dosering hver 3. eller 6. uge. Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft vurderer, at denne konklusion kan overføres til de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab i kombination med andre lægemidler.

Jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. modermærkekræft og fagudvalgets vurdering af det foreliggende datagrundlag ses der ikke klinisk betydende forskelle mellem fast og vægtbaseret dosering af nivolumab eller dosering hver 2. eller 4. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen i behandlingsvejledning vedr. adjuverende modermærkekræft omfatter nivolumab som monoterapi men vurderer, at der ikke er noget, som tyder på, at kombinationsbehandling med ipilimumab vil ændre konklusionen.

Medicinrådet vurderer, at de ovenstående betragtninger gælder for de øvrige kliniske spørgsmål i den del af behandlingsvejledningen, der omhandler nivolumab eller pembrolizumab. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikationer alene gælder fast dosis hver 3. eller 6. uge (pembrolizumab) samt hver 2. eller 4. uge (nivolumab), og at anbefaling af vægtbaseret dosering derfor er uden for godkendt indikation (off-label). Medicinrådet er ydermere bekendt med, at dosis for avelumab i produktresuméet, på linje med ovenstående, er ændret fra 10 mg/kg til en fast dosis på 800 mg¹. Det pivotale kliniske studie (JAVELIN Renal 101) er foretaget med vægtbaseret dosis (10 mg/kg, hver 2. uge).

¹ Der henvises til EPAR variation 'EMA/H/C/004338/II/0009/G'. Det fremgår på side 103 afsnit 3.7.3, at EMA betragter forholdet mellem effekt og risici som værende uændret ved sammenligning af fast og vægtbaseret dosis.

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet ønsker med behandlingsvejledningen vedr. metastatisk nyrekræft at:

- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC.
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC.
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC.
- vurdere, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.
- vurdere, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab.

I dokumentet ”Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft” er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside. På baggrund af behandlingsvejledningen har Medicinrådet efterfølgende udarbejdet en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af metastatisk nyrekræft

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ’anvend’ ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af metastatisk nyrekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ’overvej’ ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ’anvend’, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ’overvej’, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

1. Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib (Tabel 6) er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, da der ved vurderingstidspunktet ikke var et rimeligt forhold mellem effekt og pris. Det er Medicinrådets vurdering, at der fortsat *ikke* er et rimeligt forhold mellem pris og effekt for disse præparater. Efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalder derfor tivozanib, som er det lægemiddel angivet under 'overvej', der er forbundet med de laveste totalomkostninger. Se Medicinrådets anbefaling vedr. præparatvalg i Tabel 1 i lægemiddelrekommandationen.

Tabel 6: Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Pembrolizumab/axitinib** Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Sunitinib Pazopanib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandation.

**Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til denne patientpopulation.

[#]Doser fremgår af Tabel 1 i lægemiddelrekommandationen. Se afsnit 5 vedr. dosering af checkpoint immunterapi.

2. Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Tabel 7: Førstelinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Nivolumab/ipilimumab	Max 2 år
Overvej	Tivozanib Sunitinib Pazopanib Cabozantinib**	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt	Pembrolizumab/axitinib** Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandation.

**Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til denne patientpopulation.

[#]Doser fremgår af Tabel 2 i lægemiddelrekommandationen. Se afsnit 5 vedr. dosering af checkpoint immunterapi.

3. Andenlinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Hvad angår patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i første linje, har Medicinrådet efter udbuddet vurderet, at forholdet mellem pris og effekt er rimeligt for cabozantinib (angivet under 'anvend' i nedenstående tabel).

Tabel 8: Andenlinjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

	Patienter, som <u>ikke</u> har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje		Patienter, som <u>har</u> modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje	
Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80% af populationen*	Nivolumab	Max 2 år	Cabozantinib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab/ipilimumab [§] Pembrolizumab/axitinib Avelumab/axitinib	Max 2 år for checkpoint-immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)	Axitinib Sorafenib Pazopanib Sunitinib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt			Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke				

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandation.

[§]Der foreligger ikke evidens for anvendelse af nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Fagudvalget vil derfor opsamle data for danske patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, og som behandles med nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Indsamlingen af data vil udmunde i en afrapportering til Medicinrådet senest den 31. maj 2022.

[#]Doser fremgår af Tabel 3 og 4 i lægemiddelrekommandationen. Se afsnit 5 i lægemiddelrekommandationen vedr. dosering af checkpoint immunterapi.

4. Behandling til patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Tabel 9: Behandling til patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Cabozantinib Pazopanib Sunitinib Tivozanib Axitinib Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab	Max 2 år for checkpoint immunterapi

	Nivolumab/ipilimumab Pembrolizumab/axitinib Avelumab/axitinib	Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der som minimum vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som er førstevalg i lægemiddelrekommandation.

#Doser fremgår af Tabel 5 i lægemiddelrekommandationen. Se afsnit 5 vedr. dosering af checkpoint immunterapi. Det anbefales, at patienter med non-clearcelle-mRCC i videst muligt omfang bør tilbydes protokolleret behandling.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Alle patienter bør som hovedregel tilbydes deltagelse i et klinisk forsøg eller anbefalet standardbehandling. Fagudvalget har i gennemgangen af terapiområdet taget højde for forskelle i kriterier for igangsættelse af behandling, dispenseringsform, administration og dosering, bl.a. fordi det er en velkendt klinisk erfaring, at dosis af targeteret behandling justeres i henhold til den tolerable dosis for patienten.

Kriterier for igangsættelse af behandling

Patienter med mRCC tilbydes medicinsk behandling, når følgende kriterier er opfyldt:

- Kirurgisk behandling er ikke mulig
- Voksne patienter > 18 år
- IMDC-prognosegruppe god eller intermediær/dårlig (jf. afsnit 4.2)
- God almentilstand (PS 0-2), nær normal hjertelungefunktion og tilfredsstillende nyrefunktion
- Det bør overvejes, at patienter med begrænset tumorbelastning og få symptomer observeres i en periode inden påbegyndelse af systemisk terapi, da disse patienter ofte har et indolent forløb.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge under behandling med checkpoint immunterapi eller VEGF/TKI-hæmmer i både 1. og 2. linjebehandling. Blodprøver tages individuelt og oftest hyppigere de første 3 måneder (hver 4. uge) uanset behandlingsvalg.

Dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingsslængde

Fagudvalget har taget stilling til dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingsslængde af de vurderede lægemidler. Fagudvalget bemærker, at der altid dosisjusteres eller pauseres i forsøg på at få bivirkninger under kontrol. Kun hvis dette ikke kan lade sig gøre, overvejes et skift til behandling med et andet lægemiddel.

For checkpoint immunterapi anbefales doseskalering eller reduktion ikke. Fagudvalget vurderer, at 33 % af patienterne, der behandles med checkpoint immunterapi pauseres pga. bivirkninger.

For behandling med TKI/VEGF-hæmmere vurderer fagudvalget, baseret på klinisk erfaring, at dosisreduktion eller ophør opleves hyppigere i dansk klinisk praksis, end det forekommer i de kliniske studier. Dette skyldes, at patienterne i de kliniske studier er en mere homogen gruppe af patienter, som er yngre og i bedre performance status end patienterne i dansk klinisk praksis.

Antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vurderes ved TKI/VEGF-behandling at være nødvendig for ca. 75 % af patienterne. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første 3 måneder. Patienten

medinddrages med henblik på dosisjustering til individuel tolerabilitet for det givne lægemiddel. Der henvises til det kliniske sammenligningsgrundlag i baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning.

Fagudvalget har ikke fundet litteratur, der belyser, hvordan reduktioner i dosis påvirker effekten af behandlingen, samt om de reducerede doser er sammenlignelige i effekt. Fagudvalget bemærker dog, at patienterne blev dosisreduceret i de kliniske studier af TKI/VEGF/mTOR-hæmmere, og at sammenligning af lægemidler derfor er lavet på baggrund af en patientpopulation, hvor en stor andel var dosisjusterede. Ligestillinger kan derfor betragtes som gældende på alle dosisniveauer.

Kriterier for skift af behandling

Patienter i god almen helbredstilstand (PS 0-2), som oplever svigt af 1. eller 2. linjebehandling, kan skifte til efterfølgende behandling.

Kriterier for seponering af behandling

Behandling med checkpoint immunterapi og TKI/VEGF/mTOR-hæmmere ophører ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbageholdelse af samt håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i produktresuméet for de enkelte lægemidler. For checkpoint immunterapi er det oftest grad 4 eller derover immunrelaterede bivirkninger, som medfører seponering, bortset fra endokrinopati, der kontrolleres med erstatningshormoner.

PD-L1-ekspresion hos patienter med mRCC

Fagudvalget vurderer på tværs af de tre checkpoint immunterapibehandlinger, at forskellene i PD-L1-ekspresion hos patienter med mRCC alene bør betragtes som en prognostisk markør. Data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC

Sammensætning af fagudvalg og kontaklinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk nyrekræft.

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. oktober 2020	Godkendt af Medicinrådet.