

Medicinrådets kliniske
sammenligningsgrundlag
vedrørende lægemidler til
metastatisk nyrekræft

Beib



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger og kliniske sammenligningsgrundlag. Dokumenterne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Medicinrådet angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I *Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag* er datagrundlaget og analyserne, der danner baggrund for Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler og det kliniske sammenligningsgrundlag, beskrevet. I det kliniske sammenligningsgrundlag tager Medicinrådet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft skal opdateres i forhold til det kliniske sammenligningsgrundlag beskrevet i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#). Det skyldes, at Medicinrådet, siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen, har vurderet nye lægemidler/lægemedelindikationsudvidelser samt revurderet nogle af de oprindeligt inkluderede lægemidler. Opdateringen vil kun dække over patienter med mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe.

Opdateringen tager udgangspunkt i:

- De analyser, der ligger til grund for det kliniske sammenligningsgrundlag, beskrevet i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#)
- Medicinrådets vurdering af [pembrolizumab i kombination med lenvatinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets vurdering af [nivolumab i kombination med cabozantinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets revurdering af [avelumab i kombination med axitinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets revurdering af [pembrolizumabi kombination med axitinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag danner sammen med en eventuel omkostningsanalyse baggrund for Medicinrådets lægemiddelrekommandation til regionerne.

Relation til lægemiddelrekommandation

I Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft indgår der ligestillede behandlinger, som ikke er blevet anbefalet af Medicinrådet. Det skyldes, at Medicinrådet har vurderet, at forholdet mellem effekt og omkostninger ikke er rimeligt.

Efter udarbejdelsen af det kliniske sammenligningsgrundlag vil Medicinrådet tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for hver enkelt behandling på ny i forbindelse med udarbejdelsen af lægemiddelrekommandationen. Medicinrådet kan beslutte, at et lægemiddel/behandlingsregime, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal indgå i rekommandationen, hvis det vurderes, at der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger. Ligeledes kan Medicinrådet beslutte, at et ikke-anbefalet lægemiddel/behandlingsregime kan indgå i rekommandationen, hvis Medicinrådet vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	21. juni 2023
-------------------------	---------------

Dokumentnummer	171475
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. juni 2023



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

Vedrørende lægemidler til behandling af metastatisk nyrekræft

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under "anvend" ikke er klinisk betydende forskelle. Medicinrådet betragter derfor de angivne lægemidler/behandlingsregimer som klinisk ligestillede, og de er dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af metastatisk nyrekræft.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under "overvej" ikke er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler/behandlingsregimer, som er angivet under "anvend", da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Medicinrådet vurderer, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" er forbundet med flere ulemper i form af færre positive effekter end lægemidlerne under "anvend" og "overvej". Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Lægemidler/behandlingsregimer med gråt er ikke blevet anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling, da omkostningerne tidligere blev vurderet at være for høje. Medicinrådet kan beslutte, at disse behandlinger kan indgå i rekommandationen, hvis Medicinrådet vurderer i forbindelse med udarbejdelsen af lægemiddelrekommandationen, at der er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Tabel 1-1. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 80 % af populationen*	Sunitinib	Maks. 2 år for checkpoint immunterapi
	Pazopanib	
	Tivozanib	Axitinib, lenvatinib og cabozantinib: ingen tidsgrænse for øvrige lægemidler (gns. behandlingstid = PFS)
	Pembrolizumab/axitinib**	
	Avelumab/axitinib**	
	Pembrolizumab/lenvatinib**	
Nivolumab/cabozantinib**		
Overvej		

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

** Behandlingsregimerne er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.



Tabel 1-2. Medicinrådets kliniske rækkefølge af lægemidler til 1. linjebehandling til patienter med mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

	Lægemiddel	Behandlingsvarighed
Anvend til 80 % af populationen*	Nivolumab/ipilimumab	Maks. 2 år for checkpoint immunterapi
	Pembrolizumab/axitinib**	
	Pembrolizumab/lenvatinib**	Axitinib, lenvatinib og cabozantinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
	Nivolumab/cabozantinib**	
Overvej	Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
	Sunitinib	
	Pazopanib	
	Cabozantinib**	
Anvend ikke rutinemæssigt	Avelumab/axitinib**	

* Procentsatsen beskriver den andel af populationen, der som minimum bør begynde behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommendationen.

** Lægemidlerne/behandlingsregimerne er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

Medicinrådets vurdering vedr. vægtbaseret versus fast dosering af checkpoint immunterapi (klinisk spørgsmål 1 og 2)

Potentielle forskelle, som følge af forskellige doser (fast versus vægtbaseret) og/eller doseringsinterval, er undersøgt for pembrolizumab og nivolumab i behandlingsvejledningen (hhv. spørgsmål 1 og 2). Nedenstående opsummeres konklusionen fra [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#).

Medicinrådet konkluderer, på baggrund af tidligere godkendte behandlingsvejledninger fra Medicinrådet vedr. henholdsvis ikke-småcellet lungekræft [1] og adjuverende behandling af modermærkekræft [2], at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast dosering af pembrolizumab eller nivolumab, administreret hhv. hver 3./6. uge eller hver 2./4. uge. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikationer alene gælder fast dosis hver 3. eller 6. uge (pembrolizumab) samt hver 2. eller 4. uge (nivolumab), og at anbefaling af vægtbaseret dosering derfor er uden for godkendt indikation (off-label).

Medicinrådets vurdering vedr. 2. linjebehandling til patienter clearcelle mRCC og 1. linjebehandling til patienter med non-clearcelle mRCC (klinisk spørgsmål 5 og 6)

2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC vil afhænge af den 1. linjebehandling, patienterne har modtaget, hvor der potentielt kan ske ændringer i forhold til nuværende klinisk praksis, som følge af denne opdatering. Medicinrådet inkluderer derfor ikke 2. linjebehandling i opdateringen og den kommende lægemiddelrekommendation, da det er for usikkert på nuværende tidspunkt at tage



stilling til, hvilke behandlinger der skal tilbydes og evt. ligestilles efter progression på 1. linjebehandling. Dette vil blive baseret på en konkret klinisk vurdering.

Medicinerådet inkluderer ligeledes ikke 1. linjebehandling af non-clearcelle mRCC i opdateringen. Der er sparsomt med evidens for denne subpopulation af mRCC med få prospektive studier og en meget heterogen gruppe af patienter. Derfor vil der ikke blive lavet en særskilt anbefaling til denne subpopulation. Behandlingsvalg vil basere sig på en konkret klinisk vurdering, og patienterne vil blive behandlet iht. anbefalingerne for clearcelle mRCC (se Tabel 1-1 og Tabel 1-2).

Baggrunden for Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler

Baggrunden for Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler til metastatisk nyrekræft er den tidligere behandlingsvejledning samt en række vurderinger og revurderinger, der kort opsummeres her for patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe. Der refereres til afsnittet ”Medicinerådets evidensgennemgang” nedenfor for yderligere detaljer.

Baggrund for Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende 1.

linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne (klinisk spørgsmål 3)

På baggrund af [behandlingsvejledningen](#) fra marts 2020, vurderingen af [pembrolizumab/lenvatinib](#) i november 2022 og [nivolumab/cabozantinib](#) i maj 2023 samt revurderingen af [avelumab/axitinib](#) i april 2022 og [pembrolizumab/axitinib](#) i juni 2023 konkluderer Medicinerådet, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem pembrolizumab/lenvatinib, nivolumab/cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib, tivozanib, pazopanib og sunitinib. Alle lægemidler betragtes for klinisk ligeværdige som mulige førstevalgspræparater til behandling af 80 % af patienterne.

Pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib, pembrolizumab/lenvatinib og nivolumab/cabozantinib er for nuværende ikke anbefalet af Medicinerådet som mulig standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

Baggrund for Medicinerådets kliniske rækkefølge af lægemidler vedrørende 1.

linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne (klinisk spørgsmål 4)

På baggrund af [behandlingsvejledningen](#) fra marts 2020, vurderingen af [pembrolizumab/lenvatinib](#) i november 2022 og [nivolumab/cabozantinib](#) i maj 2023 samt revurderingen af [avelumab/axitinib](#) i april 2022 og [pembrolizumab/axitinib](#) i juni 2023 konkluderer Medicinerådet, at nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib og nivolumab/cabozantinib er klinisk bedre (mere effektive) end tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib. Behandlingsregimerne vurderes klinisk ligeværdige som mulige førstevalgspræparater til behandling af 80 % af patienterne mens tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib vurderes klinisk ligeværdige til de



Øvrige 20 % af patienterne, der ikke kan tåle nogle af førstevalgspræparaterne. I revurdering af avelumab/axitinib fastholdt Medicinrådet den sundhedsfaglige vurdering af, at avelumab i kombination med axitinib ikke kan ligestilles med nivolumab i kombination med ipilimumab. Medicinrådet anbefaler derfor fortsat, at avelumab/axitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe.

I det kliniske sammenligningsgrundlag er sammenligningsperioden sat til at være 12 måneder (52 uger).

Table 1-3. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god eller IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe i førstelinjebehandling

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Sammenligningsperiode	Mængde
Nivolumab/ipilimumab	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver 3. uge Herefter gives nivolumab som enkeltstof 6 mg/kg som intravenøs infusion over 60 min. hver 4. uge (maks. 480 mg).	52 uger	5.640 mg nivolumab 320 mg ipilimumab
Pembrolizumab/lenvatinib	Pembrolizumab 4 mg/kg (maks. 400 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 6. uge i kombination med lenvatinib 14 mg dagligt peroralt.	52 uger	2.773 mg pembrolizumab 5.096 mg lenvatinib
Nivolumab/cabozantinib	Nivolumab 6 mg/kg (maks. 480 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 4. uge i kombination med cabozantinib 30 mg dagligt peroralt.	52 uger	6.240 mg nivolumab 10.920 mg cabozantinib
Pembrolizumab/axitinib	Pembrolizumab 4 mg/kg (maks. 400 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 6. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.	52 uger	2.773 mg pembrolizumab 3.640 mg axitinib



Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Sammenligningsperiode	Mængde
Avelumab/axitinib	Avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.	52 uger	20.800 mg avelumab 3.640 mg axitinib
Sunitinib	37,5 mg én gang dagligt oralt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger	52 uger	9.450 mg
Pazopanib	600 mg én gang dagligt oralt	52 uger	218.400 mg
Tivozanib	890** µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage	52 uger	243 mg
Cabozantinib	30 [§] mg én gang dagligt oralt.	52 uger	10.920 mg

* For lenvatinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib og tivozanib tager sammenligningsdosis udgangspunkt i klinisk erfaring samt den rapporterede dosisreduktion i de relevante studier. For axitinib tages der afsæt i opstartsdosis (5 mg x 2 dagligt) **Mindste tilgængelige dosis. [§]Patienterne får enten 20 mg eller 40 mg.

Baggrunden for det kliniske sammenligningsgrundlag vil blive uddybet i evidensgennemgangen nedenfor.

Kriterier for opstart af behandling

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

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

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



Monitorering af effekt og bivirkninger

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

Dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingens længde

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

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

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

Antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vurderes ved TKI/VEGF-behandling at være nødvendig for ca. 75 % af patienterne. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis ved behandling med TKI/VEGF-hæmmere vil tage udgangspunkt i de enkelte behandlinger og basere sig på en konkret klinisk vurdering. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første 3 måneder. Patienten medinddrages med henblik på dosisjustering til individuel tolerabilitet for det givne lægemiddel.

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

Kriterier for skift af behandling

Patienter i god almen helbredtstilstand (PS 0-2), som oplever svigt af 1. linjebehandling, kan skifte til efterfølgende behandling. Skift til en ny behandling vil kun finde sted ved progression og basere sig på en konkret klinisk vurdering. Ved toksicitet vil behandlingen pauseres, og patienten monitoreres for sygdomsprogression.



Kriterier for seponering

Behandling med checkpoint immunterapi og TKI/VEGF-hæmmere ophører ved progression, toksicitet eller patientønske. Retningslinjer for permanent seponering eller pausering samt håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i produktresuméet for de enkelte lægemidler. For checkpoint immunterapi er det oftest grad 3-4 immunrelaterede bivirkninger, som medfører seponering.

Monitorering ved checkpoint immunterapi og TKI/VEGF-hæmmere

Patienter bliver kontrolleret med blodprøver og klinisk vurdering i forbindelse med ordination af behandling, som beskrevet i produktresuméet for de enkelte behandlinger. For alle behandlinger er der ikke nogen fast præmedicinering, og der er ingen forskel i bivirkningshåndtering mellem behandlinger med sammenlignelig virkningsmekanisme (checkpoint immunterapi eller TKI/VEGF hæmmere). Antallet af kontrolscanninger vil være det samme for alle behandlinger med en scanning ved baseline og scanninger hver 12. uge i det efterfølgende behandlingsforløb.



Medicinrådets evidensgennemgang



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	12
2.	Baggrund og introduktion	13
3.	Metoder	15
3.1	Kliniske spørgsmål.....	16
3.1.1	Klinisk spørgsmål 1.....	16
3.1.2	Klinisk spørgsmål 2.....	17
3.1.3	Klinisk spørgsmål 3.....	17
3.1.4	Klinisk spørgsmål 4.....	17
3.1.5	Klinisk spørgsmål 5.....	17
3.1.6	Klinisk spørgsmål 6.....	17
4.	Resultater	17
4.1	Klinisk spørgsmål 1 og 2.....	17
4.2	Klinisk spørgsmål 3.....	17
4.2.1	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	20
4.3	Klinisk spørgsmål 4.....	21
4.3.1	Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler	25
4.4	Klinisk spørgsmål 5 og 6.....	25
5.	Klinisk sammenligningsgrundlag	26
6.	Referencer	29
7.	Sammensætning af fagudvalg	31
8.	Versionslog	32



1. Begreber og forkortelser

- CI:** Konfidensinterval
- EMA:** *European Medicines Agency*
- EPAR** *European Public Assessment Report*
- HR:** Hazard ratio
- IMDC:** *International Metastatic RCC Database Consortium*
- mRCC:** *Metastatic renal cell carcinoma* (metastatisk nykræft)
- PFS:** Progressionsfri overlevelse
- PS:** Performance status
- OS:** Overlevelse
- TKI:** *Tyrosine kinase inhibitor* (tyrosinkinasehæmmer)
- VEGF:** *Vascular endothelial growth factor* (vaskulær endotelial vækstfaktor)



2. Baggrund og introduktion

For baggrund og introduktion henviser vi til Medicinrådets protokol fra 2019: [Medicinrådets protokol for en fælles regional behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft.](#)

De lægemidler, som har indikation til 1. linjebehandling af mRCC, fremgår af Tabel 2-1. Lægemidlerne er inddelt efter lægemiddelgruppe. Lægemidler med gråt indgår ikke i behandlingsvejledningen, og lægemidler skrevet på skråt er nye lægemidler/lægemiddelindikationsudvidelser eller revurderinger behandlet i Medicinrådet siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen i 2019-2020.

Tabel 2-1. Lægemidler til 1. linjebehandling af clearcelle mRCC

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
Angiogenesehæmmere (TKI/VEGF-hæmmere)			
L01XC07	Bevacizumab + interferon-alfa (Avastin)*	Alle prognosegrupper	Bevacizumab 10 mg/kg intravenøs infusion hver 14. dag indtil progression eller uacceptabel toxicitet Interferon-alfa subkutant, doseres i forhold til vægt og overfladeareal samt justeres i forhold til bivirkninger, både hvad angår dosis samt doseringsfrekvens
L01XE26	Cabozantinib** (Cabometyx)	Intermediær og dårlig prognosegruppe	60 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE11	Pazopanib (Votrient)	Alle prognosegrupper	800 mg én gang dagligt oralt indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE04	Sunitinib (Sutent)	Alle prognosegrupper	50 mg én gang dagligt oralt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger indtil progression eller uacceptabel toksicitet
L01XE34	Tivozanib (Fotivda)	Alle prognosegrupper	1340 µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage indtil progression eller uacceptabel toksicitet



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
mTOR-hæmmere			
L01XE09	Temsirolimus (Torisel)***	Intermediær og dårlig prognosegruppe	25 mg intravenøs infusion én gang ugentlig over 30-60 minutter indtil progression eller uacceptabel toksicitet
Kombinationsbehandling med checkpoint immunterapi			
L01XC18 L01XE17	Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med axitinib (Inlyta)**	Alle prognosegrupper	<i>Pembrolizumab 2 mg/kg (max 200 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt eller 4 mg/kg hver 6. uge (maks. 400 mg) i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.</i> <i>Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.</i>
L01XC31 L01XE17	Avelumab (Bavencio) i kombination med axitinib (Inlyta)**	Alle prognosegrupper	<i>Avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusion hver anden uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.</i> <i>Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet.</i>
L01XC17 L01XC11	Nivolumab (Opdivo) i kombination med ipilimumab (Yervoy)	Intermediær og dårlig prognosegruppe	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver tredje uge. Herefter gives nivolumab som enkeltstof 3 mg/kg hver 2. uge (maks. 240 mg) som intravenøs infusion over 30 min. eller 6 mg/kg som intravenøs infusion over 60 min. hver 4. uge (maks. 480 mg). Enkeltstofbehandlingen fortsættes så længe, der observeres en klinisk gavnlig effekt eller til uacceptabel toksicitet.



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation (prognosegruppe)	Administration og dosering
L01XC18 L01EX08	Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med lenvatinib (Kisplyx)**	Alle prognosegrupper	<i>Pembrolizumab 2 mg/kg (maks. 200 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge i kombination med lenvatinib 10 mg x 2 dagligt peroralt eller 4 mg/kg hver 6. uge (maks. 400 mg) i kombination med lenvatinib 10 mg x 2 dagligt peroralt.</i> <i>Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet, dog gives pembrolizumab i maks. 2 år.</i>
L01XC17 L01XE26	Nivolumab (Opdivo) i kombination med cabozantinib (Cabometyx)**	Alle prognosegrupper	<i>Nivolumab 3 mg/kg (maks. 240 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 2. uge i kombination med cabozantinib 40 mg dagligt peroralt eller 6 mg/kg hver 4. uge (maks. 480 mg) i kombination med axitinib 40 mg dagligt peroralt.</i> <i>Behandlingen gives indtil progression eller uacceptabel toksicitet, dog gives nivolumab i maks. 2 år.</i>

*Bevacizumab indgår ikke, da det skal administreres i kombination med interferon-alfa, som ikke længere anvendes som standardbehandling i Danmark.

**Ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling i 1. linje.

***Temsilimus indgår ikke, da det ikke anvendes længere i dansk klinisk praksis til behandling af patienter med mRCC, da der er mere effektive behandlingsalternativer. Behandlingen kræver derudover hyppige hospitalsbesøg.

3. Metoder

Medicinrådet har ikke opdateret litteratursøgningen fra nuværende behandlingsvejledning, som kan tilgås i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#). Siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen har Medicinrådet vurderet nye lægemidler/lægemiddelindiktationsudvidelser samt revurderet nogle af de oprindeligt inkluderede lægemidler. Dette gælder for lægemidler og behandlingsregimer til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-



intermediær/dårlig prognosegruppe, svarende til klinisk spørgsmål 3 og 4 i behandlingsvejledningen:

- Medicinrådets vurdering af [pembrolizumab i kombination med lenvatinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets vurdering af [nivolumab i kombination med cabozantinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets revurdering af [avelumab i kombination med axitinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe
- Medicinrådets revurdering af [pembrolizumabi kombination med axitinib](#) som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i enten IMDC-god eller IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe

Datagrundlaget og analyserne til klinisk spørgsmål 1 og 2 i behandlingsvejledningen (se afsnit 3.1) er uændret og kan tilgås i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#). Derudover har fagudvalget vurderet, at 2. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, svarende til klinisk spørgsmål 5, ikke skal inkluderes i denne opdatering og den kommende lægemiddelrekommandation, da det er for usikkert på nuværende tidspunkt at tage stilling til, hvilke behandlinger der skal tilbydes og evt. ligestilles. Dette vil basere sig på en konkret klinisk vurdering og på baggrund af tidligere behandling, se side 5. Ligeledes vil der ikke blive lavet en særskilt anbefaling vedr. 1. linjebehandling til non-clearcelle mRCC, svarende til klinisk spørgsmål 6. Behandlingsvalg vil basere sig på en konkret klinisk vurdering og patienterne vil blive behandlet iht. anbefalingerne for clear-celle mRCC, se side 5.

Det kliniske sammenligningsgrundlag er udarbejdet på baggrund af:

- de analyser, der foreligger i den oprindelige behandlingsvejledning, version 1.0 [3]
- ovenstående nye vurderinger og revurderinger
- oplysninger fra fagudvalget vedr. nyrekræft
- lægemidlernes produktresuméer.

3.1 Kliniske spørgsmål

Nedenunder fremgår de kliniske spørgsmål, der indgår i den oprindelige behandlingsvejledning, version 1.0 [3].

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af pembrolizumab til behandling af patienter med mRCC?



3.1.2 Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle på dosering og/eller doseringsinterval af nivolumab til behandling af patienter med mRCC?

3.1.3 Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i god prognosegruppe?

3.1.4 Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i intermediær og dårlig prognosegruppe?

3.1.5 Klinisk spørgsmål 5

Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC?

3.1.6 Klinisk spørgsmål 6

Er der klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC?

4. Resultater

4.1 Klinisk spørgsmål 1 og 2

Datagrundlaget er uændret siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen i 2020 og kan tilgås i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#).

4.2 Klinisk spørgsmål 3

Sunitinib er nuværende førstevalgpræparat til danske patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe jf. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation](#).

Siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen i 2019-2020 har Medicinrådet vurderet nye lægemidler samt revurderet nogle af de oprindeligt inkluderede lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe. Det gælder:

- Pembrolizumab i kombination med lenvatinib – ny vurdering i 2022, se [her](#)
- Pembrolizumab i kombination med axitinib – revurdering i 2023, se [her](#)



Der henvises til de relevante vurderinger/revurderinger for yderligere detaljer om studie- og populationskarakteristika samt studieresultater og analyser.

Derudover er nivolumab i kombination med cabozantinib indiceret til patientpopulationen, men markedsføringsindehaveren har ikke ansøgt Medicinrådet om anvendelse af behandlingsregimet til patienterne. Medicinrådet vælger dog at inkludere behandlingsregimet i behandlingsvejledningen pga. sammenlignelig virkningsmekanisme som pembrolizumab/lenvatinib og pembrolizumab/axitinib.

Tabel 4-1 viser en oversigt over de observerede PFS- og OS-data fra de relevante studier efterfulgt af en kort redegørelse af, hvad der blev konkluderet i hver enkelt vurdering/revurdering.

Tabel 4-1. Observeret median PFS og OS for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe

Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	Observeret median OS	Absolut og relativ forskel	Median opfølgningstid	Reference
CLEAR	Pembrolizumab/lenvatinib (n=110)	28,1 mdr.	15,2 mdr. HR = 0,76 (0,41; 0,62)	Ikke nået	HR = 1,22 (0,66; 2,26)	Ca. 33 mdr.	[4]
	Sunitinib (n=124)	12,9 mdr.		Ikke nået			
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib (n=138)	20,7 mdr.	2,9 mdr. HR = 0,76 (0,56; 1,03)	Ikke nået	HR = 1,17 (0,76; 1,80)	42 mdr.	[5]
	Sunitinib (n=131)	17,8 mdr.		Ikke nået			
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib (n=138)	Ikke tilgængelig	HR = 0,76 (0,57; 1,02)	Ikke tilgængelig	HR = 1,10 (0,79; 1,54)	67 mdr.	[6]
	Sunitinib (n=131)	Ikke tilgængelig		Ikke tilgængelig			
JAVELIN Renal 101	Avelumab/axitinib (n=94)	20,7 mdr.	6,9 mdr. HR = 0,71 (0,49; 1,02)	Ikke nået	HR = 0,66 (0,36; 1,22)	Ca. 35 mdr.	[7]
	Sunitinib (n=96)	13,8 mdr.		Ikke nået			
CheckMate 9ER	Nivolumab/cabozantinib (n=74)	21,4 mdr.	7,5 mdr. HR = 0,75 (0,50; 1,13)	Ikke nået	HR = 1,07 (0,63; 1,79)	44 mdr.	[8]
	Sunitinib (n=72)	13,9 mdr.		47,6 mdr.			



Pembrolizumab i kombination med lenvatinib

Pembrolizumab/lenvatinib blev sammenlignet direkte med sunitinib til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe i CLEAR-studiet [4]. Efter median opfølgningstid på ca. 33 måneder for overlevelse (OS) kunne studiet ikke dokumentere en forskel i effekten på OS mellem pembrolizumab/lenvatinib og sunitinib (HR: 1,22 (95 % CI 0,66; 2,26)), mens den mediane tid til progression (progressionsfri overlevelse (PFS)) blev forlænget med 15,2 måneder ved behandling med pembrolizumab/lenvatinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,41 (95 % CI 0,28; 0,62)), se Tabel 4-1. Data viser dermed, at på trods af en bedre effekt på PFS ved behandling med pembrolizumab/lenvatinib, kan der ikke påvises en overlevelsesgevinst af behandlingen sammenlignet med sunitinib.

Medicinerådet vurderer på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, at pembrolizumab/lenvatinib og sunitinib kan betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Pembrolizumab i kombination med axitinib

Pembrolizumab/axitinib blev sammenlignet direkte med sunitinib til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe i Keynote-426-studiet [5]. I den oprindelige vurdering indgik der data efter median opfølgningstid på 12,8 måneder, mens revurderingen baserer sig på nye data efter median opfølgningstid på 42,8 måneder. Ved det nyeste data-cut kunne studiet ikke dokumentere en forskel i effekten på overlevelse (OS) mellem pembrolizumab/axitinib og sunitinib (HR: 1,17 (95 % CI 0,76; 1,80)), mens den mediane tid til progression blev forlænget med 2,9 måneder ved behandling med pembrolizumab/axitinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,76 (95 % CI 0,56; 1,03)), se Tabel 4-1.

I revurderingsrapporten blev det vurderet, at på baggrund af det tilgængelige datagrundlag kan pembrolizumab/axitinib og sunitinib betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Siden revurderingen er 5-års data blevet tilgængelig fra Keynote 426-studiet (median opfølgningstid på 67 måneder) [6], se Tabel 4-1. Disse data er i henhold til de data, der indgik i revurderingen.

Avelumab i kombination med axitinib

Medicinerådet vurderede i december 2019, at effekten af avelumab/axitinib er bedre end effekten af sunitinib på baggrund af JAVELIN Renal 101-studiet [9] efter median opfølgningstid på ca. 19 måneder, se [her](#). På dette tidspunkt forelå der ikke data på median OS og PFS i de to arme men kun en HR på 0,81 (95 % CI 0,34; 1,96) og 0,63 (95 % CI 0,40; 0,99) for hhv. OS og PFS. Der foreligger nu data efter længere opfølgningstid (ca. 35 måneder) [7]. Median OS er stadigvæk ikke nået med en HR på 0,66 (95 % CI 0,36; 1,22), mens den mediane tid til progression blev forlænget med 6,9 måneder ved behandling med avelumab/axitinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,71 (95 % CI 0,49; 1,02)), se Tabel 4-1.



På baggrund af disse nye data og de erfaringer opnået i forbindelse med vurderingen af pembrolizumab/lenvatinib og revurderingen af pembrolizumab/axitinib til patientpopulationen, har fagudvalget besluttet at revurdere den oprindelige konklusion vedr. den kliniske merværdi af avelumab/axitinib overfor sunitinib. For alle behandlingsregimer er det ikke muligt at dokumentere en overlevelsesgevinst sammenlignet med sunitinib på trods af bedre effekt på PFS. Indtil der foreligger ny viden eller klinisk erfaring på området, vurderer Medicinrådet, at pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og sunitinib er ligeværdige behandlingsalternativer og dermed kan ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

Nivolumab i kombination med cabozantinib

Medicinrådet har ikke vurderet nivolumab/cabozantinib til patienter i IMDC-god prognosegruppe. Behandlingsregimet er blevet undersøgt i Checkmate 9ER-studiet [8], hvor det blev sammenlignet direkte med sunitinib. Efter median opfølgningstid på 44 måneder kunne studiet ikke dokumentere en forskel i effekten på OS mellem nivolumab/cabozantinib og sunitinib (HR: 1,07 (95 % CI 0,63; 1,79)), mens den mediane tid til progression (PFS) blev forlænget med 7,5 måneder ved behandling med nivolumab/cabozantinib sammenlignet med sunitinib (HR: 0,75 (95 % CI 0,50; 1,13)), se Tabel 4-1. Data viser dermed, at på trods af en bedre effekt på PFS ved behandling med nivolumab/cabozantinib, kan der ikke påvises en overlevelsesgevinst af behandlingen sammenlignet med sunitinib.

Medicinrådet vurderer på baggrund af det tilgængelige datagrundlag samt deres vurdering af behandlingsregimer med sammenlignelig virkningsmekanisme, at nivolumab/cabozantinib og sunitinib kan betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe.

4.2.1 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinrådet vurderer på baggrund af tidligere evidensgennemgang i [Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) samt nye vurderinger/revurdering af pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/cabozantinib, at følgende lægemidler kan ligestilles som 1. linjebehandling til 80 % af patienter i IMDC-god prognosegruppe:

- Pembrolizumab/axitinib
- Avelumab/axitinib
- Pembrolizumab/lenvatinib
- Nivolumab/cabozantinib
- Sunitinib
- Pazopanib
- Tivozanib.



Som det fremgår ovenfor, har Medicinrådet vurderet, at pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/cabozantinib er ligeværdige behandlingsalternativer med sunitinib. Medicinrådet har tidligere vurderet, at effekten af hhv. tivozanib, sunitinib og pazopanib er ligeværdig. Samlet set konkluderer Medicinrådet, at alle lægemidlerne dermed kan ligestilles til patienter i IMDC-god prognosegruppe.

4.3 Klinisk spørgsmål 4

Nivolumab/ipilimumab er nuværende førstevalgsbehandling til danske patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe jf. [Medicinrådets lægemiddelrekommandation](#).

Ligesom for kliniske spørgsmål 3 har Medicinrådet vurderet nye lægemidler samt revurderet nogle af de oprindeligt inkluderede lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe siden udarbejdelsen af behandlingsvejledningen i 2019-2020. Det gælder:

- Pembrolizumab i kombination med lenvatinib – ny vurdering i 2022, se [her](#)
- Pembrolizumab i kombination med axitinib – revurdering i 2023, se [her](#)
- Avelumab i kombination med axitinib – revurdering i 2023, se [her](#)
- Nivolumab i kombination med cabozantinib – ny vurdering i 2023, se [her](#)

Der henvises til de relevante vurderinger/revurderinger for yderligere detaljer om studie- og populationskarakteristika samt studieresultater og analyser.

I forbindelse med denne opdatering ønsker fagudvalget at fremhæve, at blandt patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er der patienter, som ikke kan tilbydes/tåle standardbehandlingen nivolumab/ipilimumab. Det gælder patienter med:

- Autoimmune sygdomme (kronisk leddegigt, multipel sklerose, Crohns sygdom, colitis ulcerosa mm).
- Svært aggressiv sygdom med stor tumorbyrde og deraf mange symptomer på dette i form af smerter, træthed, dyspnø og almen svækkelse.
- CNS-metastaser med behov for prednisolon (her kan patienten startes i TKI, og efter udtræning af prednisolon kan der tillægges immunterapi).
- Metastaser i nærhed af rygmarven, hvor tumorsvind er vigtigt, og hvor immunterapi medfører en risiko for flair og dermed medullær kompression.
- Anden komorbiditet, som gør kombinationen nivolumab/ipilimumab for risikabel (svært nedsat nyrefunktion, svært nedsat hjertepumpefunktion m.m.).

Denne patientpopulation udgør omkring 20-30 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe. Hos disse patienter er der behov for et hurtigt respons, som en TKI kan give, og et længerevarende respons, som immunterapien kan give. Disse patienter behandles i dag med sunitinib (TKI), da behandling med en kombination af checkpoint-



hæmmere og TKI ikke er mulig i dansk klinisk praksis. Dette til trods for, at de internationale retningslinjer for behandling af metastatisk nyrekræft anviser dette som ligeværdige behandlinger ift. nivolumab/ipilimumab [10–14]. Fagudvalget vurderer, at der er et stort klinisk potentiale og behov for at tilbyde disse patienter en kombination med checkpoint-hæmmere og TKI, som er en bedre behandlingsmulighed end behandling med en TKI alene.

Tabel 4-2 viser en oversigt over de observerede PFS- og OS-data fra de relevante studier efterfulgt af en kort redegørelse af, hvad der blev konkluderet i hver enkelt vurdering/revurdering.

Tabel 4-2. Observeret median PFS og OS for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe

Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	Observeret median OS	Absolut og relativ forskel	Median opfølgningstid	Reference
CLEAR	Pembrolizumab/lenvatinib (n=243)	22 mdr.	16,1 mdr.	43 mdr.	8,5 mdr.	Ca. 33 mdr.	[4]
	Sunitinib (n=229)	5,9 mdr.	HR = 0,36 (0,28; 0,47)	34,5 mdr.	HR = 0,62 (0,46; 0,83)		
CheckMate 214	Nivolumab/ipilimumab (n=425)	11,2 mdr.	2,9 mdr.	48,1 mdr.	21,5 mdr.	Ca. 55 mdr.	[15]
	Sunitinib (n=422)	8,3 mdr.	HR = 0,74 (0,62; 0,88)	26,6 mdr.	HR = 0,65 (0,54; 0,78)		
CheckMate 214	Nivolumab/ipilimumab (n=425)	11,6 mdr.	3,3 mdr.	47 mdr.	20,4 mdr.	Ca. 67 mdr.	[16]
	Sunitinib (n=422)	8,3 mdr.	HR = 0,73 (0,61; 0,87)	26,6 mdr.	HR = 0,68 (0,58; 0,81)		
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib (n=294)	13,8 mdr.	5,6 mdr.	■ mdr.	■ mdr.	42 mdr.	[5]
	Sunitinib (n=298)	8,2 mdr.	HR = 0,67 (0,55; 0,81)	■ mdr.	HR = 0,64 (0,52; 0,80)		
Keynote 426	Pembrolizumab/axitinib (n=294)	13,8 mdr.	5,6 mdr.	42,2 mdr.	12,9 mdr.	67 mdr.	[6]
	Sunitinib (n=298)	8,3 mdr.	HR = 0,68 (0,56; 0,82)	29,3 mdr.	HR = 0,76 (0,62; 0,93)		



Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	Observeret median OS	Absolut og relativ forskel	Median opfølgningstid	Reference
JAVELIN Renal 101	Avelumab/axitinib (n=343)	11,1 mdr.	2,9 mdr.	40 mdr.	10,5 mdr.	Ca. 35 mdr.	[7]
	Sunitinib (n=347)	8,2 mdr.	HR = 0,66 (0,55; 0,79)	29,5 mdr.	HR = 0,79 (0,64; 0,98)		
CheckMate 9ER	Nivolumab/ca bozantinib (n=249)	■	9,3 mdr.	37,6 mdr.	8,6 mdr.	Ca. 33 mdr.	[17]
	Sunitinib (n=256)	■	HR = ■	29,0 mdr.	HR = 0,66 (0,50; 0,85)		
CheckMate 9ER	Nivolumab/ca bozantinib (n=249)	16,4 mdr.	9,3 mdr.	49,5 mdr.	20,3 mdr.	44 mdr.	[8]
	Sunitinib (n=256)	7,1 mdr.	HR = 0,55 (0,45; 0,69)	29,2 mdr.	HR = 0,65 (0,51; 0,83)		

Pembrolizumab i kombination med lenvatinib

Pembrolizumab/lenvatinib blev sammenlignet indirekte med nivolumab/ipilimumab til patienter med clearcelle mRCC i IMDC- intermedieær/dårlig prognosegruppe på baggrund af hhv. CLEAR- [4] og CheckMate 214-studierne [15]. Median opfølgningstid fra CLEAR-studiet var på ca. 33 måneder for OS og ca. 55 måneder fra CheckMate 214-studiet. På baggrund af den indirekte sammenligning kan der ikke påvises en forskel i OS mellem de to behandlingsregimer, mens pembrolizumab/lenvatinib forlænger tiden til progression sammenlignet med nivolumab/ipilimumab. Median OS og PFS lå på hhv. 43 og 22 måneder ved behandling med pembrolizumab/lenvatinib fra CLEAR-studiet sammenlignet med 48,1 og 11,2 måneder ved behandling med nivolumab/ipilimumab fra CheckMate 214-studiet, se Tabel 4-2. Data fra både de indirekte sammenligninger samt de observerede studiedata viser dermed, at på trods af en bedre effekt på PFS ved behandling med pembrolizumab/lenvatinib, kan der ikke påvises en overlevelsesgevinst af behandlingen sammenlignet med nivolumab/ipilimumab.

Medicinerådet vurderer på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, at pembrolizumab/lenvatinib og nivolumab/ipilimumab kan betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC- intermedieær/dårlig prognosegruppe.

Pembrolizumab i kombination med axitinib

Pembrolizumab/axitinib blev sammenlignet indirekte med nivolumab/ipilimumab til patienter med clearcelle mRCC i IMDC- intermedieær/dårlig prognosegruppe på baggrund af Keynote-426- [5] og CheckMate 214-studierne [16]. I den oprindelige vurdering indgik



der data efter median opfølgningstid på hhv. 12,8 måneder og 25,2/32,4 måneder fra Keynote 426 og CheckMate 214, mens revurderingen baserer sig på nye data efter median opfølgningstid på 42,8 måneder fra Keynote-426 og 67,7 måneder fra CheckMate 214. På baggrund af den indirekte sammenligning kan der ikke påvises en forskel i OS eller PFS mellem de to behandlingsregimer. Median OS og PFS lå på hhv. ■■■ og 13,8 måneder ved behandling med pembrolizumab/axitinib fra Keynote 426-studiet sammenlignet med 47 og 11,6 måneder ved behandling med nivolumab/ipilimumab fra CheckMate 214-studiet, se Tabel 4-2.

I revurderingsrapporten blev det vurderet, at på baggrund af det tilgængelige datagrundlag kan pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC- intermediær/dårlig prognosegruppe.

Siden revurderingen er 5-års data blevet tilgængelig fra Keynote 426-studiet (median opfølgningstid på 67 måneder) [6], se Tabel 4-2. Disse data er i henhold til de data, der indgik i revurderingen.

Avelumab i kombination med axitinib

Avelumab/axitinib blev sammenlignet indirekte med nivolumab/ipilimumab til patienter med clearcelle mRCC i IMDC- intermediær/dårlig prognosegruppe på baggrund af JAVELIN Renal 101- [7] og CheckMate 214-studierne [15,16]. I den oprindelige vurdering indgik der data efter median opfølgningstid på hhv. ca. 19 måneder og 25,2/32,4 måneder fra JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214, mens revurderingen baserer sig på nye data efter median opfølgningstid på 35 måneder fra JAVELIN Renal 101 og ca. 55/67,7 måneder fra CheckMate 214. Den opdaterede indirekte sammenligning viste, at nivolumab/ipilimumab var forbundet med længere overlevelse (median OS 47 måneder vs. 26,2 måneder for sunitinib, HR: 0,69 (0,58; 0,81)) end avelumab/axitinib (median OS 40 måneder vs. 29,5 måneder for sunitinib, HR: 0,79 (0,64; 0,98)) mens der ikke sås en forskel i PFS mellem de to behandlinger (median PFS 11,1 måneder for avelumab/axitinib og 11,6 måneder for nivolumab/ipilimumab), se Tabel 4-2. Avelumab/axitinib er ikke sidestillet med de øvrige tilgængelige behandlinger til patienter i IMDC- intermediær/dårlig prognosegruppe i internationale retningslinjer for behandling af metastatisk nyrekræft [10–14].

I revurderingsrapporten blev det vurderet, at de nye data ikke ændrede den oprindelige vurdering, og Medicinrådet vurderede derfor, at avelumab/axitinib ikke kunne ligestilles med nivolumab/ipilimumab i forhold til effekt og sikkerhedsprofil.

Nivolumab i kombination med cabozantinib

Nivolumab/cabozantinib blev sammenlignet via en naiv sammenligning med nivolumab/ipilimumab til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe på baggrund af hhv. CheckMate 9ER- [17] og CheckMate 214-studierne [16]. Median opfølgningstid fra CheckMate 9ER -studiet var på 33 måneder for OS og ca. 67,7 måneder fra CheckMate 214-studiet. På baggrund af den naive sammenligning vurderede Medicinrådet, at der ikke var en dokumenteret forskel i OS mellem de to behandlinger, mens nivolumab/cabozantinib forlænger tiden til progression



sammenlignet med nivolumab/ipilimumab. Median OS og PFS lå på hhv. 37,6 og [redacted] måneder ved behandling med nivolumab/cabozantinib fra CheckMate 9ER -studiet sammenlignet med 47 og 11,6 måneder ved behandling med nivolumab/ipilimumab fra CheckMate 214-studiet, se Tabel 4-2. Siden vurderingen er data efter længere opfølgningstid blevet tilgængelig fra CheckMate 9ER-studiet (median opfølgningstid på 44 måneder) [8]. Median OS og PFS ligger nu på hhv. 49,5 og 16,4 måneder, se Tabel 4-2. De observerede studiedata viser dermed, at på trods af en bedre effekt på PFS ved behandling med nivolumab/cabozantinib, kan der ikke påvises en overlevelsesegevinst af behandlingen sammenlignet med nivolumab/ipilimumab.

Medicinerådet vurderer på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, at nivolumab/cabozantinib og nivolumab/cabozantinib kan betragtes som ligeværdige behandlingsalternativer og kan dermed ligestilles som 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe.

4.3.1 Samlet klinisk rækkefølge af lægemidler

Medicinerådet vurderer på baggrund af tidligere evidensgennemgang i [Baggrund for Medicinerådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft](#) samt nye vurderinger/revurdering af pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/cabozantinib, at følgende lægemidler kan ligestilles som 1. linjebehandling til 80 % af patienter i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe:

- Nivolumab/ipilimumab
- Pembrolizumab/lenvatinib
- Pembrolizumab/axitinib
- Nivolumab/cabozantinib.

Som det fremgår ovenfor, har Medicinerådet vurderet, at pembrolizumab/lenvatinib, pembrolizumab/axitinib og nivolumab/cabozantinib er ligeværdige behandlingsalternativer med nivolumab/ipilimumab. Behandlingsregimerne ligestilles dermed som mulige førstevalgspræparater til patienter i IMDC- intermediær/dårlig prognosegruppe. Alle behandlingsregimer vurderes til at være bedre end sunitinib, og Medicinerådet vurderer, at tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib kan ligestilles og tilbydes til patienter, der ikke tåler checkpoint immunterapi.

4.4 Klinisk spørgsmål 5 og 6

2. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC samt 1. linjebehandling til patienter med non-clearcelle mRCC, svarende til klinisk spørgsmål 5 og 6, er ikke omfattet af denne opdatering og den kommende lægemiddelrekommandation, se yderligere detaljer på side 5.



5. Klinisk sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de ligestillede lægemidler/lægemedelregimer med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode.

Det er kun lægemidler/lægemedelregimer ved klinisk spørgsmål 3-4, der indgår i det kliniske sammenligningsgrundlag. Der er ikke klinisk relevant forskel i effekt og bivirkninger mellem flere af behandlingerne (se afsnit 4).

Checkpoint-hæmmere doseres med udgangspunkt i patientens vægt. Medicinrådet vurderer, at en gennemsnitlig patient vejer 80 kg.

Medicinrådet vurderer, at ca. 300 patienter er kandidater til de ligestillede behandlinger om året i Danmark, ca. 60 patienter i IMDC-god prognosegruppe og ca. 240 patienter i IMDC- intermediær/dårlig prognosegruppe.

Forskellene mellem de godkendte lægemidler til 1. linjebehandling af clearcelle mRCC består primært i dispenseringsformen (kapsel/tablet eller intravenøs infusion) og dosering.

Sammenligningsgrundlaget er baseret på:

- En behandlingsperiode på 52 uger for 1. linjebehandling af clearcelle mRCC på tværs af alle relevante doseringsintervaller.
- Behandlingsperioden er baseret på den mediane PFS ved behandling med nivolumab/ipilimumab og sunitinib, både fra de bagvedliggende kliniske studier, der ligger til grund for de ligestillede behandlinger, men også med afsæt i klinisk erfaring med disse behandlinger.
- Fagudvalget fremhæver, at data fra de kliniske studier for checkpointhæmmer i komb. med TKI (pembrolizumab/lenvatinib, nivolumab/cabozantinib, pembrolizumab/axitinib eller avelumab/axitinib) viser, at patienter er progressionsfrie i længere tid end patienter i behandling med nivolumab/ipilimumab. Fagudvalget vurderer, at på nuværende tidspunkt er det for usikkert at tage højde for den observerede forskel i PFS mellem studierne (se Tabel 4-1 og Tabel 4-2). Dette skyldes primært, at sammenligningsperioden ikke inkluderer efterfølgende behandling ved progression samt det forhold, at der ikke er klinisk erfaring med checkpoint-hæmmere i komb. med TKI i dansk klinisk praksis. Indtil der ligger yderligere viden på området, defineres den samme sammenligningsperiode for alle de ligestillede behandlinger.
- I det kliniske sammenligningsgrundlag indgår kun de doseringsintervaller, der vil blive anvendt i dansk klinisk praksis



- Fagudvalget forventer, at 75 % af patienter i behandling med TKI/VEGF-hæmmere skal dosisreduceres i løbet af behandlingen. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis ved behandling med TKI/VEGF-hæmmere vil tage udgangspunkt i de enkelte behandlinger og basere sig på en konkret klinisk vurdering. De doser, der indgår i sammenligningsgrundlaget, er baseret på fagudvalgets kliniske erfaring samt den rapporterede dosisreduktion i de relevante studier. For axitinib tages der afsæt i opstartsdosis (5 mg x 2 gange dagligt).

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 5-1.

Tabel 5-1. Klinisk sammenligningsgrundlag for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god eller IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe i førstelinjebehandling

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Sammenligningsperiode	Mængde
Nivolumab/ipilimumab	De første 4 doser er en kombination af nivolumab (3 mg/kg) og ipilimumab (1 mg/kg), der gives som intravenøs infusion hver 3. uge Herefter gives nivolumab som enkeltstof 6 mg/kg som intravenøs infusion over 60 min. hver 4. uge (maks. 480 mg).	52 uger	5.640 mg nivolumab 320 mg ipilimumab
Pembrolizumab/lenvatinib	Pembrolizumab 4 mg/kg (maks 400 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 6. uge i kombination med lenvatinib 14 mg dagligt peroralt.	52 uger	2.773 mg pembrolizumab 5.096 mg lenvatinib
Nivolumab/cabozantinib	Nivolumab 6 mg/kg (maks. 480 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 4. uge i kombination med cabozantinib 30 mg dagligt peroralt.	52 uger	6.240 mg nivolumab 10.920 mg cabozantinib
Pembrolizumab/axitinib	Pembrolizumab 4 mg/kg (maks. 400 mg) som intravenøs infusion over 30 minutter hver 6. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.	52 uger	2.773 mg pembrolizumab 3.640 mg axitinib



Lægemiddel	Sammenligningsdosis*	Sammenligningsperiode	Mængde
Avelumab/axitinib	Avelumab 10 mg/kg som intravenøs infusion hver 2. uge i kombination med axitinib 5 mg x 2 dagligt peroralt.	52 uger	20.800 mg avelumab 3.640 mg axitinib
Sunitinib	37,5 mg én gang dagligt oralt i 4 uger efterfulgt af pause i 2 uger	52 uger	9.450 mg
Pazopanib	600 mg én gang dagligt oralt	52 uger	218.400 mg
Tivozanib	890** µg én gang dagligt oralt i 21 dage efterfulgt af en pause på 7 dage	52 uger	243 mg
Cabozantinib	30 [§] mg én gang dagligt oralt.	52 uger	10.920 mg

*For lenvatinib, cabozantinib, sunitinib, pazopanib og tivozanib tager sammenligningsdosis udgangspunkt i klinisk erfaring samt den rapporterede dosisreduktion i de relevante studier. For axitinib tages der afsæt i opstartsdosis (5 mg x 2 dagligt) **Mindste tilgængelige dosis. [§]Patienterne får enten 20 mg eller 40 mg.



6. Referencer

1. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/tosjmejz/baggrund-for-medicinraadets-behandlingsvejledning-vedr-førstelinjebehandling-af-nsclc-vers-1-2_adlegacy.pdf
2. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til adjuverende behandling af modernærkekræft. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/hjymd4lv/baggrund-for-medicinraadets-behejl-vedr-modermaerkekraeft-vers-10_adlegacy.pdf
3. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft. 2020;
4. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2021;384(14):1289–300. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035716>
5. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(15_suppl):4500–4500. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4500
6. ASCO 2023: Pembrolizumab + Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell RCC: 5-Year Analysis of KEYNOTE-426. Tilgængelig fra: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2023/asco-2023-kidney-cancer/144965-asco-2023-pembrolizumab-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-clear-cell-rcc-5-year-analysis-of-keynote-426.html>
7. Haanen JBAG, Larkin J, Choueiri TK, Albiges L, Rini BI, Atkins MB, et al. Efficacy of avelumab + axitinib (A + Ax) versus sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): Extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *J Clin Oncol* [internet]. 2021;39(15_suppl):4574–4574. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4574
8. CheckMate-9ER Update: Survival Better With First-Line Nivolumab/Cabozantinib Versus Sunitinib in Advanced RCC. ASCO Genitourin CANCERS Symp [internet]. 2023; Tilgængelig fra: <https://dailynews.ascopubs.org/do/checkmate-9er-update-survival-better-first-line-nivolumab-cabozantinib-versus-sunitinib>
9. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2019;380(12):1103–15. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816047>
10. Albiges L, Abu-ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Giles RH, Hofmann F, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma : The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022;82:399–410.



11. Canil C, Kapoor A, Basappa N, Bjarnason G, Bossé D, Dudani S, et al. Management of advanced kidney cancer : Kidney Cancer Research Network of Canada (KCRNC) consensus update 2021. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(4).
12. Rathmell WK, Rumble RB, Veldhuizen PJ Van, Al-ahmadie H, Enamekhoo H, Hauke RJ, et al. Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma : ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2022;40(25).
13. Powles T, Albiges L, Bex A, Grünwald V, Porta C, Procopio G, et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol [internet].* 2021;32(12):1511–9. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.014>
14. Powles T, Committee EG. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(3):422–3.
15. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open [internet].* 2020;5(6):e001079. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920327642>
16. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer [internet].* 2022;128(11):2085–97. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34180>
17. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourslon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol [internet].* 2022;23(7):888–98. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020452200290X>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Medicinerådets fagudvalg vedr. nyrekræft

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



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. juni 2023	Godkendt af Medicinrådet

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk