

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](http://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

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
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

tumorstøvet og blodkarrenes gennemtrængelighed. Axitinib virker ved at blokere den VEGF-inducerede VEGFR-aktivering og dermed hæmme tumorst kst [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 b r fortsætte, s  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 ligestr dige 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 punktestimater 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, intermedieær 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. intermedieær 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 studierne 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, Klatter 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 DY, 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](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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Frede Donskov Professor, overlæge, dr.med.	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe</b> 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	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
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 <b>Linje 15 = endeligt resultat</b>
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 fritekst 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 fritekst 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	<b>Indikation og lægemidler kombineres</b>
#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. <b>Linje 14 = Endeligt resultat</b>
#12	NCT*:au	
#13	("clinicaltrials.gov" OR trialsearch):so	
#14	<b>#10 NOT (#11 OR #12 OR #13) in Trials</b>	

**Feltkoder:**

**ti:** title

**ab:** abstract

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

**pt =** publication type