

Baggrund for
Medicinrådets anbefaling
vedrørende pembro-
lizumab i kombination
med axitinib som mulig
standardbehandling til
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 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 anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om lægemidlets samlede pris er rimelig, når man sammenligner den med lægemidlets værdi for patienterne.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	22. januar 2020
Ikrafttrædelsesdato	22. januar 2020
Dokumentnummer	69808
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, 22. januar 2020

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet værdi	4
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	5
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	6
10	Versionslog.....	7
11	Bilag.....	8

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda og Inlyta
Generisk navn	Pembrolizumab og axitinib
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er en immunchekpointhæmmer, 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 anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe.

Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Medicinrådet finder ikke, at der er et rimeligt forhold mellem den kliniske merværdi af pembrolizumab/axitinib og omkostningerne ved behandling sammenlignet med nivolumab/ipilimumab eller sunitinib, som pt. er dansk standardbehandling.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

3 Formål

Formålet med Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC) er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

4 Baggrund

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrene – og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark. Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde årligt i Danmark. Cirka 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser.

Patienter med mRCC inddeles i 3 prognosegrupper: god, intermediær og dårlig. Det estimeres, at ca. 150 patienter årligt i intermediær/dårlig prognosegruppe og ca. 50 patienter i dårlig prognosegruppe vil være kandidater til behandling med pembrolizumab/axitinib.

Pembrolizumab/axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med mRCC i god, intermediær og dårlig prognosegruppe uafhængigt af PD-L1-ekspressionsstatus.

Yderligere information findes i ”Medicinrådets vurdering af pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom”, bilag 4.

4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning vedrørende pembrolizumab/axitinib som førstelinjebehandling til mRCC den 4. november 2019 (bilag 5). Vurdering af klinisk merværdi blev præsenteret og godkendt på rådsmødet den 11. december 2019. Medicinrådet har gennemført vurderingen af pembrolizumab/axitinib på 11 uger og 2 dage.

5 Medicinrådets vurdering af samlet værdi

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

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

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

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

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

6 Høring

Ansøger har den 18. december 2019 indsendt et høringssvar, som ikke gav anledning til at revurdere Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

I Amgros' sundhedsøkonomiske analyse estimeres meromkostninger og budgetkonsekvenser forbundet med behandling med pembrolizumab/axitinib til patienter med metastaserende nyrecellekarcinom. For patienter i IMDC-god prognosegruppe er meromkostninger og budgetkonsekvenser estimeret sammenlignet med sunitinib, og for patienter i IMDC-intermediær eller -dårlig prognosegruppe sammenlignet med nivolumab/ipilimumab.

Analysen viser, at behandling med pembrolizumab/axitinib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med både nivolumab/ipilimumab og sunitinib. Amgros har lavet en følsomhedsanalyse, hvor der tages højde for omkostninger ved efterfølgende behandlingslinjer. Dette resulterer fortsat i høje meromkostninger.

Amgros' beslutningsgrundlag og sundhedsøkonomiske analyse er vedlagt som bilag 1 og 2.

8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Formand	Indstillet af
Frede Donskov Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Niels Viggo Jensen Overlæge	Region Syddanmark
Mads Nordahl Svendsen Ledende overlæge, lektor, ph.d.	Region Sjælland
Anne Kirstine Hundahl Møller Overlæge	Region Hovedstaden
<i>Har ikke specialitet</i>	Region Nordjylland
Casper Kierulf Lassen Læge, ph.d., hoveduddannelsesstilling i klinisk farmakologi	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Lars Lund Professor, overlæge, dr.med.	Dansk Renal Cancer Gruppe
Ib Henneberg Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Lennart Jönsson Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Andreas Carus Overlæge, lektor, ph.d.	Region Nordjylland
Poul Geertsen Overlæge, ph.d.	Region Hovedstaden

Medicinrådets sekretariat

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

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	22. januar 2020	Godkendt af Medicinrådet.

11 Bilag

Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse
- Høringssvar fra ansøger
- Vurdering af pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom
- Ansøgers endelige ansøgning
- Protokol for vurdering af pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom.

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta). Vurderingen er baseret på en kombination af lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger baseret på SAIP (sygehusapotekets indkøbspris), Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi og inddragelse af andre overvejelser.

Dato for Medicinrådsbeslutning	22-01-2020
Firma	MSD
Lægemiddel	Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)
Indikation	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne, sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) giver:

- Merværdi, der **ikke kan kategoriseres**, med meget lav evidenskvalitet

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne, er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1). Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros at, lægemidlets behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi.

Medicinrådet har vurderet, at pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne, sammenlignet med sunitinib (P2) giver:

- Merværdi, der **ikke kan kategoriseres**, med moderat evidenskvalitet

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne, er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet

med sunitinib (P2). Baseret på en sammenvejning af Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering og andre overvejelser, vurderer Amgros at, lægemidlets behandlingspris **ikke** står i rimeligt forhold med den kliniske merværdi.

Amgros' sundhedsøkonomiske vurdering

- For P1 vurderer Amgros, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne
- For P2 vurderer Amgros, at der **ikke** er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til 1. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne

Følsomhedsanalyserne viste, at resultatet er mest følsomt overfor måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, hvilket blev undersøgt ved både en vægtbaseret dosis og fast dosis. Derudover var analysens resultat, i mindre grad, også følsomt overfor behandlingsslængderne og inklusion af 2. linjebehandlinger. Forlængelse af tidshorisonten havde minimal betydning for analysens resultat.

Andre overvejelser

Amgros har allerede en aftale med MSD om køb af pembrolizumab (Keytruda) til en aftalepris, der er lavere end AIP. Aftalen er gældende til og med 31.12.2021. MSD har mulighed for at reducere prisen løbende.

Medicinerådet er i gang med udarbejdelsen af en behandlingsvejledning til nyrekræft, hvor lægemidlerne vil blive indplaceret i forhold til hinanden, baseret på den dokumentation som foreligger i dag, hvis de bliver anbefalet som mulig standardbehandling. Hvis der ikke allerede foreligger en aftalepris på lægemidlerne, vil der efter udarbejdelsen af behandlingsvejledningen, blive publiceret et udbud. Lægemidlerne vil herefter blive placeret i lægemiddelrekommandationen afhængigt af omkostningerne forbundet med behandlingerne. Det er Amgros' vurdering, at konkurrencen på området kan øges, ved at flere lægemidler kan indgå i behandlingsvejledningen, hvorfor en anbefaling bør overvejes.

Sundhedsøkonomisk vurdering

Tabel 1: Overblik over Amgros' vurdering (baseret på SAIP).

Population	Komparator	Merværdi	Evidens for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
P1: Voksne patienter med RCC i intermediær + dårlig prognosegruppe	Nivolumab + ipilimumab	Kan ikke kategoriseres	Meget lav evidenskvalitet	Ikke rimeligt
P2: Voksne patienter med RCC i god prognosegruppe	Sunitinib	Kan ikke kategoriseres	Moderat evidenskvalitet	Ikke rimeligt

Vurderingen er baseret på, at Medicinrådet har valgt nivolumab i kombination med ipilimumab som komparator for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe og sunitinib som komparator for patienter i god prognosegruppe.

Resumé af resultaterne fra Amgros' afrapportering

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab og meget høje meromkostninger sammenlignet med sunitinib.

I Tabel 2 og Tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med hhv. nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og sunitinib (P2).

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) på ca. [REDACTED] DKK.

Sammenlignet med sunitinib (P2) bliver den gennemsnitlige meromkostning per patient ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 2: Resultat af Amgros' hovedanalyse for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab, P1, DKK, SAIP.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.252	34.702	7.549
Patientomkostninger	9.553	11.685	-2.132
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 3: Resultat af Amgros' hovedanalyse for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med sunitinib, P2, DKK, SAIP.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	44.886	3.159	41.727
Patientomkostninger	10.208	0	10.208
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver de inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) ca. 306.000 DKK og for sammenligningen med sunitinib (P2) ca. 1.012.000 DKK. Lægemiddelomkostningerne i AIP for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver ca. 1.200.000 DKK i P1 og 875.000 for nivolumab i kombination med ipilimumab. I P2 bliver lægemiddelomkostningerne i AIP for pembrolizumab (Keytruda) ca. 1.400.000 DKK og 437.000 DKK sunitinib.

Usikkerheden omkring måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, behandlingslængderne, samt inklusion af 2. linjebehandlinger, blev undersøgt i følsomhedsanalyser. Ved anvendelse af en fast dosis pembrolizumab (Keytruda) frem for en vægtbaseret dosis, stiger meromkostningerne med mere end [REDACTED] DKK både i P1 og P2, i forhold til hovedanalysen. Ved at lægge 20 % til behandlingslængderne, stiger meromkostningerne med ca. [REDACTED] DKK i P1 og ca. [REDACTED] DKK i P2. Ved at trække 20 % fra behandlingslængderne, falder meromkostningerne med ca. [REDACTED] DKK i P1 og ca. [REDACTED] i P2. Ved inklusion af 2. linjebehandlinger er usikkerheden størst i P1, da meromkostningen stiger ca. [REDACTED] DKK, mens den falder ca. [REDACTED] DKK i P2.

Budgetkonsekvenser

Amgros vurderer, at anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som mulig standardbehandling, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for sammenligningen med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for sammenligningen med sunitinib (P2).

Hvis analysen udføres med AIP, vil budgetkonsekvenserne være på henholdsvis ca. 31 mio. DKK (P1) og 51 mio. DKK (P2) i år 5.

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) I KOMBINATION MED AXITINIB (INLYTA)

1. LINJEBEHANDLING AF METASTASERENDE RENAL- CELLEKARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret til 1. linjebehandling af voksne patienter med metastaserende renalcellekarcinom (mRCC). Omkring 300 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af MSD.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger, forbundet med behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), sammenlignet med nivolumab + ipilimumab (P1) og sunitinib (P2) ved 1. linjebehandling af voksne patienter med mRCC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med nivolumab + ipilimumab i P1 og sunitinib i P2. De inkrementelle omkostninger er angivet i sygehusapotekets indkøbspris (SAIP).

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt for P1, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med nivolumab + ipilimumab. Hvis analysen udføres med apotekets indkøbspris (AIP) bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 306.000 DKK per patient.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt for P2, er de gennemsnitlige meromkostninger for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med sunitinib. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 1.012.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne hhv. ca. 31 mio. DKK for P1 i år 5 og ca. 51 mio. DKK i år 5 for P2.

Konklusion

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med høje meromkostninger i P1 og meget høje meromkostninger i P2. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), og særligt måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, samt behandlingslængderne, har betydning for meromkostningerne.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
IV	Intravenøs
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
mRCC	Metastaserende renalcellekarcinom
OS	Overall survival
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progressions-fri-overlevelse
RCC	Renalcellekarcinom
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
TKI	Tyrosinkinasehæmmere
ToT	Time-on-treatment

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)	7
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	15

3 Resultater	16
3.1 Ansøgers hovedanalyse	16
3.2 Amgros' hovedanalyse	17
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	17

4 Budgetkonsekvenser	19
4.1 Ansøgers estimater	19
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	19
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	20
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	20
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	21

5 Diskussion	22
---------------------	-----------

6 Referencer	23
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	MSD Danmark ApS
Handelsnavn:	Keytruda og Inlyta
Generisk navn:	Pembrolizumab og axitinib
Indikation:	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til 1.linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom hos voksne.
ATC-kode:	L01XC18 og L01XE17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	22-11-2019
Endelig rapport færdig:	08-01-2020
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	48 dage
Arbejdsgruppe:	Emma Munk Mark Friberg Line Brøns Jensen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er indiceret til 1. linjebehandling af mRCC hos voksne. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af pembrolizumab (Keytruda) og har den 04.11.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab + ipilimumab i P1 for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, og med sunitinib i P2 for patienter i god prognosegruppe.

1.2 Patientpopulation

Renalcellekarcinom (RCC) er den mest almindelige form for nyrekræft og udgør ca. 85 % af alle tilfælde af kræft i nyrerne og ca. 2 % af alle kræftformer i Danmark (1). RCC opdeles i forskellige subtyper, hvoraf de mest almindelige subtyper er: clearcelle (70-85 %) og non-clearcelle typerne (papillært, kromofobt- og samlerørsrenalcellekarcinomer), som udgør hovedparten af de resterende. Der er diagnostiske, prognostiske og behandlingsmæssige forskelle mellem clearcelle sammenlignet med non-clearcelle RCC (2). Alle histologiske subtyper kan have sarcomatoid uddifferentiering, hvilket uanset subtype betyder dårligere prognose samt øget følsomhed overfor immunterapi (3).

Der diagnosticeres cirka 950 nye tilfælde af RCC årligt i Danmark og sygdommen debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer under 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1. Ca. 20 % af patienterne har fjerne metastaser på diagnosetidspunktet og omkring 20 % af de patienter, der opereres med helbredende sigte, får tilbagefald (lokalrecidiv) eller metastaser (mRCC).(4)

Patienter med mRCC inddeles i tre prognosegrupper: god, intermediær eller dårlig. Fagudvalget vedr. nyrekræft anslår, at der årligt er 300 nye patienter, som får diagnosen mRCC, heraf er ca. 240 af patienterne i intermediær eller dårlig prognosegruppe, hvoraf hovedparten er i intermediær. De resterende patienter er i god prognosegruppe. Medianoverlevelsen ved targeteret behandling er næsten 4 år for patienter i god, 2 år for intermediær og under 1 år for patienter i dårlig prognosegruppe (5).

5-årsoverlevelsen for patienter med mRCC var i 2016 ca. 60 % mod ca. 43 % tidligere (4). Forbedringen skyldes hovedsageligt flere tilfældigt fundne lokaliserede tilfælde af RCC, forbedrede kirurgiske teknikker og løbende introduktion af nye targeterede lægemidler siden 2006, herunder tyrosinkinasehæmmere (TKI) og proliferative signalhæmmere (6).

1.3 Nuværende behandling

Kirurgisk helbredende/kurativ behandling omfatter < 5 % af det samlede antal patienter, som har solitære metastaser og er i god almen tilstand (6). Når kurativ behandling ikke er en mulighed, tilbydes patienten medicinsk behandling med livsforlængende sigte. Valg af medicinsk behandling for patienter med mRCC sker på baggrund af patientens prognose, med det prognostiske stratificeringsredskab; International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC), sammenholdt med en vurdering af patientens almentilstand og eventuelle komorbiditeter

(5,6). IMDC inddeler patienterne i tre prognosegrupper: god, intermediær og dårlig, på baggrund af følgende risikofaktorer:

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

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

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

Patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe behandles i Danmark med targeterede lægemidler eller immunterapi. Ved valg af behandling skelnes mellem behandlingsnaive (1. linjebehandling) og tidligere behandlede patienter, mens patientens placering i prognosegruppe har betydning for, hvilke lægemidler som er tilgængelige for behandling.

En ny behandlingsvejledning vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft er under udarbejdelse og indtil den nye behandlingsvejledning foreligger, har Medicinrådet den 13. marts 2019 anbefalet kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Sunitinib, pazopanib og tivozanib er den 20. februar 2019 er vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper, se Tabel 1.

Tabel 1: Behandlingsalternativerne for prognosegrupperne.

Prognosegrupper	Behandlingsalternativer
God prognosegruppe	Sunitinib, pazopanib, tivozanib
Intermediær + dårlig prognosegruppe	Nivolumab + ipilimumab, sunitinib, pazopanib og tivozanib

1.4 Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)

Indikation

Kombinationsbehandling med pembrolizumab (Keytruda) og axitinib (Inlyta) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe. Kombinationsbehandlingen er desuden uafhængig af ekspresionen af Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (7,8).

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab (Keytruda) er en immuncheckpointhæmmer, som binder sig til Programmed cell death 1 (PD-1) receptoren, som findes på immunsystemets T-celler. Ved bindingen blokerer pembrolizumab (Keytruda) tumorcellernes negative regulering af T-celleaktiviteten og immuncellernes evne til at dræbe kræftceller forstærkes (8). Axitinib (Inlyta) er en tyrokinase-hæmmer som blokerer de tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer: VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3 (7). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i tumorvæv og ved blokering af VEGFR-receptorerne hæmmer axitinib (Inlyta) tumorvæksten (7).

Dosering

Pembrolizumab (Keytruda) administreres intravenøst (IV) over 30 minutter, og der gives 200 mg hver 3. uge. Axitinib (Inlyta) administreres peroralt med en udgangsdosis på 5 mg to gange dagligt, med mulighed for dosisændring. Kombinationsbehandlingen bør fortsætte, så længe der er en klinisk gavnlig effekt eller indtil patienten ikke længere tolerere behandling. (7,8)

1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret nivolumab + ipilimumab som komparator i P1 og sunitinib som komparator i P2, se Tabel 2.

Tabel 2: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
P1: Patienter med mRCC i intermediær eller dårlig prognosegruppe	Nivolumab + ipilimumab
P2: Patienter med mRCC i god prognosegruppe	Sunitinib

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta) som 1. linjehandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er værdien af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-intermediær- eller dårlig prognosegruppe?
- **P2:** Hvad er værdien af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af de inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) med behandling med nivolumab i kombination med ipilimumab i P1 og sunitinib i P2. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, hospitalsomkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger og intravenøs administration af pembrolizumab (Keytruda) og nivolumab i kombination med ipilimumab, samt patienttid og -transport.

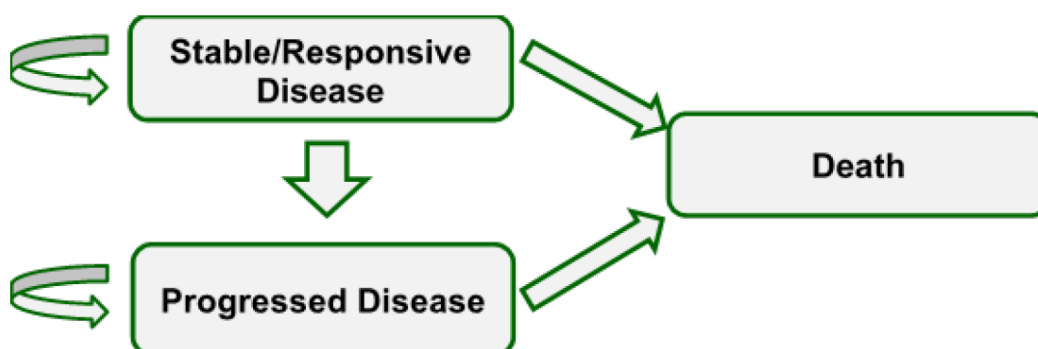
2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med det formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved 1. linjebehandling af mRCC med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) sammenlignet med sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P1) og med nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P2). Ansøgers model er en partitioned survival model, som består af 3 stadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død, se Figur 1.

Sammenligningen i P1 med nivolumab i kombination med ipilimumab er en indirekte sammenligning baseret på KEYNOTE-426 studiet (9), som er en direkte sammenligning mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), og CHECKMATE-214 studiet (10), der er en direkte sammenligning mellem nivolumab i kombination med ipilimumab med sunitinib. Både CHECKMATE-214 (10) og KEYNOTE-426 (9) rapporterer data på tid på behandling (time-on-treatment, ToT), progressions-fri-overlevelse (PFS) og overall survival (OS) i intermediær og dårlig prognosegruppe, hvilket er brugt i sammenligningen mellem pembrolizumab kombinationen og nivolumab kombinationen i P1. For P1 er andelen af patienter i hvert stadie, estimeret med PFS og OS data fra en netværksmetaanalyse.

Sammenligningen i P2 med sunitinib er lavet med data fra KEYNOTE-426 studiet (9), hvorfra data for PFS og OS blev brugt til at estimere andelen af patienter i hvert stadie, vha. en subgruppeanalyse for patienter i god prognosegruppe. I både P1 og P2, blev andelen af patienter i det progressive stadie estimeret som forskellen mellem andelen af patienter, som overlevede og andelen af patienter, som forblev i det progressionsfrie stadie i modellen.



Figur 1: Strukturen af ansøgers partitioned survival model med de tre stadier i modellen. Pilene angiver de mulige transitioner i modellen.

Ansøger har ekstrapoleret data for PFS, OS og ToT i studierne over en 5-årlig periode vha. parametriske funktioner. Data på ToT for pembrolizumab (Keytruda) er ekstraheret fra KEYNOTE-426 studiet (9). Ansøger har valgt Weibull-funktionen, som den parametriske funktion med det bedste fit, baseret på Akaike information criterion

(AIC), Bayesian information criterion (BIC), visuel inspektion og klinisk plausibilitet. De estimerede gennemsnitlige behandlingstider er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 3: Gennemsnitlige behandlingstider i 1. linje, baseret på ekstrapoleret ToT data.

Lægemiddel	God prognosegruppe (mdr.)	Intermediær og dårlig prognosegruppe (mdr.)
Pembrolizumab (Keytruda)	15,07	14,04
Axitinib (Inlyta)	25,94	18,39
Sunitinib	21,21	-
Nivolumab	-	16,25
Ipilimumab*	-	16,25

*administreres á 4 doseringer de første 12 uger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år, da ansøger mener, at denne tidshorisont er rimelig, i forhold til de inkluderede lægemidlers behandlingstider i 1. linje. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4% per år.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres. Amgros accepterer ansøgers tidshorisont, men udarbejder en følsomhedsanalyse, der undersøger effekten af at anvende de gennemsnitlige behandlingstider estimeret fra en tidshorisont på 12 år.

2.1.3 Omkostninger

I det følgende afsnit om omkostninger redegøres for, hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i sin analyse.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresumé, se Tabel 4.

I P1 har ansøger antaget behandling med en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) med 200 mg hver 3. uge + 5 mg axitinib (Inlyta) to gange dagligt. I de første 12 uger gives 3 mg pr. kg nivolumab samt 1 mg pr. kg ipilimumab hver 3. uge. Herefter gives nivolumab i monoterapi, hvor ansøger har anvendt 480 mg nivolumab hver 4. uge.

I P2 har ansøger ligeledes antaget en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) på 200 mg hver 3. uge og axitinib (Inlyta) 5 mg to gange dagligt. Sunitinib gives á 50 mg to gange dagligt i 4 uger, efterfulgt af 2 ugers pause, i ansøgers analyse.

Tabel 4: Anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser, angivet i SAIP, december 2019.

Lægemiddel	Styrke	mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pembrolizumab (Keytruda)	25 mg/ml	200 mg	4 ml	████████	Amgros
Axitinib (Inlyta)	7 mg	5 mg	56 stk.	████████	Amgros
Sunitinib	50 mg	50 mg	28 stk.	████████	Amgros
Nivolumab	240 mg	3 mg/kg	1 stk.	████████	Amgros
Nivolumab	240 mg	480 mg	1 stk.	████████	Amgros
Ipilimumab	1 mg/kg	5 mg/ml	10 ml	████████	Amgros

Amgros' vurdering

Amgros anvender den billigste pakningsstørrelse af lægemidlerne og ændrer priserne i analysen fra AIP til SAIP. Efter konsultation med klinikere udpeget af regionerne, ændrer Amgros doseringen for pembrolizumab (Keytruda) fra en fast dosis til en vægtbaseret dosis, da dette i højere grad stemmer overens med dansk klinisk praksis. Amgros antager, i sin hovedanalyse, en dosering på 2 mg pembrolizumab (Keytruda) pr. kg legemsvægt pr. administration og en gennemsnitlig legemsvægt på 75,6 kg (11) hvilket giver 151,2 mg pembrolizumab pr. administration i Amgros' hovedanalyse. I Amgros' hovedanalyse gives 50 mg sunitinib kun en enkelt gang dagligt i 4 uger, efterfulgt af 2 ugers pause, jf. produktresuméet for sunitinib.

Ansøgers tilgang accepteres ellers.

Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostninger er opdelt i hospitalsomkostninger til lægemiddeladministration og hospitalsomkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Administrationsomkostninger

I P1 har ansøger inkluderet administrationsomkostninger til intravenøs infusion af pembrolizumab (Keytruda) og nivolumab i kombination med ipilimumab. Da administrationsomkostningerne er estimeret på baggrund af de gennemsnitlige behandlingstidspunkter, er der kun inkluderet administrationsomkostninger i år 1 og år 2, da ingen patienter behandles med disse lægemidler i analysens resterende tidshorisont.

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger til oral administration af axitinib (Inlyta) eller sunitinib, da ansøger antager, at der ikke er nogle omkostninger forbundet med dette. Ydermere har ansøger ikke inkluderet omkostninger til monitorering, scanninger eller opfølgning i sin analyse, da ansøger antager, at disse omkostninger er ens for alternativerne.

*Ansøger har anvendt en mikrobaseret tilgang til opgørelsen af ressourceforbruget ved IV administration af lægemidlerne, på baggrund af en analyse af Sørensen et al. fra 2014 og ekspertudsagn (12). De inkluderede omkostninger er omkostninger forbundet med sygeplejerskers, farmakonomers og serviceassistenters tidsforbrug ved IV infusion af lægemidlerne, samt omkostninger til leje af lokaler til behandling. Den gennemsnitlige hospitalsomkostning pr. IV administration for pembrolizumab (Keytruda) kan ses under "hospitalsomkostning" i **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** for pembrolizumab (Keytruda), og i*

Tabel 6 for nivolumab i kombinationsbehandling og som monoterapi. Den gennemsnitlige hospitalsomkostning er ganget med antal administrationer af lægemidlerne i hhv. år 1 og år 2, hvilket er estimeret vha. de gennemsnitlige behandlingstænder i Tabel 3 og lægemidlernes behandlingsregimer. I Tabel 5 er de totale administrationsomkostninger for pembrolizumab (Keytruda) vist og i

Tabel 6 de totale administrationsomkostninger for nivolumab i kombinationsbehandling og i monoterapi.

Tabel 5: Opgørelse over den totale hospitalsomkostning ved IV administration af pembrolizumab (Keytruda) i år 1 og år 2, diskonterede tal.

	God prognosegruppe	Intermediær + dårlig prognosegruppe
År 1		
Antal administrationer	17,38	17,38
Hospitalsomkostning, [DKK]	943,50	943,50
IV omkostning år 1, [DKK]	15.768,20	15.768,20
År 2		
Antal administrationer	4,45	2,95
Hospitalsomkostning, [DKK]	881,83	881,83
IV omkostning år 2, [DKK]	3625,35	2409,03
Total, [DKK]	19.393,56	18.177,23

Tabel 6: Opgørelse af de totale hospitalsomkostninger til IV administration af nivolumab + ipilimumab og nivolumab i monoterapi, diskonterede tal.

	År 1, første 12 uger	År 1, efter første 12 uger	År 2
Antal administrationer	4	9,89	4,55
Hospitalsomkostninger, [DKK]	1224,33	996	1224,33
IV omkostning år 1-2, [DKK]	4708,97	9440,11	5154,48
Total, [DKK]			19.303,57

Amgros' vurdering

Amgros anvender i sin hovedanalyse DRG-taksten fra 2019 11MA98 på 1.910 DKK, da den omfatter infusion af immunmodulerende behandling til patienter med metastaserende nyrekræft.

Amgros ændrer ansøgers tilgang til estimering af hospitalsomkostninger, og anvender DRG-taksten fra 2019 11MA98 til at estimere administrationsomkostninger i sin hovedanalyse.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet bivirkninger med en frekvens $\geq 5\%$ og grad 3 eller mere, som ansøger har fået vurderet behandlingskrævende af en ekspert, se Tabel 7. I sammenligningen med sunitinib (P2) har ansøger anvendt bivirkningsdata fra KEYNOTE-426 studiet (9), mens CHECKMATE-214 studiet (10) er anvendt i sammenligningen

med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1). Bivirkningsfrekvenserne i KEYNOTE-426 studiet (9) er ikke opdelt i subgrupper, og ansøger har derfor anvendt bivirkningsfrekvensen fra den overordnede population (dvs. alle prognosegrupper) til at estimere bivirkningsfrekvenserne i god prognosegruppe. Bivirkningsfrekvensen for nivolumab i kombination med ipilimumab er angivet for intermedier og dårlig prognosegruppe. Ressourceforbruget ved de inkluderede bivirkninger er baseret på DRG-takster fra 2019. De totale bivirkningsomkostninger er vist i Tabel 8.

Tabel 7: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta), sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Bivirkning	Pembrolizumab + axitinib	Sunitinib	Nivolumab + ipilimumab	Enhedsomkostning [DKK]	DRG2019 takst
	% af patienter med grad ≥ 3 bivirkning				
Diarré	9.1	4.7	4.0	4.848,00	06MA11
Hypertension	22.1	19.3	0.0	15.364,00	05MA11

Tabel 8: Totale hospitalsomkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Bivirkning	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta) [DKK]	Sunitinib [DKK]	Nivolumab + ipilimumab [DKK]
Diarré	441	194	194
Hypertension	3395	2965	0
Total	3836	3159	193

Amgros' vurdering

Amgros har fået de inkluderede bivirkninger valideret af klinikere udpeget af regionerne. Ydermere har Amgros fået valideret antagelsen om, at bivirkningsfrekvensen i den overordnede population kan bruges til at estimere bivirkningsfrekvensen i god prognosegruppe og ser ingen grund til at ændre i ansøgers antagelser.

Ved mangel på data, accepterer Amgros ansøgers tilgang, men understreger, at tilgangen er forbundet med usikkerheder, som kan have betydning for det samlede resultat af analysen.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Omkostningerne forbundet med patienttid er estimeret på baggrund af den tid patienten bruger på lægemiddeladministration, samt transporttid til og fra behandling. Omkostninger og transporttiden er opgjort fra et dansk studie, hvor en transportomkostning på 100 DKK pr. behandling er estimeret (12). Omkostninger for patienttid er værdisat vha. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger med en enhedsomkostning på 182 DKK for patienttid. Ansøger har estimeret, at patienter der behandles med pembrolizumab (Keytruda) bruger 2,08 timer pr. behandling, hvilket giver en patientomkostning på 375 DKK pr. behandling med pembrolizumab (Keytruda), se Tabel 9.

Tabel 9: Gennemsnitlige patientomkostninger ved behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), diskonterede tal.

	God prognosegruppe	Intermediær og dårlig prognosegruppe
År 1		
Antal administrationer	17,38	17,38
Patientomkostning, pr. administration [DKK]	375	375
Transportomkostning [DKK]	100	100
Totale patientomkostning [DKK]	7938,42	7938,42
År 2		
Antal administrationer	4,45	2,95
Patientomkostning [DKK]	375	375
Transportomkostning [DKK]	100	100
Totale patientomkostning [DKK]	1952,80	1297,63

I de første 12 uger af behandling med nivolumab + ipilimumab, har ansøger estimeret en gennemsnitlig patienttid på 3,58 timer, hvilket giver en gennemsnitlig patientomkostning pr. behandling på 645 DKK (12). Efter de første 12 uger, gives nivolumab som monoterapi, og ansøger har estimeret en gennemsnitlig patienttid på 2,58 timer pr. behandling, hvilket giver en gennemsnitlig patientomkostning på 465 DKK pr. behandling. Ligeledes er der for nivolumab + ipilimumab antaget en transportomkostning på 100 DKK pr. behandling (12), se Tabel 10.

Tabel 10: Totale patientomkostninger for nivolumab i kombination med ipilimumab, diskonterede tal.

	År 1, første 12 uger	År 1, efter første 12 uger	År 2
Antal administrationer	4	9,89	4,55
Patientomkostninger [DKK]	645	465	1224,33
Transportomkostninger [DKK]	100	100	5154,48
Totale patientomkostninger [DKK]	2865,38	5355,08	3136,47

Amgros' vurdering

Ansøger har diskonteret patientomkostninger i år 1 i sin analyse. Amgros anvender ikke-diskonterede patientomkostninger i år 1 i sin hovedanalyse, men diskonterer efterfølgende år.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Behandlingslængder baseret på studiers opfølgningstider
- Inkludering af 2. linjebehandling i hovedanalysen
- Behandlingslængder baseret på studiers opfølgningstid og inkludering af 2. linjebehandling
- Inkludering af hospitalsomkostninger i progredieret stadie til monitorering, opfølgning og scanning

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, efter konsultation med klinikere udpeget af regionerne, at ansøgers valg af 2. linjebehandlinger ikke er i tråd med dansk klinisk praksis. Ansøger har antaget, at patienter i god prognosegruppe kan blive behandlet med immunterapi sekventielt, hvilket ikke er de udpegede klinikers vurdering.

Amgros vurderer, at det kan være relevant at belyse betydningen af inklusion af 2. linjebehandlinger i en følsomhedsanalyse, for at reflektere dansk klinisk praksis. Amgros har derfor konsulteret udpegende klinikere om valg af 2. linjebehandlinger i god og intermediær og dårlig prognosegruppe, samt andelen af patienter som vil modtage de inkluderede 2. linjebehandlinger. Desuden vælger Amgros at ændre behandlingslængderne i 2. linje efter konsultation med udpegende klinikere. Amgros understreger, at der ikke er taget højde for 2. linjebehandlinger i den kliniske merværdi, hvorfor resultatet af følsomhedsanalysen ikke kan benyttes til at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger per patient i forhold til den kliniske merværdi.

Amgros udarbejder yderligere en følsomhedsanalyse, der udvider tidshorisonten, for at belyse usikkerheden omkring valg af tidshorisont og effekten på meromkostningerne i de to prognosegrupper, ved en længere tidshorisont. Amgros har anvendt ansøgers fulde ekstrapolering af ToT data, hvilket er gjort over 12 år, til at estimere gennemsnitlige behandlingslængder for alternativerne i følsomhedsanalysen.

Amgros udarbejder også følgende følsomhedsanalyser: anvendelse af en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) fremfor vægtbaseret dosering, som benyttes i Amgros' hovedanalyse. Denne følsomhedsanalyse laves for at belyse usikkerheden omkring doseringen af pembrolizumab (Keytruda).

Amgros udarbejder også en følsomhedsanalyse, hvor de gennemsnitlige behandlingslængder er ændret +/- 20 %. Formålet med denne følsomhedsanalyse er at belyse usikkerheden omkring valget af behandlingslængder og effekten af en kortere og længere behandlingslængde på meromkostningerne. Der udarbejdes også en følsomhedsanalyse, der antager, at der ikke er forskel på fordelingen mellem 2. linjebehandlinger, efter 1. linjebehandling med enten pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) eller nivolumab i kombination med ipilimumab.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta), i ansøgers analyse er:

- For nivolumab i kombination med ipilimumab for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) ca. [REDACTED] DKK
- For sunitinib for patienter i god prognosegruppe (P2) ca. [REDACTED] DKK

Hvis ansøgers analyse udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger hhv. ca. 620.000 DKK i P1 og ca. 923.000 DKK i P2.

Resultaterne for intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) er præsenteret i Tabel 11, mens resultatet for god prognosegruppe (P2) er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	22.644	19.102	3.542
Patientomkostninger	9.553	11.685	- 2.132
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 12: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe (P2), DKK.

God prognosegruppe	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	23.860	3.159	20.701
Patientomkostninger	10.208	0	10.208
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, dog med anvendelse af en vægtbaseret dosering af pembrolizumab (Keytruda).

De inkrementelle omkostninger per patient for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i Amgros' hovedanalyse er:

- For nivolumab i kombination med ipilimumab i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) ca. [REDACTED] DKK.
- For sunitinib i god prognosegruppe (P2) ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) ca. 1.200.000 DKK ved sammenligning med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og ca. 1.400.000 DKK ved sammenligning med sunitinib (P2). De totale inkrementelle omkostninger bliver hhv. ca. 306.000 DKK for P1 og 1.012.000 DKK per patient for P2.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 13 og Tabel 14 for hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe (P1) og god prognosegruppe (P2).

Tabel 13: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (P1), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	42.252	34.702	7.549
Patientomkostninger	9.553	11.685	-2.132
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 14: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter i god prognosegruppe (P2), DKK.

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Sunitinib	Inkrementelle omkostninger [DKK]
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	44.886	3.159	41.727
Patientomkostninger	10.208	0	10.208
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse, der inkluderer 2. linjebehandlinger. Amgros har konsulteret udpegede klinikere om, hvilke lægemidler der vil benyttes efter behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i 1. linje i begge prognosegrupper, samt valg af 2. linjebehandling for komparatorerne. De anvendte 2. linjebehandlinger og andelen af patienter, der modtager hvert behandlingsvalg i 2. linje, er præsenteret i Tabel 15. I følsomhedsanalysen, hvor det antages, at der ikke er forskel på 2. linjebehandlingerne i

P1, har Amgros antaget en tilsvarende fordeling i 2. linjebehandling for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) som ved nivolumab i kombination med ipilimumab, som ses i Tabel 15.

For at belyse usikkerheden omkring doseringen af pembrolizumab (Keytruda), har Amgros udarbejdet en følsomhedsanalyse, der anvender en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) i Amgros' hovedanalyse, i stedet for en vægtbaseret dosering. Doseringsregimet ved en fast dosering af pembrolizumab (Keytruda) er præsenteret under Lægemiddelomkostninger. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 15: Valgte 2. linjebehandlinger i Amgros' følsomhedsanalyse og den antagende fordeling mellem alternativerne vist i procent (%).

	Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	Nivolumab + ipilimumab	Sunitinib
Pazopanib	40 %	75 %	-
Nivolumab	-	-	66 %
Cabozantinib	60 %	25 %	33 %

I Tabel 16 viser de anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser, som ikke er præsenteret i Tabel 4. Efter konsultation med udpegende klinikere, har Amgros ændret behandlingens længde i 2. linje til at være gennemsnitlig 8 måneder for alle alternativerne i både P1 og P2.

Tabel 16: Anvendte pakningsstørrelser og lægemiddelpriser i Amgros' følsomhedsanalyse, angivet i SAIP, december 2019.

Lægemiddel	Styrke	mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pazopanib	400 mg	800 mg	60 stk.	████████	Amgros
Cabozantinib	60 mg	60 mg	30 stk.	████████	Amgros

Tabel 17: Oversigt over resultaterne af Amgros' følsomhedsanalyse for P1 og P2.

Følsomhedsanalyse	P1 [DKK]	P2 [DKK]
Amgros' hovedanalyse	████████	████████
Inklusion af 2. linjebehandling	████████	████████
Fast dosering af pembrolizumab (Keytruda)	████████	████████
Tidshorisont på 12 år	████████	████████
+20 % længere behandlingens længde	████████	████████
-20 % kortere behandlingens længde	████████	████████
Ens 2. linjebehandling mellem alternativerne i P1	████████	█

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) bliver ikke anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager, at 240 patienter årligt kandiderer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i P1. I P2 antager ansøger, at 60 patienter årligt kandiderer til behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta). Ansøger har i begge populationer antaget et markedsoptag på 35 % i år 1 og 55 % efterfølgende år. Tabel 18 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt i P1, mens Tabel 19 viser estimat for antal patienter i P2.

Tabel 18: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år i P1.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	84	132	132	132	132	0	0	0	0	0
Nivolumab + ipilimumab	156	108	108	108	108	240	240	240	240	240

Tabel 19: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år i P2.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pembrolizumab (Keytruda) + axitinib (Inlyta)	21	33	33	33	33	0	0	0	0	0
Sunitinib	39	27	27	27	27	60	60	60	60	60

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøgers metode i budgetkonsekvenserne er i tråd med Amgros' metodevejledning. Efter at have konsulteret udpegede klinikere, ændrer Amgros markedsoptaget for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i god prognosegruppe i år 2 til år 5 i budgetkonsekvenserne, og for alle 5 år i intermedier og dårlig prognosegruppe. Amgros reducerer desuden, på baggrund af samtaler med klinikere, patientantallet i intermedier og dårlig prognosegruppe.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger som i sin omkostningsanalyse, dog uden diskontering og ekskludering af patientomkostninger, jf. Amgros' metodevejledning. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne for pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) samt sunitinib (P2).

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1. For P2 vil budgetkonsekvenserne være på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 20 for P1 og Tabel 21 for P2.

Tabel 20: Ansøgers resultat for budgetkonsekvenserne for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 21: Ansøgers resultat for budgetkonsekvenserne for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros' budgetkonsekvensanalyser bygger på Amgros' hovedanalyse. I P1 antager Amgros, på grund af manglende data, et lige markedsoptag på 50 %, mellem pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) og nivolumab i kombination med ipilimumab i alle 5 år, ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta). Amgros reducerer patientantallet i intermedier og dårlig prognosegruppe med 20 %, da Amgros, af udpegede klinikere, er blevet informeret om, at ca. 20 % af patienterne i intermedier og dårlig prognosegruppe ikke tåler immunterapier. I P2 ændrer Amgros markedsoptaget ved anbefaling af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) i år 2-5 i budgetkonsekvenserne, fra 55 % til 80 %.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2, se Tabel 22 og Tabel 23.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 31 mio. DKK i år 5 for P1 og ca. 51 mio. DKK i år 5 for P2.

Tabel 22: Amgros' resultat for budgetkonsekvenserne for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 23: Amgros' resultat for budgetkonsekvenserne for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Amgros laver en følsomhedsanalyse på baggrund af Amgros' følsomhedsanalyse, hvor 2. linjebehandling er inkluderet i budgetkonsekvenserne for både P1 og P2. Ved inklusion af 2. linjebehandlinger i budgetkonsekvenserne vil de årlige budgetkonsekvenser være ca. ■■■■■ DKK i P1 og ca. ■■■■■ DKK i år 5 for P2, se Tabel 24 og Tabel 25.

Tabel 24: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne for P1, med inklusion af 2. linjebehandling.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Tabel 25: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne for P2, med inklusion af 2. linjebehandling.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta) er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med nivolumab i kombination med ipilimumab (P1) og meget høje meromkostninger sammenlignet med sunitinib (P2). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for de inkluderede lægemidler, specielt måden hvorpå pembrolizumab (Keytruda) doseres, er af betydning for lægemiddelomkostningen relateret til pembrolizumab (Keytruda). Ved anvendelse af en vægtbaseret dosis af pembrolizumab (Keytruda) frem for en fast dosis, ses der en besparelse på lægemiddelomkostninger på omkring [REDACTED] DKK pr. patient i begge populationer. Følsomhedsanalyserne viste, at det mest følsomme parameter i analysen er doseringen af pembrolizumab (Keytruda) og behandlingslængderne, mens en forlængelse af tidshorisonten har minimal betydning for analysens resultat. Hvis 2. linjebehandlinger inkluderes i analysen, stiger meromkostningerne i P1 og falder i P2, men resulterer dog fortsat i høje meromkostninger i P1 og meget høje meromkostninger i P2.

6 REFERENCER

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T SLV and S. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark - Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries 2017. [Internet]. Available from: www.ancre.nu
2. Dansk Renal Cancer Group (DaRenCa) for Dansk Urologisk Cancer Group (DUCG). Kliniske retningslinjer, Nyrecancer. 2013.
3. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L SM. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? 2019;
4. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
5. Heng DYC et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794–9.
6. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017; Available from: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
7. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Inlyta. 2019;
8. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, Keytruda. :1–148.
9. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116–27.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–90.
11. Statens Institut for Folkesundhed. Statens Institut for Folkesundhed. 2005.
12. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. 2014.

Den 16. December 2019

Medicinrådet
Att.: Anne Sofie Gram



MSD Danmark ApS
Havneholmen 25
1561 København V
T (+45) 44 82 40 00
msd.com

Høringssvar fra MSD Danmark vedrørende vurdering af den kliniske merværdi for pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til udkast til Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi for pembrolizumab i kombination med axitinib til førstelinjebehandling af metastaserende nyrecellekarcinom.

Da en hurtig patientadgang til ny behandling har højeste prioritet for MSD Danmark, ser vi ikke anledning til at opponere mod Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi. Vi mener, at vurderingen afspejler metodevejledningen, og sekretariatet har undervejs været meget professionelt og tilgængeligt.

Vi noterer os, at Medicinrådet både fsva. klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 2 har vurderet, at den samlede værdi af pembrolizumab i kombination med axitinib til patienter med mRCC "ikke kan kategoriseres". Vi bemærker i den henseende særligt fagudvalgets vurdering om, at de tilgængelige data for pembrolizumab/axitinib tyder på, at der er en sammenlignelig effekt og sikkerhedsprofil i forhold til nivolumab/ipilimumab samt, at pembrolizumab i kombination med axitinib har bedre effekt og ikke en dårligere sikkerhedsprofil end sunitinib.

Vi vil som nævnt ikke opponere mod kategoriseringen, men vi er uenige i tillægsformuleringen til kategoriseringen om, at nivolumab/ipilimumab må anses som det bedste behandlingsvalg, indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt.

Vi mener af nedenstående grunde, at der allerede med det nuværende datagrundlag er klare signaler, som understøtter at pembrolizumab/axitinib er et bedre eller som minimum ligeværdigt behandlingsvalg sammenlignet med nivolumab/ipilimumab:


1. For det første må den samlede bivirkningsbyrde ved nivolumab/ipilimumab vurderes at være større end for pembrolizumab/axitinib. I den forbindelse skal det bemærkes, at bivirkningsbyrden kun afdækkes delvist ved effektmålet i protokollen, som er hyppigheden af grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger. Frekvensen af bivirkninger siger således ikke noget om håndterbarhed eller konsekvens for patienten. Til belysning af dette er man nødt til at se på bivirkninger, som medfører indlæggelse og/eller behandlingsophør. I forhold til sidstnævnte elementer fremgår det af CM214-studiet, at 29,6% af patienterne, der modtog nivolumab/ipilimumab oplevede en behandlingsrelateret alvorlig bivirkning (SAE) ([1] s. 108), mens det samme var tilfældet for 23,8% af patienterne i behandling med pembrolizumab/axitinib i KN426 ([2] s. 111). Der ses således en øget forekomst af SAE ved behandling med nivolumab/ipilimumab, og da kategorien bl.a. dækker indlæggelser, markerer dette forhold en forskel i byrde for sundhedsvæsenet og ikke mindst konsekvens for patienten. Den større bivirkningsbyrde ved nivolumab/ipilimumab kommer yderligere til udtryk ved, at 21,6% patienterne i behandling med nivolumab/ipilimumab måtte afbryde behandlingen på grund af en behandlingsrelateret bivirkning [3], mens det til sammenligning blot var 8,2% af patienterne i behandling med pembrolizumab/axitinib i KN426, der måtte stoppe behandlingen på grund af en behandlingsrelateret bivirkning [4]. Sammenfattende kan det således konkluderes, at pembrolizumab/axitinib er domineret af velkendte og håndterbare bivirkninger fra axitinib, mens nivolumab/ipilimumab derimod viser høj frekvens af de immunrelaterede bivirkninger, der kan kræve håndtering med indlæggelse af patienten (målt ved SAE) for administration af højdosis steroid og som kan blive permanente.

2. For det andet svækkes rationale for at kombinere nivolumab med ipilimumab yderligere ved, at der – i modsætning til bivirkningsprofilen – er tvivl om ipilimumabs bidrag til effekten. I EMAs vurderingsrapport anføres det således, at det ikke er muligt at vurdere i hvilket omfang, ipilimumab bidrager til effekten ved kombinationsbehandlingen, da der ikke foreligger data for antitumoraktiviteten ved kombinationsbehandlingen sammenlignes med nivolumab monoterapi: *"The lack of demonstration of the contribution to efficacy of ipilimumab is considered an important issue, because the efficacy of nivolumab in RCC is evident, while the clinical benefit from ipilimumab in RCC has not been demonstrated. This is especially relevant considering that addition of ipilimumab leads to a more unfavourable safety profile than nivolumab monotherapy as shown by the applicant. In addition, the benefit/risk balance for ipilimumab monotherapy (MDX010-11) was not considered sufficiently favourable by the applicant to warrant further development in advanced RCC"* ([1] s. 90).
3. For det tredje hviler rationale for at kombinere pembrolizumab og axitinib på et sikkert grundlag, da de to behandlings virkningsmekanismer supplerer hinanden og har vist effekt hver for sig. Dette kommer også til udtryk ved klare signaler i datagrundlaget om en bedre effekt ved pembrolizumab/axitinib end nivolumab/ipilimumab. Som det fremgår af den indirekte analyse i vores ansøgning på OS, PFS og ORR, så er pembrolizumab/axitinib numerisk bedre og tenderede til statistisk signifikant sammenlignet med kombinationen af nivolumab og ipilimumab på alle effektmål. Hazard ratioen for OS er vel at mærke 0,79, og det er således vanskeligt at forstå, hvorfor pembrolizumab/axitinib ikke som minimum må anses som et ligeværdigt behandlingsvalg.

I tillæg til, at formuleringen om manglende ligeværdighed efter vores vurdering ikke flugter med signalerne i det tilgængelige datagrundlag, mener vi desuden, at formuleringen er uhensigtsmæssig, såfremt den afskriver muligheden for at anvende pembrolizumab/axitinib til bl.a. subpopulationer af patienter, der ikke tåler nivolumab/ipilimumab. Med bivirkningsprofilen for nivolumab/ipilimumab in mente må der således formodes at være en ikke uvæsentlig del af patienterne, som ikke vil kunne håndtere dette kombinationsregime (eksempelvis patienter med autoimmune sygdomme).

Vi håber derfor, at ovenstående elementer nøje overvejes og tages med i betragtning, når Medicinrådet foretager den endelige vurdering af, om pembrolizumab/axitinib – der har vist den til dato højeste overlevelsesrate i et fase-3-studie i RCC – skal anbefales til standardbehandling eller ej.

Med venlig hilsen,



Simon Leth
Chef for sundhedsøkonomi

Referencer:

- [1] EMA. European Public Assessment Report: CM214
- [2] EMA. European Public Assessment Report: KN426
- [3] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 1–16.
- [4] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116–1127.

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

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om vurderingen

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

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

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

Dokumentoplysninger

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

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 11. december 2019

Indhold

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

1 Lægemiddelinformationer

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

2 Medicinrådets konklusion

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

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

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

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

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

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

3 Forkortelser

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

4 Formål

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

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

5 Baggrund

Nyrekræft

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

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

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

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

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

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

Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

Anvendelse af det nye lægemiddel

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

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

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

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

6 Metode

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

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

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

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

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

7 Litteratursøgning

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

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

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

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

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

8 Databehandling

Klinisk spørgsmål 1:

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

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

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

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

Klinisk spørgsmål 2:

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

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

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

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

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

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

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

Tabel 2: Kategorier og resultater

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

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

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

9.1.1 Gennemgang af studier (klinisk spørgsmål 1 og 2)

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

Karakteristika

Keynote-426:

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

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

CheckMate 214:

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

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

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

Population

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

Tabel 3: Baselinekarakteristika i Keynote-426 [13]

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

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

		Intermediær/dårlig		ITT-population	
		Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab	
		n	(%)	n	(%)
Antal patienter		425		550	
Mænd		314	73,9	413	75
Alder ≥ 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
	≥ 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
	≥ 2	335	79	427	78
Tidligere behandling	stråling	52	12,2	63	11
	nefrektomi	341	80,2	483	82

Studiernes sammenlignelighed og relevans ift. dansk patientpopulation

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

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

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

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

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

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

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

9.1.2 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 1)

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

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

Samlet overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

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

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

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

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

De hyppigste bivirkninger forbundet med behandling med pembrolizumab i kombination med axitinib er diarré (54 %), hypertension (45 %), træthed (38 %), hypothyreoidisme (35 %), nedsat appetit (30 %), palmar-plantar 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 leverenzymmer overvejes når pembrolizumab anvendes i monoterapi.

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

Samlet vurdering

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

9.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

Tabel 5: Kategorier og resultater

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

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

9.2.1 Resultater og vurdering (klinisk spørgsmål 2)

Resultater og vurdering af de 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.

Samlet overlevelse (kritisk)

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

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Livskvalitet (kritisk)

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

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

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

Alvorlige bivirkninger (grad 3-4) (vigtig)

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

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

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

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

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

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

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

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

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

Samlet vurdering

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

Objektiv responsrate (vigtig)

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

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

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

Samlet vurdering

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

9.2.2 Evidensens kvalitet

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

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

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

10 Andre overvejelser

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

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

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

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

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Konklusion for klinisk spørgsmål 1:

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

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

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

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

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

Konklusion af klinisk spørgsmål 2:

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

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

Fagudvalget lægger i vurderingen vægt på:

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

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

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

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

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

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

14 Referencer

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

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

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

Versionslog

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

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

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

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

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

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

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

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

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

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

Study: KEYNOTE-426

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

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

Overall survival (follow up: median 32.4 months)

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

Progressionfree survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Certainty assessment							№ 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)		

Objective response rate

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

Quality of life

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Author(s): Motzer et al. 2019.

Study: CheckMate-214

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

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

Overall survival (follow up: 32.4 months)

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

Progression free survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life

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

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

Explanations

a. Only one study available for evaluation

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

Klinisk spørgsmål 2 - patienter med mRCC i IMDC god prognosegruppe

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

Study: KEYNOTE-426

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

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

Overall survival

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

Progressionfree survival

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

Adverse events grade 3-4

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

Objective response rate

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

Quality of life - not reported

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

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

Explanations

a. Only 1 study available for evaluation

Application for the assessment of pembrolizumab, in combination with axitinib, for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults.

Contents

1	Basic information.....	4
2	Abbreviations.....	5
3	Summary.....	5
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	8
4.2	Beskrivelser af studier	9
5	Kliniske spørgsmål	10
5.1	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?	10
5.1.1	Præsentation af studier	11
5.1.2	Resultater per studie	11
5.1.3	Komparative analyser	12
5.2	Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?	19
5.2.1	Præsentation af studier	19
5.2.2	Resultater per studie	19
5.3	Komparative analyser	20
6	References	25
7	Appendices	27
7.1	Main characteristics of included studies	27
7.2	Baseline characteristics.	36

7.3	Resultater per studie – klinisk spørgsmål 1.....	37
7.3.1	Table A3-1 Results of study KN426 Intermediate/dårlig subgroup.....	37
	Table A3-2 resultater fra CM214 Intermediær/dårlig subgruppe.....	40
7.4	Resultater per studie – klinisk spørgsmål 2.....	41
7.4.1	Table A3-3 KN426 god prognosegruppe.....	41
7.5	Yderligere analyser	43
7.6	Resultater per PICO (klinisk spørgsmål 1).....	45
7.7	KN426 Forest plot for OS, ITT, DBL24aug2018.....	47
7.8	Forest plot for PFS, ITT, DBL24aug2018	48
7.9	Appendix: PD-L1 i renalcellecarcinom.....	49
7.10	Appendix. Dosering	51
7.11	Bivirkninger af særlig interesse observeret i KN426	52

General information

This application form should be submitted to the Danish Medicines Council (*Medicinrådet*) for the assessment of new medicines and new indications. The purpose of the form is to provide an overview of the basic information, literature search, study, and analysis results that will serve as the basis for the assessment. It indicates the minimum required information needed for the assessment.

The assessment of the pharmaceutical will be based on the outcomes defined in the protocol. Results for all critical and important outcomes (*kritiske og vigtige effektmål*) must be addressed in the application. The results of less important outcomes (*mindre vigtige effektmål*) do not need to be addressed. For all the data provided, a reference is mandatory.

During the completion of this form, elements should not be removed from the document. All sections should be filled in (if a section is not applicable, state “not applicable” and explain why). Table examples are provided in the form. Layout may deviate from the template to accommodate data; however, all requested information must be stated. We accept submission of appendices. Audits of literature searches and data analyses will occur.

In order to minimize translation errors between the application and the assessment report, submission in Danish is preferred.

If confidential data are submitted, highlight the data in yellow and write the expected publication date in a comment. If confidential data are submitted in an appendix, the document must in addition be watermarked as “confidential.”

The application will be published simultaneously with the final assessment and recommendation report on the Danish Medicines Council's web page (www.medicinraadet.dk). Any data that will be considered in the assessment report will be published with the final application.

Checklist before submitting the application form:

- Are all relevant fields in the application form filled in?
- Are references indicated for all data?
- Is the application explicit and self-explanatory?
- Does the application meet the general requirements defined in the *Process and Methods Guide (version 2.0)* of the Danish Medicines Council for new medicines and new indications?
- Does the application meet the specific requirements in the protocol?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) described?
- Are deviation(s) from the protocol (if any) justified?

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Thomas Le Fevre
Title	Health Economist
Area of responsibility	Health Economy and Market Access
Phone	+45 6011 0280
E-mail	Thomas.le.fevre@merck.com
Name	Mads Duus Hjortsø
Title	Medical Advisor, oncology
Area of responsibility	Medical science
Phone	+45 2868 1350
E-mail	Mads.duus.hjortsoe@merck.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Keytruda og Inlyta
Generic name	Pembrolizumab og axitinib
Marketing authorization holder in Denmark	MSD Danmark ApS
ATC code	L01XC18 og L01XE17
Pharmacotherapeutic group	
Active substance(s)	
Pharmaceutical form(s)	
Mechanism of action	
Dosage regimen	Pembrolizumab 200 mg som i.v. infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt p.o.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarinom (RCC) hos voksne.
Other approved therapeutic indications	
Will dispensing be restricted to hospitals?	yes
Combination therapy and/or co-medication	
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	

Orphan drug designation	
-------------------------	--

2 Abbreviations

BICR	Blinded Independent Central Review
CM	Checkmate
DBL	Database Lock
KN	Keynote
PD-1	Programmed Death-1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
RCC	Renal Celle Carcinom
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

3 Summary

Keytruda (pembrolizumab) i kombination med axitinib er godkendt af Europa Kommissionen til førstelinjebehandling af avanceret renalcellecarcinom (RCC) hos voksne.

Nærværende ansøgning om ibrugtagning som standardbehandling bygger på evidens fra KEYNOTE-426 (KN426), der er et dobbeltblindet, multicenter fase 3 studie, som har undersøgt pembrolizumab i kombination med axitinib over for sunitinib. Da studiets resultater blev præsenteret i februar i år var sunitinib/pazopanib standardbehandling i Danmark. KN426 dokumenterer en klinisk merværdi af pembrolizumab + axitinib overfor sunitinib, idet patienter behandlet med pembrolizumab + axitinib oplevede en signifikant forbedret overlevelse sammenlignet med patienter i sunitinib-kontrolarmen uafhængigt af IMDC-prognosegruppe og PD-L1 ekspression. Vurderingen af pembrolizumab kombineret med axitinib ville således med al sandsynlighed have udmøntet sig i en anbefaling som standardbehandling, hvis komparatoren havde været sunitinib i overensstemmelse med, hvad der var dansk standardbehandling tidligere på året på det tidspunkt, hvor KN426 blev præsenteret første gang.

Den 13. marts 2019 anbefalede Medicinrådet imidlertid kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab som standardbehandling til patienter i intermedieær og dårlig prognosegruppe (pba. fase 3 studiet Checkmate (CM) 214), mens sunitinib, pazopanib og tivozanib den 20. februar 2019 blev vurderet som ligeværdige af Medicinrådet til behandling af patienter i alle tre IMDC prognosegrupper (god, intermedieær og dårlig). Da de anbefalede standardbehandlinger i Danmark således er afhængige af

prognosegruppe, har Medicinrådet vurderet, at det i forhold til dansk klinisk praksis ved behandling af RCC ikke er tilstrækkeligt alene at vurdere effekten af pembrolizumab i kombination med axitinib for den samlede RCC-population (alle prognosegrupper), som studiet ellers var statistisk designet til at undersøge. Medicinrådet efterspørger således, at pembrolizumab + axitinib sammenlignes med nivolumab + ipilimumab fsva. patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (*klinisk spørgsmål 1*) samt, at pembrolizumab + axitinib sammenlignes med sunitinib fsva. patienter i god prognosegruppe, jf. protokol af 14. august 2019 (*klinisk spørgsmål 2*).

Der foreligger ikke data for en direkte sammenligning af pembrolizumab + axitinib med nivolumab + ipilimumab og klinisk spørgsmål 1 skal dermed forsøges besvaret bl.a. via en indirekte sammenligning. Dette er som udgangspunkt muligt, idet de to kombinationsbehandlingsers respektive fase 3 studier indeholder den samme komparator (sunitinib), men følgende forhold medfører imidlertid væsentlige udfordringer for vurderingen:

1. Sunitinib-kontrolarmen opfører sig forskelligt i hhv. KN426 og CM214, idet der er observeret forskellige hyppigheder af grad 3-4 bivirkninger (forskul = 7,4%-point) – en væsentlig forskel, der kan formodes at have indflydelse på indirekte sammenligninger.
2. KN426 var ikke designet til at kunne drage konklusioner på baggrund af eksplorative analyser i subgrupper af patienter.
3. I KN426 var den maksimale behandlingstængde for patienter i behandling med pembrolizumab og axitinib 35 cykler pembrolizumab, svarende til maksimalt 2 års immunterapeutisk behandling. I CM214 var behandlingstophør med nivolumab monoterapi som vedligeholdelsesbehandling efter 24 måneder imidlertid frivillig.
4. Cross-over var ikke tilladt i KN426, mens et amendment i CM214 muliggjorde cross-over for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe randomiseret til sunitinib. Muligheden for cross-over i CM214 kan have påvirket bl.a. OS.
5. Det er for nogle endepunkter muligt at foretage en indirekte sammenligning, men der skal tages en række forbehold herfor bl.a., fordi der er stor forskel på opfølgningstiden i KN426 og CM214. Resultater fra interim analyse 1 fra KN426 blev således rapporteret efter en median opfølgningstid på 12,8 måneder [1], mens CM214 rapporterede første gang efter 25,2 måneder [2]. Dette kan have indflydelse på både PFS og OS.
6. Der er i de to studier (KN426 og CM214) forskelle på, hvilke patientpopulationer der rapporteres data på.

Disse elementer indebærer selvsagt, at sammenligningsgrundlaget er særdeles usikkert, hvorfor der bør tages en række forbehold for de konklusioner, der drages herpå.

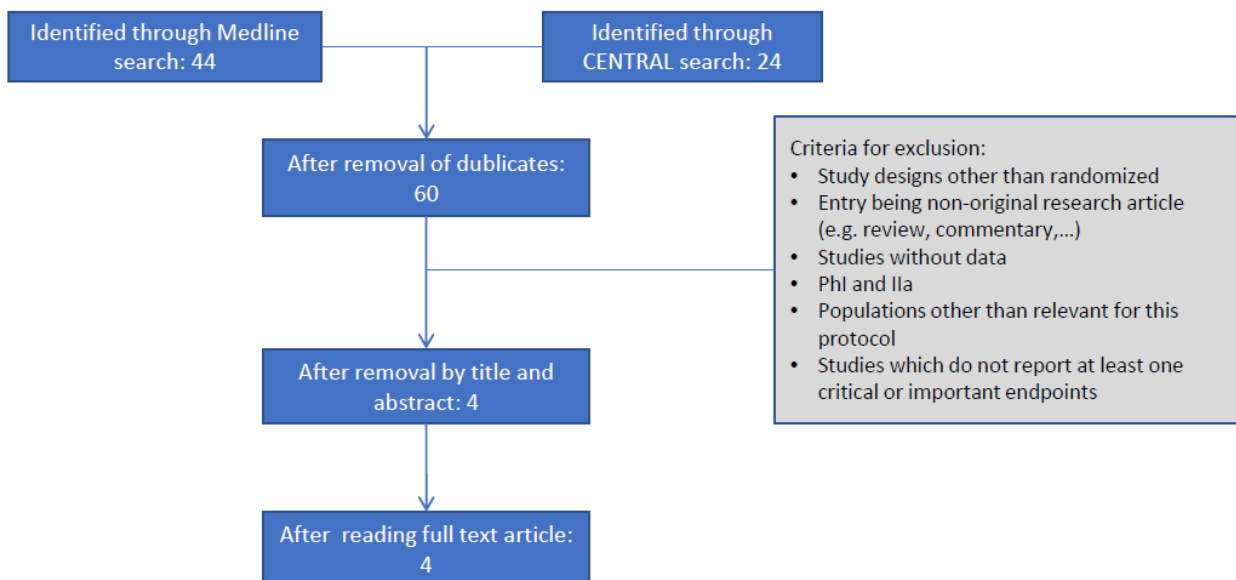
Med disse forbehold og usikkerheder in mente kan der dog identificeres signaler i sammenligningsgrundlaget, der indikerer, at pembrolizumab i kombination med axitinib har en **"merværdi af ukendt størrelse"** sammenlignet med nivolumab + ipilimumab fsva. patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Med den tilgængelige data kan der således påvises en numerisk forbedret OS, PFS og ORR til fordel for pembrolizumab + axitinib, mens hverken data for bivirkningsprofil eller livskvalitet med rimelighed kan sammenlignes.

Hvad angår sammenligningen med sunitinib i god prognosegruppe, kan der påvises en **"lille merværdi"**, idet pembrolizumab + axitinib bl.a. viser en signifikant bedre objektiv responsrate (ORR) end sunitinib i god prognosegruppe samt en forbedring af median PFS på 5 måneder (der dog med nuværende forholdsvis korte opfølgningstid endnu ikke er statistisk signifikant). I tillæg hertil skal det bemærkes, at der kan

observeres en generel overensstemmelse mellem det overordnede resultat i KN426, hvor begge primære endepunkter (OS og PFS) blev nået ved første interimanalyse, og de enkelte eksplorative subgrupper. Således ligger alle punktestimer for eksempelvis IMDC-prognosegrupperne til fordel for kombinationen af pembrolizumab og axitinib uden at adskille sig væsentligt fra det samlede resultat (se appendix).

4 Literature search

Søgestrengene beskrevet i protokollen blev anvendt til identifikation af relevant litteratur i hhv. Medline/Pubmed og Central/Cochrane Library. Søgningen blev foretaget 2. september 2019. To videnskabelige medarbejdere foretog litteratursøgningen uafhængigt af hinanden og eventuelle uoverensstemmelser mellem resultaterne blev efterfølgende løst ved konsensus.



Figur 1: Prisma flow diagram for litteratursøgningen i forbindelse med nærværende ansøgning.

4.1 Relevant studies

Table 3 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>*
Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma, Rini et al, NEJM, 2019[3]	Keynote-426 (KN-426)	NCT02853331	September 16, 2016 - January 27, 2020	1+2
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. Motzer RJ et al., Lancet Oncol. 2019 Aug 16. [4]	CM214	NCT02231749	October 13, 2014 - September 30, 2019	1
#3: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma, Motzer et al, NEJM, 2018[2]	CM214	NCT02231749		1
#4: Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial, Cella et al, Lancet oncology, 2019[5]	CM214	NCT02231749		1
<i>*when multiple clinical questions are defined in the protocol</i>				

4.2 Beskrivelser af studier

Se i øvrigt tabellerne A2-1 og A2-2.

I KN426 blev det undersøgt, om pembrolizumab i kombination med axitinib udviste bedre effekt end sunitinib i patienter med avanceret renalcellecarcinom.

Rationale for kombinationen af pembrolizumab og axitinib

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, der hæmmer Programmed Death-1, der findes på immunsystemets T-celler. Herved blokeres en negativ regulering af immunsystemets effektorfunktion og T-cellernes evne til at dræbe cancerceller forstærkes. Renalcellecarcinom er en af de tumortyper med det højeste niveau af infiltrerende immunceller[6] og der er derfor et rationale for immunterapi i renalcellecarcinom. Effekten af checkpointhæmning med anti-PD-1 i renalcellecarcinom blev først demonstreret med nivolumab i tidligere behandlede patienter[7]. Pembrolizumab har vist effekt som monoterapi i fase II studiet KN427[8]. Inden checkpoint inhibitorerne blev tilgængelige har immunterapi historisk været en del af behandlingen af avanceret renalcellecarcinom med IL-2. De seneste år har hæmning af angiogenese og VEGF været den primære behandling for patienter med avanceret renalcellecarcinom.

Axitinib er en tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der hæmmer bl.a. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) 1-3. VEGF signallerer er en vigtig faktor i patologisk angiogenese samt metastasering. Det er yderligere vist, at VEGF interagerer direkte med immunforsvaret og promoverer et immunsuppressivt nærmiljø ved rekruttering af regulatoriske T celler, driver makrofager mod en immunsuppressiv fænotype og hæmmer dræber-T-cellernes proliferation, effektorfunktion samt deres evne til at finde ind i tumoren. Hæmning af receptorer for VEGF er vist at normalisere det vaskulære system i tumorer og dermed afhjælpe hypoxi, højt tryk i vævet og bremse tumorens vækst. Ydermere afhjælpes en del af de immunhæmmende funktioner ved VEGF (reviewed i [9]).

Da de to virkningsmekanismer supplerer hinanden og har vist effekt hver for sig, er der et rationale for kombinationen. TKI i form af pazopanib eller sunitinib er afprøvet i kombination med immunterapi i form af pembrolizumab (KN018, [10]) eller nivolumab (CM016, [1]); alle kombinationer, der viste en høj forekomst af alvorlige bivirkninger. Et nyligt real world evidence-studie viste at axitinib havde en signifikant bedre OS end sunitinib i behandlingsnaive patienter [11] og bivirkningsprofilen er ydermere mindre voldsom for axitinib sammenlignet med sunitinib. Erfaringerne fra fase 1b studiet KN035 [12], hvor kombinationen af pembrolizumab og axitinib blev afprøvet i patienter med avanceret renalcellecarcinom, viste en god balance mellem effekt og bivirkninger og denne kombination blev valgt til fase III studiet KN426.

Usikkert rationale for kombinationen af nivolumab og ipilimumab

I modsætning til kombinationen af pembrolizumab og axitinib er rationalet for at kombinere nivolumab og ipilimumab usikkert, hvilket også bemærkes i EMAs vurderingsrapport [13]. I denne vurderingsrapport anføres det således, at ansøgeren ikke har data, hvor antitumoraktiviteten ved kombinationsbehandlingen sammenlignes med nivolumab monoterapi. Dette fremgår bl.a. ved følgende formulering fra vurderingsrapporten: *"The lack of demonstration of the contribution to efficacy of ipilimumab is considered*

an important issue, because the efficacy of nivolumab in RCC is evident, while the clinical benefit from ipilimumab in RCC has not been demonstrated. This is especially relevant considering that addition of ipilimumab leads to a more unfavourable safety profile than nivolumab monotherapy as shown by the applicant. In addition, the benefit/risk balance for ipilimumab monotherapy (MDX010-11) was not considered sufficiently favourable by the applicant to warrant further development in advanced RCC.” [13], s90. Med andre ord er det ikke muligt at vurdere i hvilket omfang, ipilimumab bidrager til effekten ved kombinationsbehandlingen. Som det fremgår af den kvalitative beskrivelse af bivirkninger i forbindelse med klinisk spørgsmål 1, er der til gengæld ikke tvivl om ipilimumabs bidrag til bivirkningsprofilen i kombinationsregimet.

KN426 og analyse med øget opfølgningstid

Der var i KN426 planlagt to interimanalyser og en endelig analyse. Ved første planlagte interimanalyse efter minimum 7 måneders opfølgning og minimum 305 PFS events var KN426 positiv for begge primære endepunkter PFS og OS (Database lock, (DBL) 24aug2018). Der var på det tidspunkt 12.8 måneders median follow up og observeret 156 OS events. Kun 17 af disse var i den gode prognosegruppe og i forbindelse med godkendelsesprocessen bad EMA derfor om et datasæt med øget opfølgningstid. Dette repræsenterede få måneders yderligere opfølgningstid (DBL 02jan2019) og er tilgængeligt både i produktresumet for Keytruda og i EPAR'en.

Medicinrådet har bedt om data med så lang opfølgningstid som muligt. Da den statistiske analyseplan i KN426 ikke specificerer et datapunkt med DBL 02jan2019 kan data herfra derfor udelukkende være deskriptive og ikke anvendes i statistiske analyser. MSD vil derfor i nærværende ansøgning holde sig til den i studieprotokollen præ-specificerede analyse ved interimanalyse 1, og data præsenteret vil i videst muligt omfang være herfra. Det vil tydeligt fremgå, hvis andre data anvendes.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 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?

Population: Voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention: Pembrolizumab i kombination med axitinib.

Komparator: Nivolumab i kombination med ipilimumab.

5.1.1 Præsentation af studier

Der findes ikke studier, der direkte adresserer klinisk spørgsmål 1. Til brug for besvarelsen af klinisk spørgsmål 1 anvendes derfor to studier, der hver især bidrager med data til besvarelsen.

Studiet KN426 er et fase III studie, der undersøgte kombinationen af pembrolizumab og axitinib over for sunitinib. Studiet inkluderede patienter på tværs af IMDC prognosegrupper, og de primære endepunkter var OS og PFS for hele patientpopulationen.

CM214 er et fase III studie, der undersøgte kombinationen af nivolumab og ipilimumab over for sunitinib. Studiet inkluderede patienter på tværs af IMDC prognosegrupper, og de primære endepunkter var ORR, OS og PFS i intermediær og dårlig prognosegruppe.

Studierne er beskrevet i yderligere detaljer i tabel A2-1 og A2-2

5.1.2 Resultater per studie

Data fra de to studier er beskrevet i tabel A3-1 og A3-2

Indirekte sammenligning og datatilgængelighed:

Der er en fælles komparator i de to studier i form af sunitinib og en indirekte sammenligning via eksempelvis Buchers metode er derfor mulig. En forudsætning for et validt resultat af dette er dog, at patientpopulationerne i analyserne er nogenlunde ens og at data er indsamlet og rapporteret på samme måde.

Der er i de to studier forskelle på hvilke patientpopulationer, der rapporteres data på, og dette kan ikke udelukkes at have indflydelse på resultaterne. Begge studier inkluderede patienter på tværs af prognosegrupper. Mens CM214 havde effekt mål i intermediær og dårlig prognosegruppe som primære endepunkt, og derfor rapporterer data i denne samlede gruppe, er der i KN426 kun leveret enkelte analyser i intermediær/dårlig prognosegruppe. Herunder følger punkter, hvor de to studier adskiller sig.

- Der er i studierne stor forskel på opfølgningstiden, hvilket kan have indflydelse på både PFS og OS. Resultater fra interim analyse 1 fra KN426 blev rapporteret efter en median opfølgningstid på 12,8 måneder[3], mens CM214 rapporterede første gang efter 25,2 måneder[2].
- Sammenlignet med CM214 var der i KN426 en større andel af patienterne inkluderet fra Asien (15,3% vs 8,7%), mens der i CM214 var en større andel af patienterne rapporteret som hvide (79,4% vs 88,4%)
- Der var flere patienter i CM214 i dårlig prognosegruppe sammenlignet med KN426 (21,4% vs 19%) ud af intermediær/dårlig prognosegruppe.
- Flere patienter i CM214 havde metastaser i minimum to organer sammenlignet med KN426
- I KN426 var den maksimale behandlingslængde for patienter i behandling med pembrolizumab og axitinib 35 cykler pembrolizumab. I CM214 var behandlingsophør med nivolumab monoterapi efter 24 måneder frivillig.
- Cross-over var ikke tilladt i KN426, mens et amendment i CM214 muliggjorde cross-over for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe randomiseret til sunitinib.
- KN426 var ikke designet til at skulle vise en forskel i subgrupper af patienter med avanceret renalcellecarcinom, herunder intermediær/dårlig IMDC prognosegruppe.

Disse forhold kan alle have indflydelse på resultater af både primære data og efterfølgende sammenligninger på tværs af studier. På trods af dette mener MSD, at det kan forsvares at lave en indirekte analyse, men ovenstående forhold bør tages med betragtning, når der drages konklusioner på analyser foretaget på tværs af studier.

I den seneste publikation fra CM214 [4] er PFS og ORR data vurderet af investigator og ikke af en blindet, uafhængig instans (BICR). Responsrater og progressionsvurdering kan afvige mellem disse to metoder. Da data på ORR og PFS i KN426 kun er rapporteret ved BICR, anvendes til sammenligningen den tidlige CM214-publikation fra 2018 [2], hvor BICR anvendes, til brug for den indirekte sammenligning af PFS og ORR af pembrolizumab og axitinib med ipilimumab og nivolumab. Til sammenligning af OS anvendes seneste publikation [4].

Som det beskrives i detaljer nedenfor, blev livskvalitet målt og rapporteret ved forskellige metoder i de to studier, hvorfor en sammenligning ikke kan foretages.

5.1.3 Komparative analyser

Kritiske effektmål:

OS:

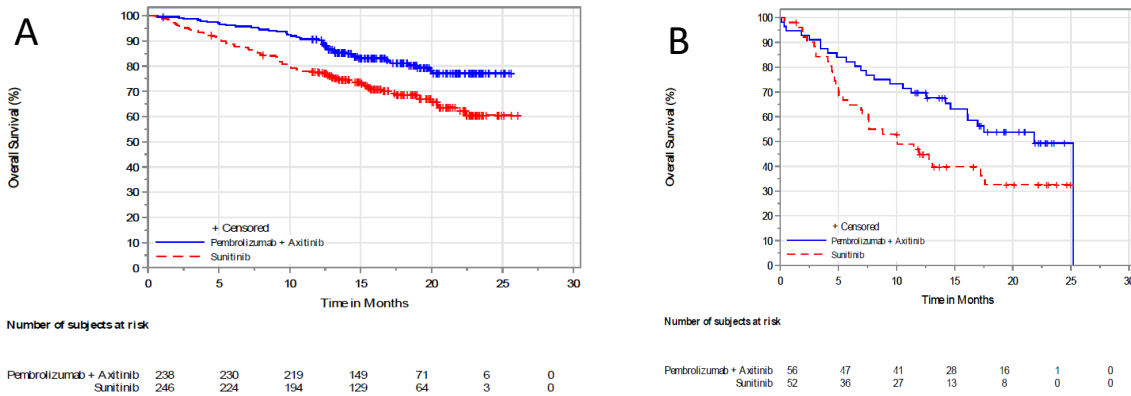
Der er ved behandling med pembrolizumab og axitinib en statistisk trend mod øget overlevelse sammenlignet med nivolumab og ipilimumab. Samtidig ses en absolut gevinst ved 12 måneders OS-rate.

I CM214 var HR for OS 0,66 (0,54;0,80), mens den i KN426 var 0,52 (0,37;0,74). Ved Buchers metode fås $HR_{OS(KN416-CM214)}=0,79$ (0,53–1,17) til fordel for kombinationen af pembrolizumab og axitinib. Altså en trend og en numerisk forskel, der ikke er statistisk signifikant.

Herunder følger syntesen af et estimat for intermediær/dårlig prognosegruppe: Der er i det publicerede materiale ikke tilgængelige data for median overlevelse, 12 eller 24 måneders OS-rater fra intermediær/dårlig prognosegruppe i KN426. Data for 12 måneders OS er dog beskrevet for grupperne enkeltvis. Median OS er endnu ikke nået.

12-måneders OS rater for de enkelte prognosegrupper er opgjort og beskrevet i produktresumeeet [14]. Heraf fremgår en OS-gevinst ved 12 måneder på 15,4%-point og 25,1%-point (i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe) ved behandling med pembrolizumab og axitinib over for sunitinib. Da der indgår langt flere patienter i intermediær prognosegruppe vil et samlet, vægtet estimat for intermediær/dårlig prognosegruppe være 16%-points overlevelsesevinst ved behandling med pembrolizumab og axitinib over for sunitinib.

Til sammenligning er der i CM214 ved 12 måneder observeret en overlevelsesevinst på 8%-point ved behandling med nivolumab og ipilimumab over for sunitinib [4].



Figur 2: Kaplan-Meier kurver med deskriptiv analyse af OS i hhv. intermediær (A) og dårlig (B) prognosegruppe (DBL 02Jan2019). Pembrolizumab og axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurver fra KN426 EPAR [8].

PFS:

Der er ved behandling med pembrolizumab og axitinib en statistisk trend mod øget progressionsfri overlevelse sammenlignet med nivolumab og ipilimumab. Samtidig ses en absolut gevinst ved 12 måneders PFS-rate.

I CM214 var HR for PFS 0,82 (95%CI 0,68;0,99), hvilket på grund af studiets design ikke var statistisk signifikant[2]. I KN426 var HR for PFS 0,67 (0,53;0,85) for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe [3]. Ved Buchers metode fås $HR_{PFS(KN416-CM214)}=0,82$ (0.61–1,10).

For PFS ses en trend og numerisk forskel, der ikke er statistisk signifikant.

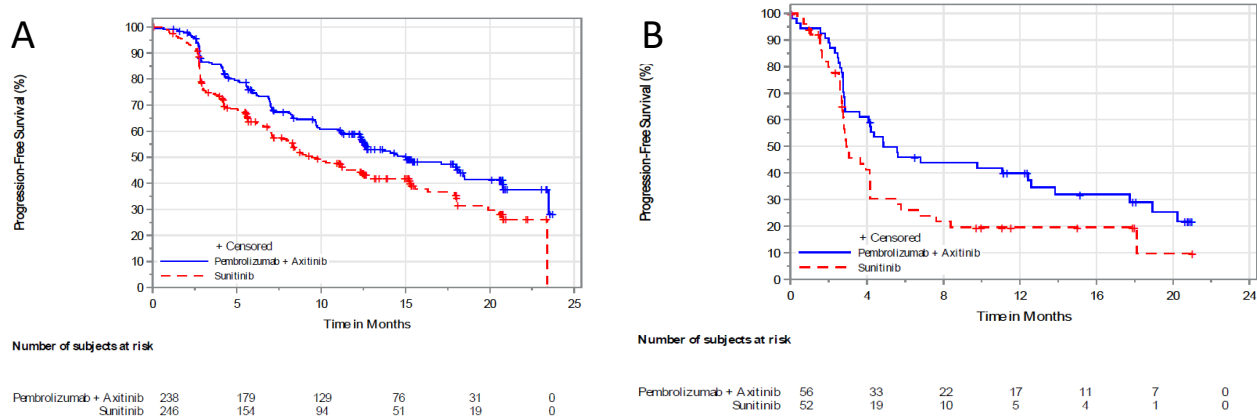
Median eller 12 måneders PFS for intermediær/dårlig prognosegruppe er ikke publiceret for KN426. Median PFS for de enkelte prognosegrupper er imidlertid opgjort i Rini et al. [3]. Der ses mediane PFS-gevinster på hhv. 5,0 og 2,0 måneder i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe ved behandling med pembrolizumab og axitinib sammenlignet med sunitinib. Baseret på patientantal i de respektive grupper (flere patienter i intermediær gruppe, der derfor skal have større vægt) estimeres en samlet gevinst for intermediær/dårlig prognosegruppe på 4,4 måneder.

I CM214 blev der observeret en PFS gevinst på 3,2 måneder ved sammenligning af nivolumab og ipilimumab med sunitinib [2].

12-måneders PFS er ikke beskrevet for intermediær/dårlig prognosegruppe. Der er i EPAR'en for KN426 [8] angivet Kaplan-Meier kurver for PFS i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe ved data cut off for tidspunktet for den deskriptive analyse, EMA ønskede (DBL02Jan2019), men ikke for tidspunktet for interimanalyse 1. Under antagelse om, at 12 måneders PFS rate ikke ændrer sig væsentligt ved to analyser med få måneders mellemrum, der begge har mere end 12 måneders opfølgningstid, syntetiseres 12-måneders PFS fra disse kurver: Der kan fra kurverne estimeres hhv. 14%-point og 20%-point PFS gevinst i intermediær og dårlig prognosegruppe[8]. Baseret på det større patientantal i intermediærgruppen, kan der samlet for intermediær/dårlig estimeres 16%-point PFS gevinst efter 12 måneders opfølgningstid ved behandling med pembrolizumab og axitinib sammenlignet med sunitinib.

I CM214 blev der rapporteret 12 måneders PFS-gevinst på 5% ved sammenligning af nivolumab+ipilimumab med sunitinib [2].

Dette indikerer en klinisk merværdi om end den er svært kvantificerbar.

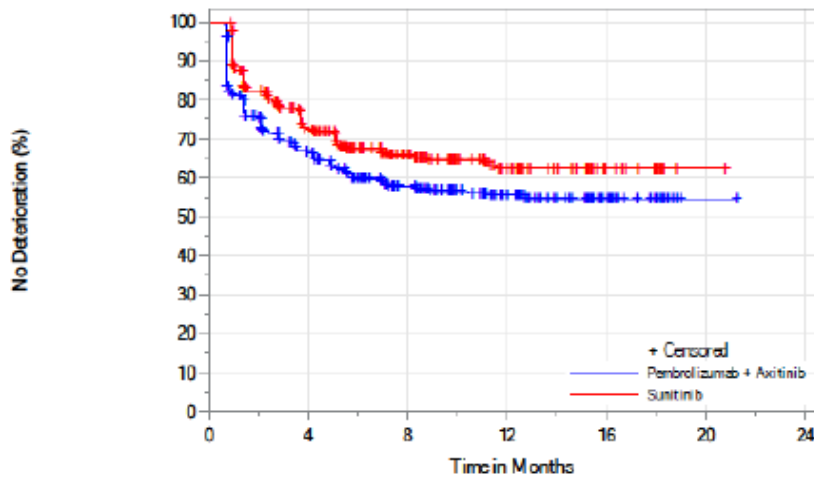


Figur 3: deskriptiv analyse af PFS i hhv. intermediær (A) og dårlig (B) prognosegruppe (DBL 02Jan2019). Pembrolizumab og axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurverne er fra KN426 EPAR [8].

Livskvalitet:

Livskvalitet er i KN426 indsamlet ved hjælp af spørgeskemaerne FKSI-DRS, EORTC QLQ- C30 og EuroQol EQ-5D-3L. I EPAREN er data rapporteret for FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30 for alle patienter på tværs af IMDC-prognosegrupper.

FKSI-DRS data blev opsamlet ved dag 1 for hver cyklus for patienter i kombinationsbehandling med pembrolizumab + axitinib og ved dag 1 og 29 i de første 4 cykler og derefter ved dag 1 i hver cyklus for patienter i behandling med sunitinib. Der blev observeret en forskel mellem de to grupper, idet patienter i kombinationsbehandling viste en hurtigere forværring i sygdomsrelateret livskvalitet end patienter i behandling med sunitinib (HR=1,44 (95% CI 1,14;1,82))[8]. En mulig forklaring på denne forskel er, at det, der måles på i KN426, er *bekræftet* forværring. En patient skulle altså ved to på hinanden følgende datapunkter møde kriterierne for forværring på denne skala. Patienter i sunitinib-behandling fulgte det godkendte regime med fire uger på behandling og to ugers behandlingspause. Livskvalitet blev som nævnt målt ved dag 1 og dag 29 i denne cyklus, altså ved slutningen af tiden i behandlingspause og ved slutningen af tiden på behandling. Det er velkendt, at livskvalitetmålinger i et sådant forløb svinger en del, da patienter i behandlingspause oplever en bedring i livskvalitet (bl.a. observeret i [5]). En del patienter i behandling med sunitinib vil derfor ikke bekræfte en eventuel initial forværring i livskvalitet, og effekten af sunitinib-behandling på livskvalitet kan derfor overvurderes ved denne målemetode. Patienter i behandling med pembrolizumab og axitinib vil ikke have en behandlingspause og vil derfor ikke opleve den samme bedring. Da målingsinterval skiftede i sunitinib-armen efter de første fire cykler, ses et kurveforløb parallelt med det for pembrolizumab og axitinib (figur 4).



Number of subjects at risk

Pembrolizumab + Axitinib	395	227	144	86	32	1	0
Sunitinib	387	226	138	73	26	1	0

Figur 4: Tid til bekræftet forværring i livskvalitet målt ved FKSI-DRS. Pembrolizumab og Axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurven er fra KN426 EPAR [8].

I lighed med KN426 er FKSI-DRS også rapporteret i CM214 [5], men med den vigtige forskel, at kriteriet for forværring ikke indebærer en bekræftelse af en initial rapporteret forværring. Det er således ikke muligt at lave en sammenligning af resultater fra de to studier.

Vigtige endepunkter:

Behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4:

Følgende er rapporteret for ASaT populationen i både KN426 og CM214 og altså ikke for subgruppen i IMDC intermediaer og dårlig prognosegruppe. Der blev i KN426 rapporteret, at hhv. 62,0% og 56,5% af patienterne i pembrolizumab+axitinib- og sunitinibarmen oplevede mindst 1 behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4 [8]. I CM214 blev der rapporteret 46,6% og 63,9% grad 3-4 bivirkninger i hhv. nivolumab+ipilimumab- og sunitinibarmen. Indirekte sammenligning ved Relative risks giver RR=1,51 (1,29;1,76) og derved en signifikant øgning af hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger ved behandling med pembrolizumab+axitinib sammenlignet med nivolumab+ipilimumab.

MSD mener dog ikke, at dette bør give anledning til konklusion om negativ merværdi for dette endepunkt, idet bivirkningsprofilen og håndterbarheden for de to kombinationsregimer er meget forskellig og derfor ikke bør sammenlignes udelukkende mht. hyppighed af bivirkninger. Herunder vil bivirkningsprofilerne og -byrden er gennemgået i detaljer.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger i forbindelse med klinisk spørgsmål 1

Det er MSD's vurdering, at hyppigheden af grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger ikke kan stå alene ved vurdering af bivirkningsbyrden for de to regimer, da nivolumab og ipilimumab har lavere hyppighed,

men til gengæld repræsenterer en større byrde for sundhedssystemet og ikke mindst konsekvens for patienten. Det vil blive beskrevet herunder.

Bivirkningsprofilen for nivolumab + ipilimumab i CM214 er karakteriseret ved en høj frekvens af immunrelaterede bivirkninger. De hyppigst forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 var øgede leverenzzymer, fatigue og diarré ([13] s. 101.)

Immunrelaterede bivirkninger:

Fagudvalget har bedt om en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne for behandlingerne, herunder særligt med fokus på de immunrelaterede bivirkninger.

En fyldestgørende liste over observerede bivirkninger af immunrelateret karakter er tilgængelig i appendix. Immunrelaterede bivirkninger ("select AEs/Adverse Events Of Special Interest") på tværs af grader blev rapporteret i 202/429=47,1% af patienterne i behandling med pembrolizumab og axitinib i KN426, heraf var 38/429=8,9% af grad 3-4 ([8] s. 114).

Det samme er tilfældet for 443/547 =81% af patienter i behandling med nivolumab og ipilimumab i CM214 [4]. En vurdering af sværhedsgraden af bivirkningerne i CM214 er ikke ligetil, da der ikke er publiceret en hyppighed af patienter, der oplevede mindst en "select AE" af grad 3-4. Det fremgår imidlertid, at der var følgende antal patienter, der oplevede mindst en behandlingsrelateret select AE af grad 3-4:

- 21 hudrelaterede (3,8%)
- 27 gastrointestinale (4,9%)
- 7 renale (1,3%)
- 47 leverrelaterede (8,6%)
- 38 endokrine (6,9%)
- 6 pulmonale (1,1%)

I alt minimum 146 behandlingsrelaterede select AEs af grad 3-4. Da enkelte patienter kan optræde i flere grupper, kan der ikke på baggrund af dette beregnes en samlet hyppighed af patienter, som oplevede bivirkninger i denne kategori.

Med forbehold for sammenligning på tværs af studier giver profilerne for de to behandlinger samlet set et indtryk af en øget forekomst af alvorlige immunrelaterede bivirkninger ved behandling med ipilimumab og nivolumab sammenlignet med pembrolizumab og axitinib.

Patienter i højdosis steroidbehandling

Højdosis steroidbehandling blev i begge studier defineret som minimum 40 mg prednison dagligt eller ækvivalent. I CM214 var der 29% af patienterne, der var i behandling med højdosis steroid [4]. Fra KN426 findes tal for højdosis steroid ikke, men i EPAR'en beskrives det for pembrolizumab og axitinib, at 63/429=14,7% af patienterne blev behandlet med systemisk steroid (både høj- og lavdosis er inkluderet) for en immunrelateret bivirkning [8]. Dette repræsenterer en forskel i alvorlighed for patienten, der oplever en behandlingsrelateret bivirkning.

Yderligere betragtninger

Der var i CM214 29,6% af patienterne, der oplevede en behandlingsrelateret alvorlig bivirkning (SAE) ([13] s. 108), mens det samme var tilfældet for 23,8% af patienterne i behandling med pembrolizumab og axitinib i KN426 ([8] s. 111). Da kategorien dækker bl.a. indlæggelser, markerer dette forhold i højere grad en forskel i byrde for sundhedssystemet end en forskel i antallet af bivirkninger og er af fagudvalget vurderet som relevant, idet dette mål ville kunne bruges som mulig proxy i fald bivirkningsdata ikke var tilgængelige. Her ses en øget forekomst af SAE ved behandling med nivolumab og ipilimumab. Forskellen i bivirkningsprofil bliver yderligere markeret ved, at 21,6% patienterne i behandling med nivolumab + ipilimumab måtte afbryde behandlingen på grund af en behandlingsrelateret bivirkning [4]. I KN426 måtte 8,2% af patienterne i pembrolizumab- og axitinib-behandling stoppe behandlingen på grund af en behandlingsrelateret bivirkning [3].

Konklusion vedrørende bivirkningsprofil til klinisk spørgsmål 1.

Sammenfattende kan man konkludere, at de to bivirkningsprofiler ikke er let sammenlignelige. Pembrolizumab og axitinib er domineret af velkendte og håndterbare bivirkninger fra axitinib, hovedsageligt hypertension og forhøjelse af leverenzymen. Nivolumab og ipilimumab viser høj frekvens af de immunrelaterede bivirkninger, der kan kræve håndtering med indlæggelse af patienten (målt ved SAE) for administration af højdosis steroid og som kan blive permanente. I KN426 ses det, at et anti PD-1 antistof i kombination med et lægemiddel, der ikke er immunterapi, har medført de samme immunrelaterede bivirkninger, som er observeret i CM214, men med væsentligt lavere hyppighed og alvorlighed.

På trods af væsentlig lavere hyppighed af behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger ved immunterapikombinationsregime sammenlignet med sunitinib diskuteres det i CM214s EPAR om bivirkningsprofilerne: "This means that the comparison of risks is not straightforward. Even so, it appears that overall the combination treatment is less well tolerated than sunitinib." ([13] s 121).

Den samlede bivirkningsbyrde (vurderet samlet ved de elementer, der er beskrevet i nærværende afsnit) ved nivolumab og ipilimumab vurderes at være højere end ved pembrolizumab og axitinib på trods af en højere frekvens af behandlingsrelaterede grad 3-4 bivirkninger.

I det mindste bør disse øvrige elementer tages med i betragtning, når der tages beslutning om klinisk merværdi, da behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 ikke bør stå alene.

MSD bemærker i øvrigt, at der er forskel i hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger i sunitinib-armene i de to studier. Hhv. 56,5 og 63,9% af patienterne i behandling med sunitinib oplevede en behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4 (forskell=7,4%-point). Denne forskel kan have påvirket resultatet af den indirekte sammenligning.

Responstrate:

Der er i det tilgængelige publicerede materiale fra KN426 ikke rapporteret responsrater for intermediær/dårlig prognosegrupper. Disse tal kan imidlertid syntetiseres fra forskellen i responsrate mellem pembrolizumab og axitinib over for sunitinib og antallet af patienter i de respektive grupper.

Således er responsraterne i intermediær og dårlig prognose 55,8% for pembrolizumab og axitinib og 29,5% i sunitinib-armen (forskel=26,3%)[14]. Til sammenligning var responsraterne i CM214 41,6% for nivolumab og ipilimumab og 26,5% for sunitinib (forskel 15,1%-point) [2]. Beregnes Relative Risk for de to kombinationsbehandlinger fås $RR=1,20$ (0,91;1,59), hvilket indikerer en numerisk forskel til fordel for pembrolizumab og axitinib, der netop ikke når statistisk signifikans.

Respons opnået ved immunterapi er ofte af længere varighed end ved andre behandlingsformer. Således var medianen for responsvarighed endnu ikke nået for patienter i KN426, der opnåede et respons på pembrolizumab og axitinib, mens den blev nået for sunitinib ved 15,2 måneder. Ved 12 måneder efter opnået respons var der 9%-point flere patienter stadig i respons på pembrolizumab og axitinib sammenlignet med sunitinib [14]. Dette er sammenligneligt med CM214, hvor forskellen ved 12 måneders opfølgning på respons var 11%-point [4].

Sammenfatning vedrørende klinisk spørgsmål 1:

Kombinationen af pembrolizumab og axitinib har i KN426 vist den numerisk bedste overlevelse, der til dato er vist i et fase III studie i avanceret renalcellecarcinom på tværs af prognosegrupper. OS, PFS og ORR i subgruppen af patienter i intermediær og dårlig IMDC prognosegruppe var alle numerisk bedre og tenderede til statistisk signifikans sammenlignet med kombinationen af nivolumab og ipilimumab. De to kombinationer har meget forskellige bivirkningsprofiler, som ikke bør sammenlignes udelukkende kvantitativt. Forskelle i håndterbarhed gør, at der ikke kan dokumenteres merværdi. I lighed med bivirkningsprofilerne kan livskvalitetsdata fra KN426 og CM214 ikke med rimelighed sammenlignes, idet målemetoderne for disse er væsensforskellige.

Sammenfattende er MSDs vurdering af klinisk spørgsmål 1, at pembrolizumab + axitinib har *en "merværdi af ukendt størrelse"* sammenlignet med nivolumab + ipilimumab fsva. patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe. Dette skal ses i lyset af, at der påvises en numerisk forbedret OS, PFS og ORR og således en statistisk trend til fordel for pembrolizumab + axitinib til trods for, at data af Medicinrådet er efterspurgt på subgruppeniveau, hvilket KN426 ikke var designet til at skulle kunne vise forskelle med udgangspunkt i.

Sammenfattende er MSDs vurdering af klinisk spørgsmål 1:

- OS: Merværdi af ukendt størrelse
- PFS: Merværdi af ukendt størrelse
- Livskvalitet: Merværdi kan ikke vurderes
- Bivirkninger: Merværdi kan ikke vurderes
- ORR: Merværdi af ukendt størrelse
- **Samlet vurdering:** *Merværdi af ukendt størrelse*

5.2 Klinisk spørgsmål 2: Hvad er værdien af pembrolizumab i kombination med axitinib til behandling af patienter med mRCC, som er i IMDC-god prognosegruppe?

Med klinisk spørgsmål 2 beder Medicinrådet om, at pembrolizumab + axitinib sammenlignes med sunitinib inden for en selekteret subgruppe. Som tidligere nævnt var KN426 ikke designet til at skulle vise en forskel i subgrupper af patienter med avanceret renalcellecarcinom, hvorfor der således skal tages forbehold for dette i vurderingen.

Population: Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention: Pembrolizumab i kombination med axitinib.

Komparator: Sunitinib.

5.2.1 Præsentation af studier

KN426 er et åbent fase 3 studie, hvor 861 patienter med avanceret renalcellecarcinom, som ikke tidligere havde modtaget behandling, blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab i kombination axitinib eller sunitinib. Randomisering var stratificeret mht. IMDC risikogrupper og geografisk region. Cross-over var ikke tilladt. De primære endepunkt var samlet overlevelse samt progressionsfri overlevelse for patienter på tværs af IMDC prognosegrupper. Studiet er således ikke designet til at have statistisk power til at svare på det kliniske spørgsmål.

Her præsenteres data fra interimanalyse 1, hvor studiet mødte de primære endepunkter. Der var på det tidspunkt en median opfølgningstid på 12,8 måneder (DBL 24Aug2018).

5.2.2 Resultater per studie

Patientpopulationen i KN426 er ensartet fordelt mellem de to armen mht. baseline karakteristika (se appendix 7.3 baseline characteristics). Ydermere svarer populationen til den danske population og resultaterne er således overførbare til dansk klinisk praksis.

Resultater fra studiet er publiceret i peer-reviewed tidsskrift [3] samt i EPAR'en [8] der er offentliggjort i forbindelse med EMAs godkendelse af kombinationen af pembrolizumab og axitinib.

Resultater fra studiet er præsenteret i tabel A3-3.

Studiet var ikke designet til at vise en statistisk forskel i subgrupper, herunder god prognosegruppe.

5.3 Komparative analyser

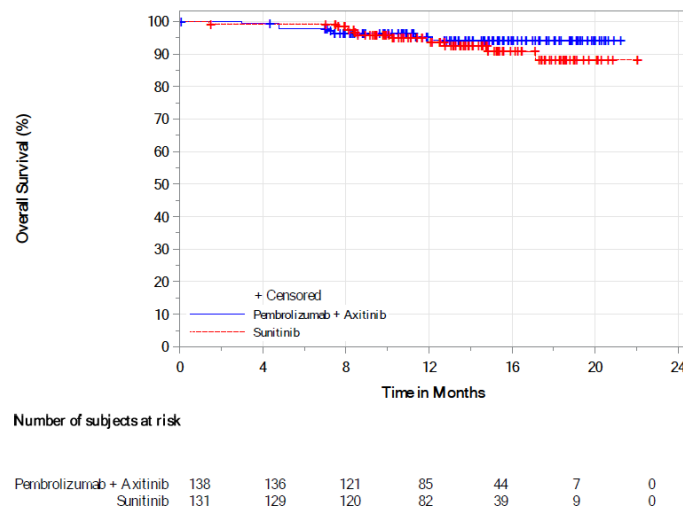
Kritiske effektmål:

OS:

Patienter i god prognosegruppe forventes at have en lang overlevelse, og en signifikant forskel i overlevelse i denne patientgruppe forventes at tage tid at samle. OS data fra KN426 for denne gruppe er fortsat umodne, og der er således blot observeret 17/269 events (=6,3%). Hverken kombinations- eller sunitinib-armen havde nået medianen. Hazard ratio var 0.64 (0,24-1,68), hvilket er i overensstemmelse med studiet som helhed (HR_{ITT} =0,53 (0,38;0,74)), og alle punktestimater for subgrupper blev observeret at ligge til fordel for pembrolizumab og axitinib (se forest plot, appendix).

12 måneders overlevelseshæfter var hhv. 95,2% og 93,8% i kombinations- og sunitinib-armen. Der er ikke endnu rapporteret data på 24 måneders overlevelseshæfter.

Sammenfattende ses der ikke en signifikant OS-forskel i denne gruppe, idet konfidensintervallet for HR overskrider 1, og 12 måneders OS-rate overstiger ikke mindste klinisk relevante forskel.



Figur 5: Kaplan-Meier estimat af samlet overlevelse i god prognosegruppe. Pembrolizumab og axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurven er fra KN426 EPAR [8]

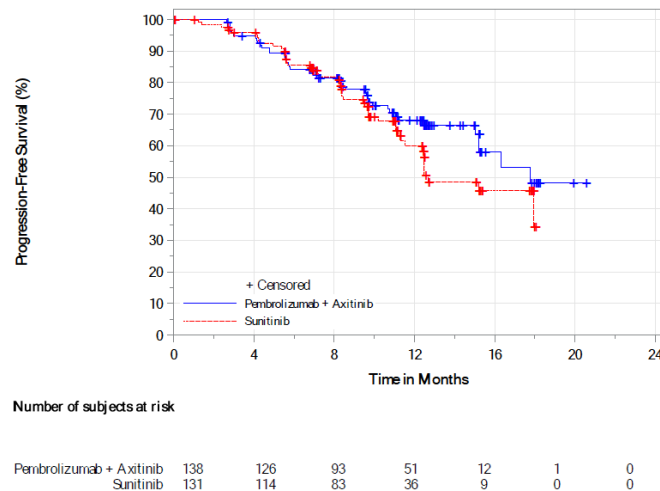
Progressionsfri overlevelse:

Der blev for patienter i god prognosegruppe observeret en øget median progressionsfri overlevelse på 5,0 måneder (fra 12,7 for sunitinib til 17,7 måneder for pembrolizumab og axitinib). Hazard ratio var 0,81 (95% CI 0,53-1,24). Kaplan-Meier estimatet herunder (der dog er fra det senere datapunkt, ønsket af EMA) viser en begyndende adskillelse af kurverne efter ca. 10 måneder, hvor pembrolizumab/axitinib kurven begynder at flade ud. Dette er konsistent med tidligere observationer af kurveforløb for patienter behandlet med immunterapi.

Efter 12 måneders opfølgning kunne der observeres hhv. 68% og 60% PFS-rater i hhv. kombinations- og sunitinib-armen. Det kan ikke udelukkes, at der for pembrolizumab-armen for enkelte tilfælde af events i

denne kan være tale om pseudeprogression, og at størrelsen af effektforskellen i forhold til sunitinib derfor underestimeres.

Sammenfattende ses der ikke en signifikant PFS-forskel i denne gruppe, idet konfidensintervallet for HR overskrider 1, men forskellen i median PFS på 5 måneder indikerer en klinisk merværdi. Den kan dog ikke kvantificeres på nuværende tidspunkt.



Figur 6: Kaplan-Meier estimat af progressionsfri overlevelse i god prognosegruppe. Pembrolizumab og axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurven er fra KN426 EPAR [8]

Livskvalitet:

Livskvalitetsdata er beskrevet under klinisk spørgsmål 1.

EORTC-QLQ-C30 global health score viste ingen klinisk betydende forskel mellem kombinationsarmen og sunitinib (hhv. -4 og -2 point, ikke signifikant) ved sammenligning af resultater fra uge 30 med behandlingsstart [8].

Sammenfattende er det MSDs opfattelse, at der ikke er observeret klinisk relevante forskelle i livskvalitet mellem behandling med kombination af pembrolizumab og axitinib over for sunitinib.

Vigtige Effektmål:

Bivirkninger:

Behandlingsrelaterede bivirkninger er beskrevet for hele populationen og altså ikke for de enkelte IMDC-prognosegrupper. I KN426 oplevede 62% af patienterne i behandling med pembrolizumab og axitinib en behandlingsrelateret bivirkning af grad 3-4, mens det samme gjorde sig gældende for 56,5% af patienterne i sunitinib-armen. Forskellen på 5,5% (95% CI -1,0%;12,1%) overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel.

Der var derudover syv behandlingsrelaterede dødsfald i sunitinib-armen, mens det kun var fire i kombinationsarmen.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger i forbindelse med klinisk spørgsmål 2

Behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 blev observeret i 62,0% af patienterne i behandling med pembrolizumab og axitinib sammenlignet med 58,1% af patienterne i behandling med sunitinib. Bivirkningsprofilen for kombinationen er velkendt og svarer i høj grad til de to lægemidler administreret enkeltvis. Der blev ikke observeret nye bivirkninger, om end frekvensen af levertoksicitet var højere end forventet.

For kombinationsarmen var størstedelen af de grad 3-4 behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 (56,4/62,0%) og kun ganske få af grad 4 (5,6/62%) ([8] side 106). Baseret på investigators vurdering var størstedelen (56,9%) relateret til axitinib alene, mens pembrolizumab blev vurderet som årsag i 37,1% af tilfældene. I 26,1% af tilfældene blev begge lægemidler vurderet som årsag. Bivirkningsprofilen er altså i høj grad drevet af axitinib og en direkte sammenligning af hyppighed med sunitinib kan derfor være et retvisende mål.

I tabellen herunder er de hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-5 i KN426 sammenholdt med reference datasættet for pembrolizumab monoterapi. [8] s. 107

**Subjects With Grade 3-5 Drug-related Adverse Events
(Incidence \geq 1% in One or More Treatment Groups)
By Decreasing Frequency of Preferred Term
(ASaT Population)**

	KN426 Data for Pembrolizumab + Axitinib ¹		KN426 Sunitinib ²		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy ³		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy ⁴	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	429		425		4,439		6,436	
with one or more adverse events	270	(62.9)	247	(58.1)	660	(14.9)	1,018	(15.8)
with no adverse events	159	(37.1)	178	(41.9)	3,779	(85.1)	5,418	(84.2)
Hypertension	91	(21.2)	78	(18.4)	8	(0.2)	11	(0.2)
Alanine aminotransferase increased	52	(12.1)	11	(2.6)	23	(0.5)	47	(0.7)
Diarrhoea	31	(7.2)	19	(4.5)	45	(1.0)	62	(1.0)
Aspartate aminotransferase increased	29	(6.8)	7	(1.6)	29	(0.7)	53	(0.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	22	(5.1)	15	(3.5)	1	(0.0)	1	(0.0)
Proteinuria	11	(2.6)	6	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.0)
Fatigue	10	(2.3)	21	(4.9)	52	(1.2)	77	(1.2)
Decreased appetite	9	(2.1)	2	(0.5)	14	(0.3)	21	(0.3)
Asthenia	6	(1.4)	12	(2.8)	18	(0.4)	27	(0.4)
Blood pressure increased	6	(1.4)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hepatic function abnormal	6	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.0)	5	(0.1)
Hepatitis	6	(1.4)	0	(0.0)	8	(0.2)	14	(0.2)
Hyperglycaemia	6	(1.4)	0	(0.0)	10	(0.2)	16	(0.2)
Weight decreased	6	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.1)	7	(0.1)
Blood alkaline phosphatase increased	5	(1.2)	3	(0.7)	12	(0.3)	15	(0.2)
Colitis	5	(1.2)	0	(0.0)	43	(1.0)	61	(0.9)
Hyponatraemia	5	(1.2)	8	(1.9)	19	(0.4)	28	(0.4)
Dehydration	4	(0.9)	5	(1.2)	7	(0.2)	13	(0.2)
Mucosal inflammation	4	(0.9)	7	(1.6)	3	(0.1)	5	(0.1)
Stomatitis	3	(0.7)	9	(2.1)	5	(0.1)	5	(0.1)
Hypophosphataemia	2	(0.5)	11	(2.6)	9	(0.2)	14	(0.2)
Anaemia	1	(0.2)	13	(3.1)	23	(0.5)	36	(0.6)
Neutropenia	1	(0.2)	28	(6.6)	8	(0.2)	20	(0.3)
Neutrophil count decreased	1	(0.2)	29	(6.8)	4	(0.1)	5	(0.1)
Platelet count decreased	1	(0.2)	31	(7.3)	2	(0.0)	2	(0.0)
Pneumonitis	1	(0.2)	0	(0.0)	51	(1.1)	79	(1.2)
Leukopenia	0	(0.0)	6	(1.4)	3	(0.1)	3	(0.0)
Thrombocytopenia	0	(0.0)	22	(5.2)	4	(0.1)	6	(0.1)
White blood cell count decreased	0	(0.0)	11	(2.6)	1	(0.0)	1	(0.0)

Som det fremgår, er de hyppigst forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 i KN426 hypertension, forhøjede leverenzym, diarré samt palmar-plantar erythrodysestesi. Bivirkninger, der er velkendte, håndterbare og, i hvert fald for hypertensions vedkommende, til en vis grad tilstræbt, idet der er vist en sammenhæng mellem hypertension og effekt af TKI'er [15]. Ofte vil en patient i daglig klinisk praksis få dosisjusteret behandlingen med TKI, så der netop opstår bivirkninger for at optimere chancen for også at opnå effekt. Det skal dog bemærkes, at grad 3-4 forhøjelsen af leverenzym ved kombinationsarmen er højere, end hvad man ville forvente baseret på data for de enkelte lægemidler. Årsager og mulige konsekvenser af dette fund er ved at blive undersøgt [3]. Det er vigtigt at nævne, at der ikke var nogen dødsfald relateret til bivirkninger i leveren samt, at bivirkningsprofilen for kombinationen generelt var konsistent med de to lægemidler enkeltvis.

Der er i KN426 som forventet særligt observeret immunrelaterede bivirkninger i pembrolizumab-armen. På tværs af grader oplevede 47,1% af patienterne mindst én behandlings- og immunrelateret bivirkning. Bivirkninger af grad 3-4 blev observeret hos 8,9% af patienterne i behandling med pembrolizumab og axitinib. Disse var hovedsageligt endokrine bivirkninger relateret til thyroidea og leveren ([8] s 114). En

fyldstgørende liste over bivirkninger af immunrelateret karakter (men ikke nødvendigvis behandlingsrelateret) registreret i KN426 sammenlignet med referencedatasættet for pembrolizumab monoterapi kan findes i appendix.

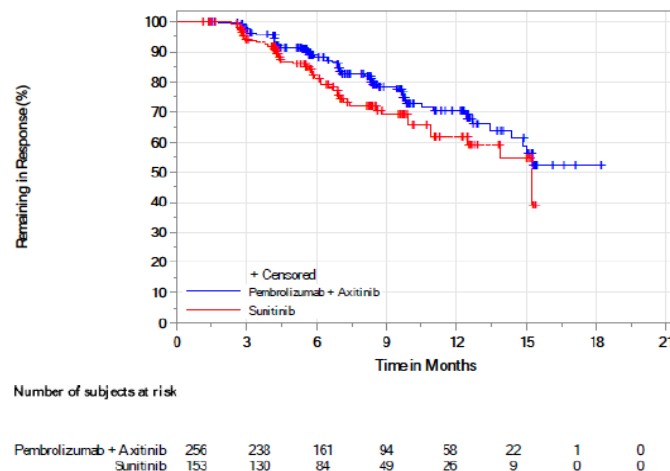
Konklusion vedrørende bivirkningsprofil til klinisk spørgsmål 2.

Der er i et sammenligneligt niveau af bivirkninger i de to arme, om end frekvensen af behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 er let forhøjet i kombinationsarmen. Axitinib dominerer profilen, men der er også immunrelaterede bivirkninger, som kan kræve steroidadministration.

I EPAR'en konkluderes det " For 1L treatment of subjects with advanced RCC, the overall safety profile of pembrolizumab+axitinib compares less favourable to sunitinib, but demonstrated as apparently overall manageable." ([8] s.182)

Objektiv responsrate:

Der var for patienter i god prognosegruppe en forskel i responsrate på 17,0%-point (95% CI 5,3;28,4) [14] mellem de to arme og til fordel for pembrolizumab i kombination med axitinib. Dette overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10% og indikerer klinisk merværdi. Derudover blev der, som beskrevet i forbindelse med besvarelsen af klinisk spørgsmål 1, observeret en forlænget responsvarighed ved respons opnået på pembrolizumab og axitinib sammenlignet med respons opnået på sunitinib [14].



Figur 6: Kaplan-Meier estimat af responsvarighed blandt alle patienter, der opnåede respons per RECIST 1.1. Pembrolizumab og axitinib er markeret i blå, mens sunitinib er markeret i rødt. Kurven er fra KN426 EPAR [8]

Sammenfatning, klinisk spørgsmål 2:

KN426 var som tidligere nævnt ikke designet til at skulle vise en forskel i subgrupper af patienter med avanceret renalcellecarcinom. Studiet ramte alle primære endepunkter (OS og PFS) ved interimanalyse 1.

Generelt er resultaterne i subgruppen af patienter i god prognosegruppe i overensstemmelse med resultaterne for ITT populationen, men statistisk signifikans er endnu ikke påvist for de fleste effektmål.

Til trods for ovenstående forbehold tegner der sig i sammenligningsgrundlaget et billede af en statistisk trend til fordel for pembrolizumab + axitinib. Dette kommer tydeligst til udtryk ved en statistisk signifikant forskel i responsrate, der overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10% og dermed indikerer klinisk merværdi, samt en forbedring i median PFS på 5,0 måneder (der dog med nuværende forholdsvis korte opfølgningstid, endnu ikke er signifikant).

Sammenfattende er MSDs vurdering af klinisk spørgsmål 2:

- OS: Ingen dokumenteret merværdi
- PFS: Merværdi af ukendt størrelse
- Livskvalitet: Ingen dokumenteret merværdi
- Bivirkninger: Ingen dokumenteret merværdi
- ORR: Moderat merværdi
- **Samlet vurdering:** lille merværdi

6 References

References should be formatted using the *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Further details of the requirements can be found in *Citing Medicine* (www.nlm.nih.gov/citingmedicine). In-text citations should follow the Vancouver style and use square brackets ([x]).

- [1] Amin A, Plimack ER, Ernstoff MS, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: The CheckMate 016 study. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 1–12.
- [2] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1277–1290.
- [3] Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1116–1127.
- [4] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 1–16.
- [5] Cella D, Grunwald V, Escudier B, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 297-310.
- [6] Spranger S, Luke JJ, Bao R, et al. Density of immunogenic antigens does not explain the presence or absence of the T-cell-inflamed tumor microenvironment in melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E7759–E7768.

- [7] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. Epub ahead of print 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
- [8] EMA. Europaen Public Assessment Report: KN426, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda> (2019).
- [9] Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: Opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 325–340.
- [10] Chowdhury S, David F. McDermott, Martin Henner Voss REH, Aimone P, et al. A phase I/II study to assess the safety and efficacy of pazopanib (PAZ) and pembrolizumab (PEM) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2017; 35: suppl; abstr 4506.
- [11] Konishi S, Hatakeyama S, Tanaka T, et al. Comparison of axitinib and sunitinib as first-line therapies for metastatic renal cell carcinoma : a real-world multicenter analysis. *Med Oncol* 2019; 36: 1–8.
- [12] Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 405–415.
- [13] EMA. European Public Assessment Report: CM214.
- [14] EMA. KEYTRUDA Summary of Product Characteristics, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf.
- [15] Szmit S, Langiewicz P, Łnierek J, et al. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 18–25.
- [16] Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 405–415.

7 Appendices

7.1 Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2-1 Main study characteristics
(Complete this table for each included study.)

Trial name	Keynote(KN)-426
NCT number	NCT02853331
Objective	<i>Det undersøges om pembrolizumab i kombination med axitinib ville give bedre resultater end sunitinib i patienter med avanceret renalcellecarcinom, der ikke tidligere har modtaget behandling.</i>
Publications – title, author, journal, year	Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma, Rini et al, NEJM, 2019
Study type and design	<i>Open-label, fase 3 studie, hvor 861 patienter blev randomiseret 1:1 til at modtage pembrolizumab i kombination axitinib eller sunitinib. Randomisering var stratificeret mht. IMDC risikogrupper og geografisk region. Cross-over var ikke tilladt</i>
Follow-up time	<i>I ovennævnte artikel præsenteres data fra interimanalyse 1, hvor studiet mødte de primære endepunkter. Der var på det tidspunkt en median opfølgningstid på 12,8 måneder. I forbindelse med ansøgningsprocessen bad det europæiske lægemiddelagentur (EMA) om data fra et senere tidspunkt. Ved dette punkt er der 17,4 måneders opfølgningstid i pembrolizumab+axitinib-armen, mens der er 15,7 måneders opfølgning i sunitinib-armen.</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Has histologically confirmed diagnosis of RCC with clear cell component with or without sarcomatoid features. Has locally advanced/metastatic disease (i.e., newly diagnosed Stage IV RCC per American Joint Committee on Cancer) or has recurrent disease. Has measurable disease per RECIST 1.1 as assessed by the investigator/site radiologist. Has received no prior systemic therapy for advanced RCC. Has provided archival tumor tissue sample or newly obtained core or excisional biopsy of a tumor lesion not previously irradiated. Has Karnofsky performance status (KPS) \geq 70% as assessed within 10 days prior to randomization. If receiving bone resorptive therapy (including but not limited to bisphosphonate or RANK-L inhibitor) must have therapy initiated at least 2 weeks prior to randomization. Demonstrates adequate organ function.

	<p>Female participants of childbearing potential must be willing to use an adequate method of contraception for the course of the study through 120 days after the last dose of study drug.</p> <p>Male participants of childbearing potential must agree to use an adequate method of contraception, starting with the first dose of study drug through 120 days after the last dose of study drug.</p> <p>Exclusion Criteria:</p> <p>Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to randomization.</p> <p>Has had major surgery within 4 weeks, received radiation therapy within 2 weeks prior to randomization, or has not recovered (i.e., \leq Grade 1 or at baseline) from AEs due to prior treatment.</p> <p>Has had prior treatment with any anti-programmed cell death (anti-PD-1), or programmed cell death ligand 1 (PD-L1), or PD-L2 agent or an antibody targeting any other immune-regulatory receptors or mechanisms.</p> <p>Has received prior systemic anti-cancer therapy for RCC with vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptors (VEGFR) or mechanistic target of rapamycin (mTOR) targeting agents.</p> <p>Has a history of severe hypersensitivity reaction (e.g., generalized rash/erythema, hypotension, bronchospasm, angioedema or anaphylaxis) to axitinib or sunitinib.</p> <p>Has a diagnosis of immunodeficiency OR is receiving a systemic steroid therapy exceeding physiologic corticosteroid dose or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior to randomization, except in the case of central nervous system (CNS) metastases.</p> <p>Has an active autoimmune disease requiring systemic treatment with in the past 2 years OR a documented history of clinically severe autoimmune disease. Note: Participants with vitiligo, Sjögren's syndrome, Type 1 diabetes, resolved childhood asthma/atopy, hypothyroidism or adrenal or pituitary insufficiency who are stable on hormone replacement, are not excluded.</p> <p>Has a known additional malignancy that has progressed or has required active treatment in the last 3 years. Note: Basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, or carcinoma in situ such as breast cancer in situ are acceptable if they have undergone potentially curative therapy.</p> <p>Has known active CNS metastases and/or carcinomatous meningitis.</p> <p>Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or current pneumonitis.</p> <p>Has an active infection requiring systemic therapy.</p>
--	---

	<p>Has a known history of Human Immunodeficiency Virus (HIV).</p> <p>Has known active Hepatitis B or Hepatitis C infection.</p> <p>Has received a live virus vaccine within 30 days of randomization.</p> <p>Has a clinically significant gastrointestinal (GI) abnormality including:</p> <p>Malabsorption, total gastric resection</p> <p>Or any condition that might affect the absorption of orally taken medication</p> <p>Active GI bleeding, as evidenced by hematemesis, hematochezia or melena in the past 3 months without evidence of resolution documented by endoscopy or colonoscopy</p> <p>Intraluminal metastatic lesion with suspected bleeding, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis or other GI condition associated with increased risk of perforation</p> <p>Has QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥ 480 msec.</p> <p>Has a history of any of the following cardiovascular conditions within 12 months of randomization:</p> <p>Myocardial infarction</p> <p>Unstable angina pectoris</p> <p>Cardiac angioplasty or stenting</p> <p>Coronary/peripheral artery bypass graft</p> <p>Class III or IV congestive heart failure per New York Heart Association</p> <p>Cerebrovascular accident or transient ischemic attack</p> <p>Has a history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism within 6 months of screening.</p> <p>Has poorly controlled hypertension defined as systolic blood pressure (SBP) ≥ 150 mm Hg and/or diastolic blood pressure (DBP) ≥ 90 mm Hg.</p> <p>Has evidence of inadequate wound healing.</p> <p>Has active bleeding disorder or other history of significant bleeding episodes within 30 days of randomization.</p> <p>Has hemoptysis within 6 weeks prior to randomization.</p> <p>Has current use (within 7 days of randomization) or anticipated need for treatment with drugs or foods that are known strong cytochrome P450 (CYP3A4/5) inhibitors.</p> <p>Has current use (within 7 days of randomization) or anticipated need for treatment with drugs that are known strong CYP3A4/5 inducers, including but not limited to carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampin, and St. John's wort; or drugs that are known with proarrhythmic potential.</p>
--	---

	<p>Has known psychiatric or substance abuse disorders that would interfere with cooperation with the requirements of the study.</p> <p>Has had a prior solid organ transplant.</p> <p>Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the screening visit through 120 days after the last dose of study drug.</p>
Intervention	<i>Patienter modtager 200mg pembrolizumab I.V. hver tredje uge i kombination med axitinib 5mg oralt to gange om dagen</i>
Baseline characteristics	<i>See table below</i>
Primary and secondary endpoints	<p>Clinicaltrials.gov:</p> <p>Primary Outcome Measures :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Progression-Free Survival (PFS) Per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) as Assessed by Blinded Independent Central Imaging Review [Time Frame: Up to approximately 2 years] 2. Overall Survival (OS) [Time Frame: Up to approximately 39 months] <p>Secondary Outcome Measures :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objective Response Rate (ORR) Per RECIST 1.1 as Assessed by Blinded Independent Central Imaging Review [Time Frame: Up to approximately 2 years] 2. Disease Control Rate (DCR) Per RECIST 1.1 as Assessed by Blinded Independent Central Imaging Review [Time Frame: Up to approximately 2 years] 3. Number of Participants Who Experience an Adverse Event (AE) [Time Frame: Up to approximately 39 months] 4. Number of Participants Who Discontinue Study Drug Due to an AE [Time Frame: Up to approximately 39 months] 5. Duration of Response (DOR) Per RECIST 1.1 as Assessed by Blinded Independent Central Imaging Review [Time Frame: Up to approximately 2 years] 6. PFS Per RECIST 1.1 as Assessed by Blinded Independent Central Imaging Review at 12, 18, and 24 Months [Time Frame: 12, 18 and 24 months] 7. OS at 12, 18, and 24 Months [Time Frame: 12, 18 and 24 months]
Method of analysis	<i>The Kaplan–Meier method was used to estimate overall survival, progression-free survival, and duration of response. The stratified log-rank test was used to assess between-group differences in overall survival and progression-free survival. A stratified</i>

	<i>Cox proportional-hazards model and Efron's method of handling ties were used to assess the magnitude of the treatment difference. The stratified method of Miettinen and Nurminen with weights proportional to the stratum size was used to assess the difference in response rate. The stratification factors used at randomization were applied to all stratified analyses.</i>
Subgroup analyses	<i>For each analysis, provide the following information: - characteristics of included population - method of analysis - prespecified or post hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis.</i>

Table A2-2 Main study characteristics
(Complete this table for each included study.)

Trial name	<i>Checkmate(CM)-214</i>
NCT number	NCT02231749
Objective	<i>Assessing whether nivolumab in combination with ipilimumab would result in better outcomes compared with sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma in intermediate and poor prognosis.</i>
Publications – title, author, journal, year	<i>#2: 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. Motzer RJ et al., Lancet Oncol. 2019 Aug 16. #3: Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma, Motzer et al, NEJM, 2018 #4: Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial, Cella et al, Lancet oncology, 2019</i>
Study type and design	<i>This was a randomized, open-label, phase 3 trial of nivolumab plus ipilimumab followed by nivolumab monotherapy versus sunitinib monotherapy. Randomization (in a 1:1 ratio) was performed with a block size of 4 with stratification according to IMDC risk score (0 vs. 1 or 2 vs. 3 to 6) and geographic region (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world)</i>
Follow-up time	<i>Latest publication (#2, Motzer et al, Lancet 2019) has a median of 32,4 months follow-up</i>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Criteria</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histological confirmation of renal cell carcinoma (RCC) with a clear-cell component • Advanced (not amenable to curative surgery or radiation therapy) or metastatic (AJCC Stage IV) RCC • No prior systemic therapy for RCC with the following exception: <ol style="list-style-type: none"> 1. One prior adjuvant or neoadjuvant therapy for completely resectable RCC if such therapy did not include an agent that targets vascular endothelial growth factor (VEGF) or VEGF receptors and if recurrence occurred at least 6 months after the last dose of adjuvant or neoadjuvant therapy <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karnofsky Performance Status (KPS) of at least 70%

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Measurable disease as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 ▪ Tumor tissue [formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) archival or recent acquisition] must be received by the central vendor (block or unstained slides) in order to randomize a subject to study treatment. (Note: Fine Needle Aspiration [FNA] and bone metastases samples are not acceptable for submission) <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Any history of or current central nervous system (CNS) metastases. Baseline imaging of the brain is required within 28 days prior to randomization • Prior systemic treatment with VEGF or VEGF receptor targeted therapy (including, but not limited to, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib, and Bevacizumab) • Prior treatment with an anti-programmed death (PD)-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, or anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) antibody, or any other antibody or drug specifically targeting T-cell co-stimulation or checkpoint pathways • Any active or recent history of a known or suspected autoimmune disease or recent history of a syndrome that required systemic corticosteroids (>10 mg daily Prednisone equivalent) or immunosuppressive medications except for syndromes which would not be expected to recur in the absence of an external trigger. Subjects with vitiligo or type I diabetes mellitus or residual hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis only requiring hormone replacement are permitted to enroll • Any condition requiring systemic treatment with corticosteroids (>10 mg daily Prednisone equivalents) or other immunosuppressive medications within 14 days prior to first dose of study drug. Inhaled steroids and adrenal replacement steroid doses >10 mg daily Prednisone equivalents are permitted in the absence of active autoimmune disease
Intervention	<i>Nivolumab and ipilimumab were administered intravenously at a dose of 3 mg per kilogram over a period of 60 minutes and 1 mg per kilogram over a period of 30 minutes, respectively, every 3 weeks for four doses (induction phase), followed by nivolumab monotherapy at a dose of 3 mg per kilogram every 2 weeks (maintenance phase). Sunitinib was administered at a dose of 50 mg orally once daily for 4 weeks of each 6-week cycle</i>
Baseline characteristics	<i>See table below.</i>
Primary and secondary endpoints	Clinicaltrials.gov: Primary Outcome Measures :

	<p>1. Investigator-assessed Objective Response Rate(ORR) in Intermediate/Dårlig Risk Participants Per IRRC Using RECIST v1.1 [Time Frame: From first dose until date of documented disease progression or subsequent therapy, whichever occurs first (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>ORR was defined as the proportion of randomized subjects who achieved a best response of complete response (CR) or partial response (PR) using the RECIST v1.1 criteria based on IRRC assessment. Per Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Criteria (RECIST v1.0) for target lesions and assessed by MRI: Complete Response (CR), Disappearance of all target lesions; Partial Response (PR), greater than or equal to 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions; Overall Response (OR) = CR + PR</p> <p>2. Overall Survival (OS) in Intermediate/Dårlig-Risk Participants With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) [Time Frame: From the date of randomization to the date of death (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>OS was defined as the time from randomization to the date of death from any cause. Survival time was censored at the date of last contact ("last known alive date") for subjects who were alive.</p> <p>3. Progression-Free Survival (PFS) in Intermediate/Dårlig-Risk Participants With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) [Time Frame: From date of first dose to date of documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>PFS was defined as the time between the date of randomization and the first date of documented progression, as determined by the IRRC (as per RECIST 1.1 criteria), or death due to any cause, whichever occurred first. Subsequent therapy included anticancer therapy, tumor directed radiotherapy, or tumor directed surgery. Subjects who died without a reported progression were considered to have progressed on the date of their death.</p>
--	--

	<p>Secondary Outcome Measures :</p> <ol style="list-style-type: none"> <p>Investigator-assessed Objective Response Rate(ORR) in Any Risk Participants Per IRRC Using RECIST v1.1 [Time Frame: From first dose until date of documented disease progression or subsequent therapy, whichever occurs first (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>ORR was defined as the proportion of randomized subjects who achieved a best response of complete response (CR) or partial response (PR) using the RECIST v1.1 criteria based on IRRC assessment. Per Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Criteria (RECIST v1.0) for target lesions and assessed by MRI: Complete Response (CR), Disappearance of all target lesions; Partial Response (PR), greater than or equal to 30% decrease in the sum of the longest diameter of target lesions; Overall Response (OR) = CR + PR</p> <p>Overall Survival (OS) in Any Risk Participants With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) [Time Frame: From the date of randomization to the date of death (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>Overall survival is defined as the time from randomization to the date of death from any cause. For subjects that are alive, their survival time will be censored at the date of last contact ("last known alive date"). Overall survival will be censored for subjects at the date of randomization if they were randomized but had no follow-up. Survival follow-up will be conducted every 3 months after subject's off-treatment date.</p> <p>Progression-Free Survival (PFS) in Any Risk Participants With Previously Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) [Time Frame: From date of first dose to date of documented disease progression or death due to any cause, whichever occurs first (assessed up to June 2017, approximately 31 months)]</p> <p>PFS was defined as the time between the date of randomization and the first date of documented progression, as determined by the IRRC (as per RECIST 1.1 criteria), or death</p>
--	---

	<p>due to any cause, whichever occurred first. Subsequent therapy included anticancer therapy, tumor directed radiotherapy, or tumor directed surgery. Subjects who died without a reported progression were considered to have progressed on the date of their death.</p>
Method of analysis	<p><i>State the method of analysis, i.e., intention-to-treat or per-protocol. E.g.: All efficacy analyses were intention-to-treat analyses. We used the Kaplan–Meier method to estimate rates of progression-free survival and overall survival, and a stratified log-rank test for treatment comparisons.</i></p>
Subgroup analyses	<p><i>For each analysis, provide the following information:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - characteristics of included population - method of analysis - prespecified or post hoc - assessment of validity, including statistical power of the analysis.

7.2 Baseline characteristics.

		KN426 - ITT				CM214 - int/dårlig		CM214-ITT	
		Pembrolizumab+Axitinib		Sunitinib		Nivolumab+ipilimumab		Nivolumab+ipilimumab	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		432		429		425		550	
Male		308	71,3	320	74,6	314	73,9	413	75
Age ≥65		172	39,8	151	35,2	160	37,6	210	38,2
Race	Asian	66	15,3	71	16,6	38	8,9	46	8,7
	black/african american	10	2,3	8	1,9	7	1,6	7	1,3
	white	343	79,4	341	79,5	369	86,8	486	88,4
Karnofsky PS	90-100	347	80,3	341	79,5	295	69,4	412	74,9
	70-80	84	19,4	88	20,5	129	30,4	138	25,1
IMDC	fav	138	31,9	131	30,5	0	0	125	23
	int	238	55,1	246	57,3	334	78,6	334	61
	dårlig	56	13	52	12,1	91	21,4	91	17
PD-L1*	≥1	243	56,3	254	29,2				
	<1	167	38,7	158	36,8	284/384	74	386/499	77
	NA/missing	22	5	17	4				
Mets	lung	312	72,2	309	72	294	69	381	69
	lymph	199	46,1	197	45,9	190	45	246	45
	bone	103	23,8	103	24	95	22	112	20
	adrenal gland	67	15,5	76	17,7				
	liver	66	15,3	71	16,6	88	21	99	18
Organs involved	1	114	26,4	96	22,4	90	21,2	123	22
	≥2	315	72,9	331	77,2	335	79	427	78
Prior treatment	radiation	41	9,5	40	9,3	52	12,2	63	11
	nephrectomy	357	82,6	358	83,4	341	80,2	483	82

*PD-L1 udtryk er undersøgt forskelligt i de to studier. Se appendix

7.3 Resultater per studie – klinisk spørgsmål 1.

7.3.1 Table A3-1 Results of study KN426 Intermediate/dårlig subgroup

Trial name: <i>KN-426</i>											
NCT number: <i>NCT02853331</i>											
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Median Overall Survival (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	139/592	Not reached	NA			HR: 0.52	0.37;0,74	<i>Kaplan-Meier</i>	<i>EPAR p 56</i> <i>Data cut-off 24 aug 2018</i>	
	Sunitinib		Not reached								
<i>12 m Overall survival (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib		92,1% (84,7;96,0)	15,4%-point					<i>Kaplan-Meier</i>	<i>Keytruda SPC [14]</i> <i>Data cut-off 24Aug2018</i>	
	Sunitinib		76,7% (70,6;81,8)								
<i>12 m Overall survival (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib		70,3% (56,1;80,7)	25,1%-point					<i>Kaplan-Meier</i>	<i>12m rate for intermediær/dårlig estimeret på baggrund af de enkelte grupper</i>	
	Sunitinib		45,2% (30,0;59,3)								
<i>12 m Overall Survival (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib		87%	16%-point					<i>Kaplan-Meier</i>		
	Sunitinib		71%								
<i>Median Progression Free Survival (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib	232/484	14,5 m (12,4;18,0)	5,0 m					<i>Kaplan-Meier</i>	<i>HR: EPAR p. 57</i> <i>12m rate for intermediær/dårlig estimeret på baggrund af de enkelte grupper</i>	
	Sunitinib		9,5 m (8,0;12,5)								
<i>Median Progression Free Survival (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	73/108	4,9 m (2,9-12,4)	2,0 m					<i>Kaplan-Meier</i>		
	Sunitinib		2,9 m (2,7-4,2)								

<i>Median Progression Free Survival (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib 305/592	12,6 m		4,4 m		HR: 0.67	0.53;0,85		<i>Data cut-off 24 aug 2018</i>
	Sunitinib	8,2 m							
<i>12 m Progression Free Survival (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib	59%						<i>Kaplan-Meier</i>	<i>EPAR p67</i>
	Sunitinib	45%						<i>Estimeret fra KM-kurverne</i>	<i>Data Cut-off 02Jan 2019</i>
<i>12 m Progression Free Survival (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	40%							
	Sunitinib	20%							
<i>12 m Progression Free Survival (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	56%		16%-point					
	Sunitinib	40%							
<i>ORR (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib 141/238	59,2 (52,7;65,5)	25,5%-point	16,7;33,9		RR=1,76	1,43;2,15	RECIST 1.1, BICR Response rates calculated from ORR difference and events/N	Keytruda SPC [14]
	Sunitinib 83/246	33,7 (27,9;40,0)							<i>Data cut-off 24 aug 2018</i>
<i>ORR (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib 23/56	41,1 (28,1;55,0)	31,5%-point	15,7;46,2		RR=4,27	1,75;10,41		
	Sunitinib 5/52	9,6 (3,2;21,0)							
<i>ORR (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib 164/294	55,8% (50,1;61,5)	26,3%-point	18,6;33,9		RR=1,89	1,54;2,31		
	Sunitinib 88/298	29,5% (24,3;34,7)							

<i>Median Duration of response (ITT)</i>	Pembrolizumab + axitinib	NR (1,4+;18,2+)		NA				RECIST 1.1, BICR	Keytruda SPC [14]
	Sunitinib	15,2 (1,1+;15,4+)							<i>Data cut-off 24 aug 2018</i>
<i>Duration of response – no of pts still</i>	Pembrolizumab + axitinib	71 %		9%-point				RECIST 1.1, BICR	EPAR p. 51
	Sunitinib	62 %							

<i>in response at 12m (ITT)</i>							Kaplan-Meier censored data	Data cut-off 24 aug 2018	
<i>Confirmed time to true deterioration</i>	Pembrolizumab + axitinib					HR=1,44	1,14;1,82	<i>FKSI-DRS with confirmation</i>	EPAR p. 51
	Sunitinib								Data cut-off 24 aug 2018
<i>Drug related AE grade 3-4 (ITT)</i>	Pembrolizumab + axitinib	266/429	62,0%	5,5%	-1,05 ;12,12	RR=1,10	0,98;1,23		EPAR p. 106
	Sunitinib	240/425	56,5%						Data cut-off 24 aug 2018

Table A3-2 resultater fra CM214 Intermediær/dårlig subgruppe

Trial name:		CM214									
NCT number:		NCT02231749									
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Median Overall Survival (int/dårlig)</i>	Nivo+ipi	182/425	NR (35,6;-)	NA			HR=0,66	0,54;0,80	<i>Kaplan-Meier</i>	[4]	
	sunitinib	227/427	26,6 (22,1;33,4)								
<i>12 m Overall survival (int/dårlig)</i>	Nivo+ipi		80.1% (75,9;83,6)	8%-point	2,0;13,7						
	sunitinib		72.1% (67,4;76,2)								
<i>Median Progression Free Survival (int/dårlig)</i>	Nivo+ipi		11,6 m (8,7;15,5)	3,2 m			HR=0,82	99,1%CI (0,64;1,05) 95% CI (0,68;0,99)	<i>Kaplan-Meier based on independent review</i>	[2] 99,1% CI transformed to 95% CI	
	sunitinib		8,4 m (7,0;10,8)								
<i>12 m Progression free survival (int/dårlig)</i>	Nivo+ipi		41%	5%-point							
	sunitinib		36%								
<i>ORR (intermediate/dårlig)</i>	Nivo+ipi	177/425	41,6% (37,0;46,3)	15,1%-point	8,8;21,4		RR=1,57	1,29;1,91	IRCC assessed per RECIST 1.1	[2]	
	sunitinib	112/422	26,5% (22,3;30,8)								
<i>Median Duration of response (int/dårlig)</i>	Nivo+ipi		NR (21,8;NR)	NA							
	Sunitinib		18,2m (14,8;NR)								
<i>12m Duration of Response</i>	Nivo+ipi		81%	11%-point							
	Sunitinib		70%								
<i>Drug related AE grade 3-4 (ITT)</i>	Nivo+ipi	255/547	46,6 (42,4;50,8)	-17,3%-point	-23,1;-11,5		RR=0,73	0,65;0,81		[4]	
	Sunitinib	342/535	63,9 (59,9;68,0)								

7.4 Resultater per studie – klinisk spørsmål 2

7.4.1 Table A3-3 KN426 god prognosegruppe

Trial name: KN-426											
NCT number: NCT02853331											
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Median Overall Survival (god prognose)</i>	Pembrolizumab + axitinib	7/138	NR (NR; NR)				HR: 0.64	0.24;1,68		<i>Kaplan-Meier</i>	<i>EPAR p 57</i> <i>Data cut-off 24aug2018</i>
<i>12 m Overall survival (god prognose)</i>	Pembrolizumab + axitinib	7/138	95,2 (89,6;97,9)	1,8 %						<i>Kaplan-Meier</i>	<i>EPAR p 57</i> <i>Data Cut-off 24 aug 2018</i>
<i>Median Progression Free Survival (god prognose)</i>	Pembrolizumab + axitinib	43/138	17,7 (15,2;NR)	5,0m			HR=0,81	0,53;1,24	0,16572	<i>Kaplan-Meier and Cox regression</i>	<i>EPAR p 58</i> <i>Data cut-off 24 aug 2018</i>
<i>12 m Progression free survival (god prognose)</i>	Pembrolizumab + axitinib	43/138	68 (58,4-75,9)	8%-point						<i>Kaplan-Meier</i>	<i>EPAR p 58</i> <i>Data Cut-off 24 aug 2018</i>
<i>ORR</i>	Pembrolizumab + axitinib	92/138	66,7 (58,1;74,5)	17,0%-point	5,3;28,4		RR=1,34	1,09;1,66		RECIST 1.1, BICR	Keytruda SPC [14]

<i>(god prognose)</i>	Sunitinib	65/131	49,6 (40,8;58,54)						Data cut-off 24 aug 2018
<i>Median</i>	Pembrolizumab + axitinib		NR (1,4+;18,2+)					RECIST 1.1, BICR	EPAR p. 51
<i>Duration of response (ITT)</i>	Sunitinib		15,2 (1,1+; 15,4+)					Plot below from EPAR p. 51	Data cut-off 24 aug 2018
<i>Duration of response – no of pts still in response at 12m (ITT)</i>	Pembrolizumab + axitinib		71 %	9%-point				RECIST 1.1, BICR	EPAR p. 51
	Sunitinib		62 %					Kaplan-Meier censored data	Data cut-off 24 aug 2018
<i>Drug related AE grade 3-4 (ITT)</i>	Pembrolizumab + axitinib	266/429	62,0%	5,5%	-1,05 ;12,12	RR=1,10	0,98;1,23		EPAR p. 106
	Sunitinib	240/425	56,5%						

7.5 Yderligere analyser

Trial name: KN-426											
NCT number: NCT02853331											
Outcome	Study arm	Events/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P value		
<i>Median Overall Survival (god prognose)</i>	Pembrolizumab + axitinib	13/138	Not reached				HR=0,94	0,43;20,7		Kaplan-Meier	EPAR p 62 Data cut-off 02 Jan 2019
	Sunitinib	12/131	Not reached								
<i>Median Overall Survival (int/dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	181/592	Not Reached	NA			HR=0,55	0,41;0,74		Kaplan-Meier	EPAR p 63 Data cut-off 02 Jan 2019
	Sunitinib		Not reached								
<i>Median Overall Survival (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib	45/238	NR	NA			HR=0,52	0,36;0,75		Kaplan-Meier –	EPAR p 62-64 Data cut-off 02 Jan 2019 HRs provided in the EPAR
	Sunitinib	78/246	NR								
<i>Median Overall Survival (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	26/56	21,8 m	11,7m			HR=0,50	0,29;0,87			
	Sunitinib	32/52	10,1 m								
<i>Median Progression free survival (intermediær)</i>	Pembrolizumab + axitinib	259/484	15 m	5,2 m						Kaplan-Meier –	EPAR p 66-67 Data cut-off 02 Jan 2019 HRs provided in the EPAR
	Sunitinib		9,8 m								
<i>median Progression free survival (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib	77/108	5,3 m	2,3 m							median estimeret på
	Sunitinib		3,0 m								
		336/592	13,1	4,6m			HR=0,68	0,55;0,85			

<i>median Progression free survival (int/dårlig)</i>			8,5					<i>baggrund af KM-kurverne</i>	
<i>ORR (intermediate)</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	235/484	Not reported	21,03%-point	12,18;29,55				EPAR p. 68 Data cut-off 02 Jan 2019
<i>ORR (dårlig)</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	29/108	Not reported	25,81%-point	9,39;41,20				
<i>Overall Survival PD-L1 CPS≥1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	125/496	Not reported			HR=0,63	0,44;0,91	Kaplan-Meier estimates	EPAR p.63 Data cut-off 02 Jan 2019
<i>Overall Survival PD-L1 CPS<1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	66/325	Not reported			HR=0,54	0,32;0,90		
<i>Progression free survival PD-L1 CPS≥1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	268/496				HR=0,61	0,48;0,91	Kaplan-Meier estimates	EPAR p.63 Data cut-off 02 Jan 2019
<i>Progression free survival PD-L1 CPS<1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	153/325				HR=0,85	0,61;1,17		
<i>ORR PD-L1 CPS≥1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	247/496	Not reported	22,99%-point	14,27;31,35			See below	EPAR p. 68 Data Cut-off 02 Jan 2019
<i>ORR PD-L1 CPS<1</i>	Pembrolizumab + axitinib Sunitinib	159/325	Not reported	16,38%-point	5,51;26,87				

ORR methods: Analysis (ORR difference and 95% CI) in the overall population is based on the stratified Miettinen and Nurminen method; analysis in the subgroups is based on the unstratified Miettinen & Nurminen method. Subjects with PD-L1 not evaluable are not included in the subgroup analysis.

7.6 Resultater per PICO (klinisk spørgsmål 1)

Table A4 Results referring to clinical question <1>

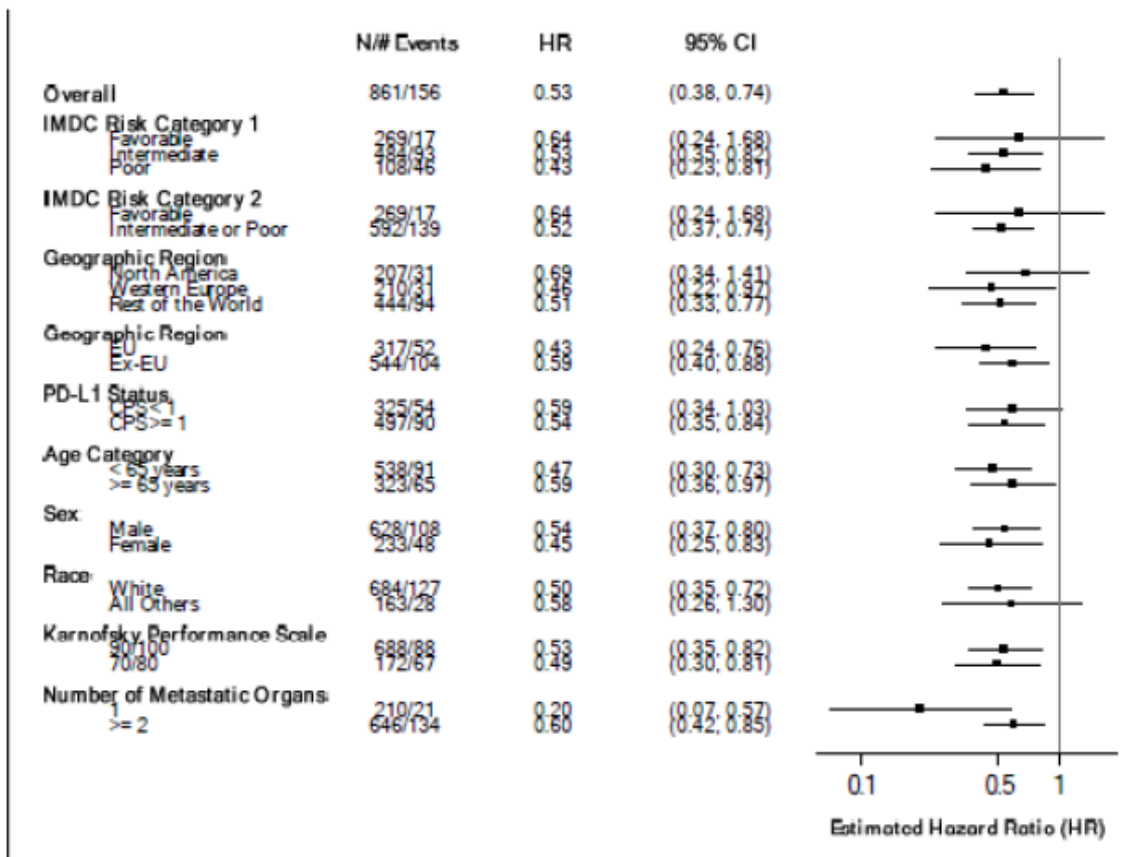
Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							Methods used for quantitative synthesis
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Overall survival</i> Int/dårlig	KN426 CM214				HR: 0.79	0.53;1,17		<i>HR synthesized by Buchers method as recommended by the Medicines Council</i>
<i>Progression free Survival</i> Int/dårlig	KN426 CM214				HR: 0.82	0.61;1,10		<i>HR synthesized by Buchers method as recommended by the Medicines Council</i>
<i>Behandlingsrelaterede Bivirkninger af grad 3-4 (ASaT)</i>	KN426 CM214	23,57%	13,39;35,48		RR: 1,51	1,29;1,76		<i>Relative Risks compared through logarithmic transformation</i>
<i>ORR</i> Int/dårlig	KN426 CM214	8,49%	-3,80;24,76		RR: 1,201,52	0,91;1,59		<i>Relative Risks compared through logarithmic transformation</i>

7.7 Resultater per PICO (klinisk spørgsmål 2)

Table A4 Results referring to clinical question <2>

Results per outcome	<i>Attach forest plots and statistical results as a separate file. Results from the comparative analysis should be given in the table below, if possible.</i>							
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
<i>Overall survival</i> God prognosegruppe	KN426	1,8%			HR=0,64	0,24;1,68		Direkte analyse som angivet i tabel A3-3
<i>Progression free Survival</i> God prognosegruppe	KN426	5,0 m			HR=0,81	0,53;1,24		Direkte analyse som angivet i tabel A3-3
<i>Livskvalitet EORTC QLQ-C30</i>	KN426	-2 point						Direkte analyse som angivet i tabel A3-3
<i>Behandlingsrelaterede Bivirkninger af grad 3-4 (ASaT)</i>	KN426	5,5%	-1,05;12,12		RR=1,10	0,98;1,23		Direkte analyse som angivet i tabel A3-3
<i>ORR</i> God prognosegruppe	KN426	17,0%-point	5,3;28,4		RR=1,34	1,09;1,66		Direkte analyse som angivet i tabel A3-3

7.8 KN426 Forest plot for OS, ITT, DBL24aug2018



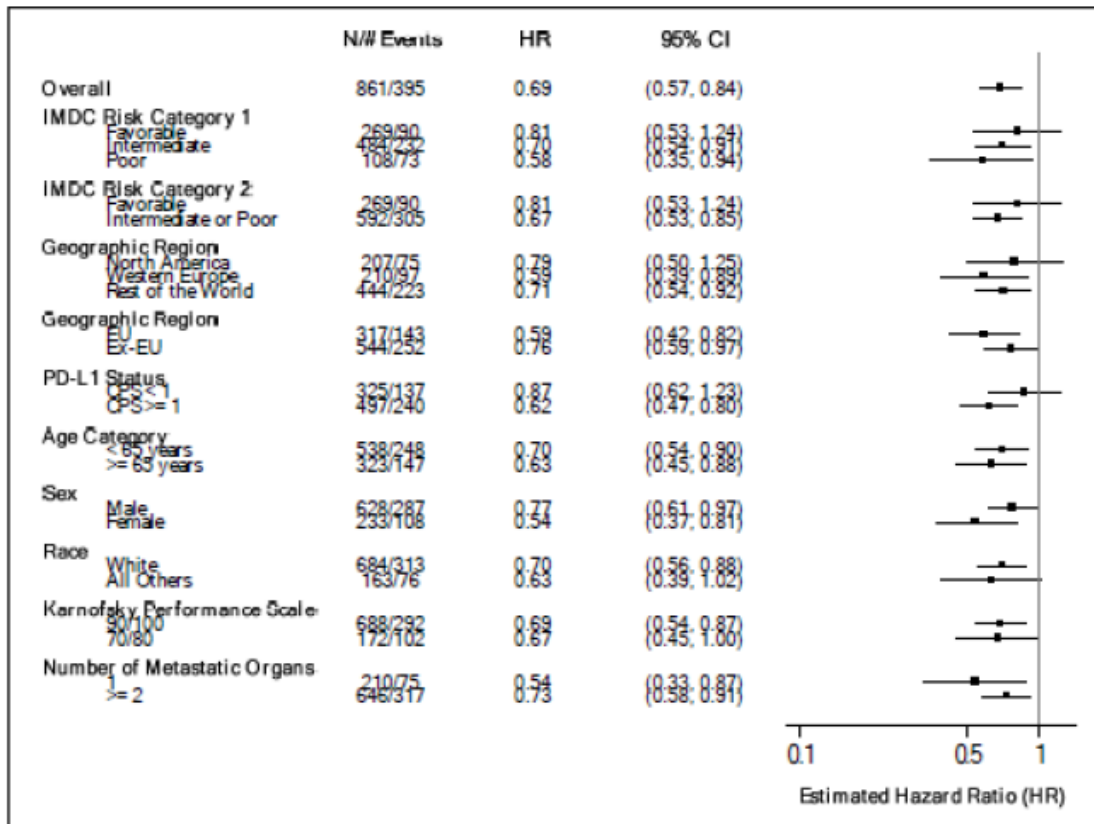
Based on Cox regression model treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Geographic Region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).

Subjects with PD-L1 not evaluable are not included in the subgroup analysis.

Database Cutoff Date: 24Aug2018.

Source: [P426V01MK3475: adam-adsl; adtte]

7.9 Forest plot for PFS, ITT, DBL24aug2018



Based on Cox regression model treatment as a covariate stratified by International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and Geographic Region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World).
 Subjects with PD-L1 not evaluable are not included in the subgroup analysis.
 Database Cutoff Date: 24Aug2018. Source: [P426V01MK3475: adam-ads1; adtte]

7.10 Appendix: PD-L1 i renalcellecarcinom

Med baggrund i foreliggende evidens, mener MSD ikke, at PD-L1 bør anvendes som biomarkør til selektion af patienter i renalcellecarcinom. Vi vil i det følgende gennemgå baggrunden for denne holdning.

Evaluering af PD-L1 positivitet som prediktiv markør er testet i kombinationsstudiet med pembrolizumab og axitinib i KN426, såvel som i fase II studiet KN427, hvor det blev påvist, at pembrolizumab som monoterapi har effekt både i avanceret clear cell og non-clear cell renalcellecarcinom [8].

Til evalueringen anvendtes immunhistokemisk undersøgelse af overfladisk udtryk af PD-L1 detekteret ved anti-PD-L1 antistoffet 22c3 (Dako) og metoden Combined Positive Score (CPS). Her bliver antallet af PD-L1 positive tumorceller såvel som immunceller indgår i beregningen. Et cutpoint på $CPS \geq 1$ blev bestemt til at definere positivitet.

Denne metode adskiller sig fra den, der blev brugt i CM214, hvor anti-PD-L1 antistoffet 28-8 blev anvendt til at vurdere PD-L1 udtryk på tumorceller alene [2]. PD-L1 positivitet i de to studier kan altså ikke sammenlignes en-til-en.

Herunder følger data fra KN426 og KN427 for pembrolizumab i kombination med axitinib eller som monoterapi, stratificeret efter PD-L1 positivitet.

I KN426 kunne 822/861 (=95,5%) indrullerede patienter evalueres mht. PD-L1 udtryk ved CPS.

	KN426, pembrolizumab+axitinib		KN427 kohorte A, pembrolizumab	
	CPS \geq 1, n=243	CPS<1, n=167	CPS \geq 1, n=52	CPS<1, n=58
ORR, %	60,5	56,3	44,2	29,3
OS, median, m	NR	NR	NR	NR
OS, 12m, %	90,1	91,5	92,3	84,5
PFS median, m	15,3	15,0	9,7 m	6,9 m
PFS, 12m, %	58,7	60,4	40,3	35,3

Database cutoff for KN426: 24aug2018; database cutoff for KN417: 07sep2018[8]

Som det fremgår af tabellen, er der effekt af pembrolizumab i kombination med axitinib eller som monoterapi både hos patienter med CPS positive tumorer ($CPS \geq 1$) og patienter med CPS negative ($CPS < 1$). Den effekt, der observeres i PD-L1 negative patienter, kan altså ikke udelukkende tilskrives axitinib.

PD-L1 i KN426

I KN426 var effektanalyser stratificeret efter PD-L1 udtryk udelukkende eksploratoriske. Der blev observeret sammenlignelige effektgevinster i subgrupperne $CPS \geq 1$ og $CPS < 1$, når pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignes med sunitinib.

KN426		
	CPS \geq 1	CPS<1
n	496	325
OS, HR P+AvsS	0,63 (0,44;0,91)	0,54 (0,32;0,90)
PFS, HR P+AvsS	0,61 (0,48;0,91)	0,85 (0,61;1,17)
ORR forskel, %-point	23,0 (14,3;31,4)	16,4 (5,5;26,9)

Sammenfattende mener MSD ikke, at der vil være grundlag for at selekttere patienter på baggrund af PD-L1, da der observeres sammenlignelige effektgevinster på tværs af PD-L1 udtryk.

7.11 Appendix. Dosering

Fagudvalget ønsker at orientere sig i data for vægtjusteret dosis og fast dosering af pembrolizumab.

Pembrolizumab blev i KN426 administreret som fast dosis på 200 mg hver tredje uge, hvilket efterfølgende er blevet accepteret af EMA som gældende dosering.

Vægtbaseret dosering af pembrolizumab (2mg/kg) er afprøvet i renalcellecarcinom og i kombination med axitinib (5mg PO Q2D) i 52 patienter i fase Ib studiet KN035 [16]. Overordnet svarer både effekt- og bivirkningsdata i KN035 til dem, der er opnået i KN426.

I øvrigt henvises til Medicinrådets proces for en behandlingsvejledning i renalcellecarcinom, hvor MSD for nyligt har leveret data, der adresserer dette spørgsmål.

7.12 Bivirkninger af særlig interesse observeret i KN426

Table 5.3.5.3.3-rcc1: 37

**Subjects With Adverse Events of Special Interest (AEOSI)
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
By AEOSI Category and Preferred Term
(ASaT Population)**

	KN426 Data for Pembrolizumab + Axitinib ^l		KN426 Sunitinib ^m		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy ^g		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab Monotherapy ^g	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	429		425		4,439		6,436	
with one or more adverse events	220	(51.3)	154	(36.2)	1,007	(22.7)	1,535	(23.9)
with no adverse events	209	(48.7)	271	(63.8)	3,432	(77.3)	4,901	(76.1)
Adrenal Insufficiency	13	(3.0)	1	(0.2)	34	(0.8)	51	(0.8)
Adrenal insufficiency	12	(2.8)	1	(0.2)	32	(0.7)	47	(0.7)
Secondary adrenocortical insufficiency	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Adrenocortical insufficiency acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Colitis	11	(2.6)	3	(0.7)	79	(1.8)	125	(1.9)
Colitis	8	(1.9)	1	(0.2)	73	(1.6)	109	(1.7)
Enterocolitis	2	(0.5)	2	(0.5)	5	(0.1)	8	(0.1)
Enterocolitis haemorrhagic	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Autoimmune colitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	7	(0.1)
Colitis microscopic	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Encephalitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Guillain-Barre Syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	5	(0.1)
Axonal neuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Demyelinating polyneuropathy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Guillain-Barre syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
Hepatitis	12	(2.8)	2	(0.5)	30	(0.7)	52	(0.8)
Hepatitis	7	(1.6)	1	(0.2)	13	(0.3)	25	(0.4)
Autoimmune hepatitis	3	(0.7)	0	(0.0)	14	(0.3)	21	(0.3)
Drug-induced liver injury	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.1)	5	(0.1)
Immune-mediated hepatitis	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Hepatitis fulminant	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Hyperthyroidism	55	(12.8)	16	(3.8)	145	(3.3)	272	(4.2)
Hyperthyroidism	55	(12.8)	16	(3.8)	145	(3.3)	272	(4.2)
Hypophysitis	5	(1.2)	0	(0.0)	21	(0.5)	36	(0.6)
Hypophysitis	5	(1.2)	0	(0.0)	12	(0.3)	22	(0.3)
Hypopituitarism	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.2)	14	(0.2)

Hypothyroidism	152	(35.4)	134	(31.5)	440	(9.9)	667	(10.4)
Hypothyroidism	152	(35.4)	134	(31.5)	439	(9.9)	666	(10.3)
Myxoedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Primary hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Infusion Reactions	7	(1.6)	4	(0.9)	113	(2.5)	142	(2.2)
Hypersensitivity	3	(0.7)	2	(0.5)	37	(0.8)	43	(0.7)
Infusion related reaction	2	(0.5)	0	(0.0)	48	(1.1)	63	(1.0)
Anaphylactic reaction	1	(0.2)	2	(0.5)	5	(0.1)	9	(0.1)
Drug hypersensitivity	1	(0.2)	0	(0.0)	16	(0.4)	20	(0.3)
Anaphylactoid reaction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Cytokine release syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.2)	8	(0.1)
Myasthenic Syndrome	4	(0.9)	0	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.1)
Myasthenia gravis	4	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Myasthenic syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
Myocarditis	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.1)	6	(0.1)
Myocarditis	2	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.1)	6	(0.1)
Myositis	4	(0.9)	0	(0.0)	18	(0.4)	26	(0.4)
Myositis	4	(0.9)	0	(0.0)	13	(0.3)	20	(0.3)
Myopathy	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)	4	(0.1)
Rhabdomyolysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
Nephritis	6	(1.4)	1	(0.2)	15	(0.3)	21	(0.3)
Nephritis	4	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.0)	4	(0.1)
Autoimmune nephritis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)	3	(0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.2)	8	(0.1)
Acute kidney injury	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
Glomerulonephritis membranous	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Nephrotic syndrome	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	1	(0.0)
Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
Pancreatitis	2	(0.5)	2	(0.5)	11	(0.2)	21	(0.3)
Pancreatitis	2	(0.5)	2	(0.5)	9	(0.2)	18	(0.3)
Autoimmune pancreatitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Pancreatitis acute	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)

Pneumonitis	12	(2.8)	1	(0.2)	166	(3.7)	254	(3.9)
Pneumonitis	11	(2.6)	1	(0.2)	154	(3.5)	233	(3.6)
Interstitial lung disease	1	(0.2)	0	(0.0)	13	(0.3)	22	(0.3)
Organising pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	11	(0.2)
Sarcoidosis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	11	(0.2)
Severe Skin Reactions	8	(1.9)	6	(1.4)	63	(1.4)	96	(1.5)
Exfoliative rash	2	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.0)	2	(0.0)
Rash maculo-papular	2	(0.5)	0	(0.0)	10	(0.2)	21	(0.3)
Dermatitis bullous	1	(0.2)	4	(0.9)	5	(0.1)	6	(0.1)
Pruritus	1	(0.2)	0	(0.0)	6	(0.1)	9	(0.1)
Rash	1	(0.2)	2	(0.5)	18	(0.4)	27	(0.4)
Rash generalised	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)	5	(0.1)
Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	5	(0.1)
Dermatitis exfoliative generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
Erythema multiforme	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	6	(0.1)
Pemphigoid	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	5	(0.1)
Pemphigus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Pruritus genital	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash erythematous	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	2	(0.0)
Rash pustular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Skin necrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
Stevens-Johnson syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.0)
Toxic skin eruption	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)	2	(0.0)
Thyroiditis	12	(2.8)	2	(0.5)	30	(0.7)	65	(1.0)
Thyroiditis	11	(2.6)	1	(0.2)	22	(0.5)	48	(0.7)
Autoimmune thyroiditis	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.2)	14	(0.2)
Thyroid disorder	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.0)	5	(0.1)
Type 1 Diabetes Mellitus	1	(0.2)	0	(0.0)	15	(0.3)	22	(0.3)
Diabetic ketoacidosis	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.2)	9	(0.1)
Type 1 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.2)	18	(0.3)
Uveitis	2	(0.5)	0	(0.0)	17	(0.4)	22	(0.3)

Uveitis	2	(0.5)	0	(0.0)	17	(0.4)	22	(0.3)
Uveitis	2	(0.5)	0	(0.0)	11	(0.2)	15	(0.2)
Iridocyclitis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.1)
Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)	3	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A bolded term or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
Non-serious adverse events up to 30 days following the last dose and serious adverse events up to 90 days following the last dose are included.
MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.
[‡] Includes all subjects who received at least one dose of Pembrolizumab and/or Axitinib in KN426.
^{††} Includes all subjects who received at least one dose of Sunitinib in KN426.
[†] Includes all subjects who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010, KN012 Cohorts B and B2 (HNSCC), KN013 Cohort 3 (Hodgkin Lymphoma), KN024, KN040, KN045, KN052, KN055 and KN087.
[‡] Includes all subjects who received at least one dose of pembrolizumab in KN001 Part B1, B2, B3, D, C, F1, F2, F3, KN002 (original phase), KN006, KN010, KN012 Cohorts B and B2 (HNSCC), Cohort C (Urothelial Tract Cancer) and Cohort D (Gastric Cancer), KN013 Cohort 3 (Hodgkin Lymphoma) and Cohort 4A (MLBCL), KN017, KN024, KN028 Cohort B4, KN040, KN042, KN045, KN052, KN054, KN055, KN059 Cohort 1, KN087, KN158, KN164 Cohort A, KN170, KN224 and KN427 Cohort A.
Database cutoff date for Melanoma (KN001-Melanoma: 18APR2014, KN002: 28FEB2015, KN006: 03MAR2015, KN054: 02OCT2017)
Database cutoff date for Lung (KN001-NSCLC: 23JAN2015, KN010: 30SEP2015, KN024: 10JUL2017, KN042: 26FEB2018)
Database cutoff date for HNSCC (KN012-HNSCC: 26APR2016, KN040: 15MAY2017, KN055: 22APR2016)
Database cutoff date for Gastric (KN012-Gastric: 26APR2016, KN059-Cohort 1: 21APR2017)
Database cutoff date for cHL (KN013-Cohort 3: 27SEP2016, KN087: 25SEP2016)
Database cutoff date for Bladder (KN012-Urothelial: 01SEP2015, KN045: 26OCT2017, KN052: 09MAR2017)
Database cutoff date for Colorectal (KN164-Cohort A: 03AUG2016)
Database cutoff date for MLBCL (KN013-Cohort 4A: 04AUG2017, KN170: 19JAN2018)
Database cutoff date for Cervical (KN028-Cohort B4: 20FEB2017, KN158: 15JAN2018)
Database cutoff date for HCC (KN224: 15MAY2018)
Database cutoff date for RCC (KN426: 24AUG2018, KN427-Cohort A: 07SEP2018)
Database cutoff date for MCC (KN017: 06FEB2018)

Source: [ISS: adam-adsl; adae]

EPAR s. 115-116

Medicinrådets protokol for 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 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 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	14. august 2019
Ikrafttrædelsesdato	14. august 2019
Dokumentnummer	55346
Versionsnummer	1.0

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

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

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 14. august 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser.....	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling.....	6
4.2	Pembrolizumab i kombination med axitinib.....	6
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
5.3	Valg af effektmål.....	8
6	Litteratursøgning.....	11
7	Databehandling og analyse	12
8	Andre overvejelser.....	13
9	Referencer.....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	16
11	Versionslog.....	17
12	Bilag 1 – Søgestrategier.....	18

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Keytruda og Inlyta
Generisk navn	Pembrolizumab og axitinib
Firma	MSD Danmark ApS
ATC-kode	L01XC18 og L01XE17
Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er en immunccheckpoint-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.
Forventet EMA-indikation	Pembrolizumab i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af avanceret renalcellekarcinom (RCC) hos voksne.

2 Forkortelser

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

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af pembrolizumab i kombination med axitinib som mulig standardbehandling til patienter med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrecellekarcinom (mRCC). I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) og de effektmål, som vurderingen skal baseres på, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende pembrolizumab i kombination med axitinib modtaget den 12. april 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for pembrolizumab i kombination med axitinib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem pembrolizumab i kombination med axitinib og de to komparatorer (nivolumab/ipilimumab og sunitinib) af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 Baggrund

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

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

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

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

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

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

4.1 Nuværende behandling

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2 Pembrolizumab i kombination med axitinib

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

Axitinib er en tyrosinkinasehæmmer, som blokerer tre vaskulære endotelial vækstfaktorreceptorer (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3). VEGF øger celledeling og spiller en central rolle i dannelsen af nye blodkar i

tumurvævet og blodkarrenes gennemtrængelighed. Axitinib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumurvækst [12].

Pembrolizumab administreres som intravenøs infusion over 30 minutter (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 bør fortsætte, så længe der observeres en klinisk gavnlig effekt, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen [11, 12].

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

5 Kliniske spørgsmål

Pembrolizumab i kombination med axitinib har indikation til behandling af patienter i alle tre prognosegrupper. De anbefalede standardbehandlinger i Danmark er afhængige af prognosegruppe. Fagudvalget har på den baggrund vurderet, at det i forhold til dansk klinisk praksis ved behandling af mRCC ikke er tilstrækkeligt alene at vurdere effekten af pembrolizumab i kombination med axitinib for den samlede mRCC-population (alle prognosegrupper). Der opsættes derfor to kliniske spørgsmål, som er fordelt på følgende populationer:

- Patienter med mRCC, som er i intermediær eller dårlig prognosegruppe.
- Patienter med mRCC, som er i god prognosegruppe.

For patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe vurderer fagudvalget, at pembrolizumab og axitinib skal sammenlignes med kombinationsbehandling med nivolumab og ipilimumab, da denne behandling er anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling til denne patientgruppe.

Nivolumab i kombination med ipilimumab alene er indiceret til patienter i intermediær og dårlig prognosegruppe, derfor vurderer fagudvalget, at sunitinib, pazopanib eller tivozanib er egnet som komparator for patienter i god prognosegruppe. De tre egnede komparatorer er vurderet ligeværdige af Medicinrådet, men da der foreligger et direkte sammenlignende studie mellem pembrolizumab i kombination med axitinib versus sunitinib, vælges sunitinib som komparator for at sikre det stærkeste datagrundlag i vurderingen.

5.1 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?

Population

Voksne patienter i intermediær eller dårlig prognosegruppe, i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med axitinib.

Komparator

Nivolumab i kombination med ipilimumab.

Effektmål
Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Population

Voksne patienter i god prognosegruppe i henhold til IMDC's kriterier, med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende nyrekræft (mRCC), der ikke har modtaget tidligere behandling.

Intervention

Pembrolizumab i kombination med axitinib.

Komparator

Sunitinib.

Effektmål

Se tabel 1.

5.3 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. Medicinrådets ansøgningskema. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

I Medicinrådets tidligere vurderinger af tre nye lægemidler (tivozanib, cabozantinib og nivolumab i kombination med ipilimumab) til mRCC har fagudvalget vedrørende nyrekræft defineret den klinisk betydende forskel for valg mellem to lægemidler til en forbedring på 10 % for effektmål vedrørende effekt og livskvalitet samt en reduktion på 10 % for effektmål vedrørende alvorlige bivirkninger. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat med udgangspunkt i, at der er stor variation i den forventede overlevelse for de tre prognosegrupper, men at patienter i intermediær prognosegruppe udgør størstedelen af patientgruppen. På den baggrund bibeholder fagudvalget den tidligere fastsatte forskel på tværs af de tre prognosegrupper.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
<i>Samlet Overlevelse (OS)</i>	Kritisk	Overlevelse	Median OS i mdr.	3 mdr.	Ikke relevant
			OS-rate ved 12 mdr.	10 %-point	5 %-point
			OS-rate ved 24 mdr.	10 %-point	5 %-point
		Alvorlige symptomer og bivirkninger	Median PFS i mdr.	3 mdr.	Ikke relevant
			PFS-rate ved 12 mdr.	10 %-point	5 %-point
<i>Livskvalitet (f.eks. EORTC-QLQ-30)</i>	Kritisk	Livskvalitet		5 point	2,5 point
<i>Alvorlige bivirkninger (grad 3-4)</i>	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter (%) og kvalitativ gennemgang af data	10 %-point	5 %-point
<i>Objektiv responsrate (ORR)</i>	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der opnår ORR (%)	10 %-point	5 %-point

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningsstid.

Kritiske effektmål

Samlet overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er det optimale mål for kræftbehandling. Fagudvalget ønsker i vurderingen af effektmålet 'samlet overlevelse' at inddrage både overlevelse og progressionsfri overlevelse, idet resultaterne for overlevelse ved behandling af mRCC kan være påvirkede af effekten i senere behandlingslinjer. Fagudvalget vurderer samlet overlevelse som et kritisk effektmål for alle prognosegrupper i vurderingen af den nye kombinationsbehandling med pembrolizumab og axitinib.

Overlevelse

For overlevelse anvendes to mål til at vurdere den absolutte effekt: median OS og OS-rate. OS-raten giver et estimat af, hvor mange som er i live ved f.eks. 12 måneder og 24 måneder. OS-raterne er medtaget, da fagudvalget forventer, at 2-årsoverlevelsen i højere grad vil afspejle effekten ved at kombinere axitinib med immunterapi. Klinisk erfaring fra behandling med immunterapi viser, at det i højere grad er OS-raterne efter 2-5 år fremfor den mediane OS, der bedst karakteriserer effekten af de nye behandlinger, idet en andel af patienterne opnår en langtidseffekt ved behandling med immunterapi.

Udgangspunktet for vurdering af OS er, at OS-raten ved 2 år for patienter behandlet med targeterede lægemidler i god, intermediær og dårlig prognosegruppe er hhv. 75 %, 53 % og 7 % og tilsvarende median OS er henholdsvis 42 måneder, 27 måneder og 9 måneder [1]. Fagudvalget er opmærksom på, at der er en stor variation i forventet overlevelse for de forskellige prognosegrupper, derfor ønsker fagudvalget i henhold til indikationen også at orientere sig i data opgjort for patienter i hhv. intermediær og dårlig prognosegruppe.

På ovennævnte baggrund vurderer fagudvalget, at en absolut forskel mellem intervention og komparator på 10 % for OS-raten ved henholdsvis 12 måneder og 24 måneder samt 3 måneders forskel i median OS er klinisk relevant.

Progressionsfri overlevelse

Progressionsfri overlevelse (PFS) anvendes til vurdering af sygdomsstabilitet. Studier har vist, at der er en positiv korrelation mellem PFS og OS for patienter, som behandles for mRCC [13, 14]. Fagudvalget gør dog opmærksom på, at resultaterne for PFS, i modsætning til OS, ikke påvirkes af akkumulerede effekter af efterfølgende behandlinger, og at PFS derfor ikke påvirkes i kliniske studier, hvor det er tilladt at foretage overkrydsning til anden aktiv behandling. PFS vurderes derfor er relevant at vurdere sammen med resultaterne for overlevelse i vurderingen af nye lægemidler til mRCC.

Med eksisterende behandling vurderer fagudvalget, at kun få patienter med mRCC vil have en PFS på > 12 måneder. Fagudvalget vurderer derfor, at en absolut 10 % forbedring i PFS-rate ved 12 måneder sammenlignet med komparator vil være klinisk relevant. Herudover vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel for median PFS er 3 måneder [15].

Livskvalitet

Livskvalitet kan for mRCC-patienter måles med flere forskellige instrumenter. Vurderingen af livskvalitet vil blive baseret på følgende instrumenter: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ C-30) [16], EQ- 5D (EuroQol- 5 Dimension) [17], NCCN functional assessment of cancer therapy-kidney symptom index (FKSI-19) eller tilsvarende sygdomsspecifik målemetode af livskvalitet.

Livskvalitet ønskes vurderet på en generisk livskvalitetsskala (f.eks. EORTC-QLQ C-30), og såfremt der findes data på et specifikt instrument for nyrekræft, ønsker fagudvalget også data fra dette.

EORTC-QLQ C-30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en 'global' livskvalitetsskala. Der anvendes en scoringskala fra 0-100. Den mindste klinisk relevante forskel baserer sig på Osoba et al. [18], hvor en lille ændring er defineret som ca. 5-10 point. En moderat ændring er ca. 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point. EQ-5D er et standardiseret generisk måleinstrument, der beskriver og evaluerer helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne, og FKSI-19 er et sygdomsspecifikt måleinstrument.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4)

Forekomst af både alvorlige bivirkninger grad 3-4 er et udtryk for alvorlig, men ikke fatal toksicitet på grund af behandling med lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events [19]. Fagudvalget anser grad 3-4 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en absolut reduktion i alvorlige bivirkninger på 10 % sammenlignet med komparator. Fagudvalget foretrækker at få belyst effektmålet med data fra bivirkninger, der er vurderet til at være relateret til behandlingen. Data for uønskede hændelser

(SAE) vil blive anvendt som proxy for bivirkninger, hvis der ikke findes data for behandlingsrelaterede bivirkninger.

Fagudvalget ønsker, som supplement til den kvantitative vurdering, en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne og frekvens forbundet med behandling med hhv. komparator og interventioner med henblik på at vurdere typer, håndterbarhed samt reversibilitet af bivirkningerne. Fagudvalget lægger særlig vægt på de immunterapirelaterede bivirkninger, herunder reversibilitet af bivirkninger og andelen af patienter, som får behov for steroidbehandling. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresuméerne for lægemidlerne.

Objektiv responsrate

De nuværende kriterier, man anvender til at vurdere den potentielle gevinst ved kræftbehandling, er baseret på kirurgi, strålebehandling og kemoterapi. Immunterapi er en fundamentalt anderledes måde at behandle kræft. Derfor er der behov for en mere nuanceret måde at vurdere endepunkter på, hvis den potentielle gevinst ved denne type behandling skal kunne vurderes. Fagudvalget ønsker at se på objektiv responsrate (ORR) og sammenholde dette med responsvarighed (DOR) for mere præcist at kunne bedømme effekten af en behandling.

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og indikerer potensen af lægemidlet [15, 20]. Fagudvalget vurderer, at ORR skal indgå som et vigtigt men ikke kritisk effektmål. Fagudvalget vurderer, at en absolut forskel i responsrate sammenlignet med en komparator på 10 % absolut reduktion i ORR er klinisk relevant. ORR underinddeles i følgende kategorier:

- Komplet respons (CR): Radiologisk kræftfri. Alle tumorlæsioner er væk, og ingen nye er fremkommet.
- Partielt respons (PR): Mindst 30 % reduktion af tumorlæsioner sammenlignet med baseline.

Objektiv respons opnås for en patient, hvis vedkommende er klassificeret som CR eller PR, og ORR defineres som CR + PR delt med det samlede patientantal. Fagudvalget ønsker derudover også at orientere sig i data for responsvarighed.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Klinisk spørgsmål 1:

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af pembrolizumab i kombination med axitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af intervention og komparator. Da der foreligger RCT-studier af begge behandlinger, hvor sunitinib, som også er dansk standardbehandling, er komparator, vil der i de vedhæftede søgestrengene kun søges efter studier, som foranlediger en indirekte sammenlignende analyse gennem sunitinibarmen. Der skal derfor søges efter primærstudier af pembrolizumab i kombination med axitinib og efter primærstudier af effekten af nivolumab i kombination med ipilimumab, hvor sunitinib er komparator.

Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes i bilag 1. Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Klinisk spørgsmål 2:

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler, hvor pembrolizumab i kombination med axitinib er sammenlignet direkte med tivozanib, pazopanib eller sunitinib, som er dansk standardbehandling til patienter med mRCC i god, intermediær eller dårlig prognosegruppe.

Sekretariatet fandt følgende publikation, som er relevant, og som kan anvendes til en direkte sammenligning af samtlige definerede effektmål for klinisk spørgsmål 2:

- Rini et al, *Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. NEJM, 2019.

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier for at besvare klinisk spørgsmål 2. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Kriterier for udvælgelse af litteratur

For klinisk spørgsmål 1 skal virksomheden først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier:

Der skal kun inkluderes publikationer fra RCT-studier. Fase I- og fase II-studier samt studier med andre populationer end de valgte skal ekskluderes. Derudover ekskluderes også studier, som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål.

7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i

udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

8 Andre overvejelser

De kliniske spørgsmål vedrørende immunterapi baserer sig på EMAs indikation, som er uafhængig af PD-L1-ekspression. Fagudvalget ønsker at orientere sig i data for, hvorvidt behandlingseffekten af pembrolizumab i kombination med axitinib er uafhængig af tumors ekspresion af PD-L1 vurderet ved immunhistokemisk undersøgelse. Fagudvalget ønsker i denne forbindelse oplyst, hvilket set-up som er anvendt for at teste ekspresion af PD-L1, herunder platform, antistof (clon) og scoringsprincipper.

Fagudvalget ønsker at orientere sig i data for vægtjusteret dosis og fast dosering af pembrolizumab.

9 Referencer

1. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH VA and SH. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Danmark – Nyre NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.ancr.nu/>
2. Lægehåndbogen. Nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/nyrer-og-urinveje/tilstande-og-sygdomme/nyresygdomme/nyrekræft/>
3. Kliniske retningslinjer. Nyrecancer. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) og Dansk Urologisk Cancer Gruppe (DUCG). 2013.
4. Pichler R, Compérat E, Klatte T, Pichler M, Loidl W, Lusuardi L, Schmidinger M. Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features: Finally New Therapeutic Hope? *Cancers* (Basel). 2019 Mar 25;11(3).
5. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2018.
6. Heng DY et al, Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794-9.
7. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for behandling af metastaserende nyrekræft. 2017. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/4297/bgn-mrcc-268708.pdf>
8. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 141-48.
9. Yagoda, A., Abi-Rached, B. & Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Semin. Oncol*. 22, 42-60 (1995).
10. Motzer, R. J. & Russo, P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J. Urol*. 163, 408-417 (2000).
11. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, pembrolizumab (Keytruda) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf
12. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé, axitinib (Intyla) 2019. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf
13. Halabi S, Rini B, Escudier B, Stadler WM, Small EJ. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60
14. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
15. Soerensen A V., Donskov F, Hermann GG, Jensen N V., Petersen A, Spliid H, et al. Improved overall survival after implementation of targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the Danish Renal Cancer Group (DARENCA) study-2. *Eur J Cancer*. 2014; 50:553–62.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 1993;85:365–76.

17. Brooks R, Rabin R de CF. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective - Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme. 2003.
18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16:139–44.
19. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
20. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45:228–47.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

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

Medicinrådets sekretariat

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

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	14. august 2019	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1 – Søgestrategier

Søgestrategi, PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

#	Søgetermer	Kommentar
1	Carcinoma, Renal Cell[mh]	Søgeord for indikation. De søges som MeSH termer og som fritekst i titel og abstract
2	renal cell[tiab] OR kidney[tiab]	
3	(cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab]	
4	#2 AND #3	
5	hypernephroma*[tiab] OR RCC[tiab] OR mccRCC[tiab] OR mRCC[tiab]	
6	#1 OR #4 OR #5	
7	Axitinib[mh] OR axitinib[tiab] OR AG-013736[tiab] OR AG013736[tiab] OR Inlyta*[tiab]	Søgeord for ansøgers lægemiddel og komparator. De søges som Supplementary Concept/Substance og som fritekst i titel og abstract
8	Pembrolizumab[nm] or pembrolizumab[tiab] OR lambrolizumab[tiab] OR MK-3475[tiab] OR Keytruda*[tiab]	
9	Nivolumab[mh] OR nivolumab[tiab] OR BMS-936558[tiab] OR MDX-1106[tiab] OR ONO-4538[tiab] OR Opdivo*[tiab]	
10	Ipilimumab[mh] OR Ipilimumab[tiab] OR MDX-010[tiab] OR MDX010[tiab] OR MDX-CTLA-4[tiab] OR Yervoy*[tiab]	
11	#6 AND #7 AND #8	
12	#6 AND #9 AND #10	Indikation og lægemidler kombineres
13	#11 OR #12	
14	("Randomized Controlled Trial"[pt] OR "Controlled Clinical Trial"[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR "Clinical Trials as Topic"[mh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT ("Animals"[mh] NOT "Humans"[mh])	Afgrensning til randomiserede, kontrollerede forsøg, inkl. eksklusion af (indeksede) dyreforsøg Linje 15 = endeligt resultat
15	#13 AND #14	

Feltkoder:

mh = MeSH Term

nm = Supplementary Concept/Substance

tiab = title/abstract, inkl. forfatterkeywords

pt = publication type

Søgestrategi, Central <https://www.cochranelibrary.com/>

#	Søgetermer	
#1	((("renal cell" OR kidney) near/3 (cancer* OR carcinoma* OR adenocarcinoma*)):ti,ab,kw	Søgeord for indikationen. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra både Medline og Embase
#2	(hypernephroma* OR RCC OR mccRCC OR mRCC OR aRCC OR accRCC):ti,ab,kw	
#3	#1 OR #2	
#4	(pembrolizumab OR lambrolizumab OR "MK 3475" OR Keytruda*):ti,ab,kw	Søgeord for ansøgers lægemiddel samt komparator. Der søges på fritext i titel og abstract, samt på indekserede termer fra Medline og Embase
#5	(axitinib OR "AG 013736" OR AG013736 OR Inlyta*):ti,ab,kw	
#6	(nivolumab OR "BMS 936558" OR "MDX 1106" OR "ONO 4538" OR Opdivo*):ti,ab,kw	
#7	(ipilimumab OR "MDX 010" OR MDX010 OR "MDX CTLA 4" OR Yervoy*):ti,ab,kw	
#8	#3 AND #4 AND #5	Indikation og lægemidler kombineres
#9	#3 AND #6 AND #7	
#10	#8 OR #9	
#11	("conference abstract" OR review):pt	Afgrensning (eksklusion) på publikationstype samt (en del) af de resultater, der kommer fra clinicaltrials.gov. Linje 14 = Endeligt resultat
#12	NCT*:au	
#13	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#14	#10 NOT (#11 OR #12 OR #13) in Trials	

Feltkoder:

ti: title

ab: abstract

kw: keywords, her kontrollerede/indekserede termer fra databaserne Medline og/eller Embase.

pt = publication type