

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab til adjuverende behandling af nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi

Vers. 2.0



Bilagsoversigt

1. Ansøgers notat til Rådet vedr. pembrolizumab
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. pembrolizumab
3. Ansøgers endelige ansøgning vedr. pembrolizumab

DATO: 23. maj 2024

Til: Medicinrådet, att. Cecilie Dyg Spelling og Anna Kollerup Iversen,
Dampfærgevej 21-23, 3. sal, 2100 København Ø

Simon Leth, chef for sundhedsøkonomi
E: simon. leth@merck.com
MSD Danmark ApS
Havneholmen 25, 1561 København V

Notat til høring om udkast til Medicinrådets vurderingsrapport vedr. revurderingen af pembrolizumab som adjuverende behandling af nyrekræft

MSD Danmark takker for muligheden for at komme med bemærkninger til Medicinrådets udkast til vurderingsrapport vedr. revurderingen af pembrolizumab til adjuverende behandling af nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.

Indledningsvist vil vi kvittere for en konstruktiv og åben dialog med sekretariatet igennem hele vurderingsprocessen. Vi har oplevet, at sekretariatet har været meget professionelt og tilgængeligt, hvilket har medvirket til en hurtig behandling af revurderingen.

Medicinrådet afviste 25/10 2024 adjuverende pembrolizumab til RCC-patienter i øget risiko for recidiv med begrundelsen om, at Rådet vurderede, at det ikke i tilstrækkelig grad var dokumenteret, at behandlingen kunne forlænge patienternes liv. Det er nu med længere opfølgning vist, at behandlingen statistisk signifikant og klinisk relevant forbedrer overlevelsen, og MSD forventer derfor, at behandlingen anbefales (5). Vi er således enige i **hovedkonklusionen i vurderingsrapporten** om, at adjuverende pembrolizumab signifikant reducerer risikoen for tilbagefald sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis og desuden vil medføre forbedret overlevelse.

Vi har endvidere følgende **bemærkninger til specifikke elementer i vurderingsrapporten**:

- I vurderingsrapporten anføres det, at adjuverende pembrolizumab forbedrer overlevelsen (OS), men det påpeges samtidigt, at der menes at kunne være usikkerhed om **størrelsen af OS-estimatet** med henvisning til en mulig risiko for suboptimal efterfølgende behandling ved recidiv i placebogruppen. Hertil skal det bemærkes, at der kan gøres op med denne usikkerhed ved at sammenholde data fra KN564-studiet med data fra danske registre. Fra KN564-studiet ved vi, at ud af de 210 patienter med recidiv i placeboarmen fik 171 patienter efterfølgende behandling og heraf 145 systemisk behandling. Vi ved desuden, at 67% (101/145) af patienterne, der fik systemisk behandling ved recidiv, modtog immunterapi. Opgjort som antal patienter, der modtog immunterapi ud af alle patienter med recidiv (uanset efterfølgende behandling eller ej) – modtog 48% (101/210) af alle patienter med recidiv i placeboarmen immunterapi. 13% fik ingen efterfølgende behandling, mens 29% undergik operation og 16% modtog stråling som efterfølgende behandling (nogle fik begge). Til sammenligning ved vi fra danske registre, at færre RCC-patienter får medicinsk behandling ved recidiv end det var tilfældet i KN564-studiet (ekspertudsagn) samt, at lokal behandling eller observation vil være relevant for en væsentlig del af patienterne med recidiv også i dansk kontekst (ekspertudsagn). Dette tyder ikke på underbehandling ved recidiv i placeboarmen i KN564-studiet – snarere tværtimod. For dansk klinisk praksis skal det desuden bemærkes, at ca. 20-30% af patienter med mRCC er i god prognosegruppe, hvilket i Danmark behandles med TKI eller observation. Vedrørende OS-estimatet skal det endvidere anføres, at i adjuverende studie-kontekst er det relativt tidligt, at en signifikant overlevelsesgevinst ses efter 57 måneder, hvilket indikerer at effekten indtræder hurtigt og formentlig hænger sammen med den høje andel af fjernrecidiv (80-90% [2,3]) i RCC. OS-kurverne skilles ad efter godt et år og forbliver adskilt, hvilket således indikerer en langvarig overlevelseseffekt.
- I tillæg til ovenstående støtter det desuden op om effekten på overlevelse, at der i EPAR'en findes en post hoc opgørelse over PFS2 (progression på næste linje behandling efter tilbagefald). Denne opgørelse viser en **klar trend mod forbedret PFS på næste påbegyndte behandling efter tilbagefald** hos de patienter, der oprindeligt blev behandlet med adjuverende pembrolizumab overfor placeboarmen (HR=0,52 95% CI 0,34-0,81, nominal p=0,0018 [4]). Dette taler imod den potentielle bekymring for, at adjuverende behandling muligvis vil nedsætte effekten af efterfølgende behandling til metastatiske patienter, men understøtter derimod en langtidseffekt af den adjuverende behandling med pembrolizumab. Hertil skal tilføjes, at adjuverende pembrolizumab viste en sammenlignelig effekt på at forhindre fjernmetastatisk recidiv (DMFS, HR=0,63 95% CI 0,49-0,82) som på DFS [3]. Da langt størstedelen af tilbagefald efter nefrektomi (80-90%) [2,3] er metastatiske, er effekten på DMFS også med til at understøtte en langtidseffekt på overlevelsen, da det er det, metastatiske nyrekræftpatienter oftest dør af.
- I vurderingsrapporten konkluderes det, at **livskvaliteten** for patienter behandlet med pembrolizumab er sammenlignelig med patienter, som modtog placebo. Dette er helt centralt, da det viser, at bivirkningsprofilen ved adjuverende behandling med pembrolizumab var acceptabel fra patienternes synspunkt, hvilket også har været tilfældet ved adjuverende behandling med pembrolizumab indenfor andre cancertyper, herunder bl.a. melanom. Det er således en stor styrke, at livskvaliteten ikke forværres. Til livskvalitet hører desuden også patienternes mentale helbred. Her spiller frygt for tilbagefald en væsentlig rolle, idet over halvdelen af patienter med nyrekræft, der får foretaget nefrektomi, oplever stor og vedvarende frygt for tilbagefald [1]. Den positive indvirkning på patienternes mentale helbred ved med pembrolizumab netop at kunne reducere risikoen for tilbagefald er med andre ord også væsentlig at have in mente i denne sammenhæng.
- Det anføres i vurderingsrapporten, at '**numbers needed to treat**' estimeres sådan, at 10 patienter skal behandles for at undgå ét tilbagefald indenfor de første 24 måneder. I den forbindelse skal det bemærkes, at dette estimat for '**numbers needed to treat**' (NNTT) er sammenligneligt med, hvad vi har set indenfor adjuverende behandling med pembrolizumab til øvrige cancertyper, som er blevet anbefalet som standardbehandling i Danmark af Medicinrådet. For adjuverende behandling med pembrolizumab indenfor melanomcancer er NNTT således 10,3 patienter og for (neo)adjuverende behandling med pembrolizumab indenfor triple-negativ brystcancer er NNTT 13 patienter. Ligeledes er NNTT for neoadjuverende kemoterapi til blærekræftpatienter på 12,5 patienter.

- I **vurderingen af sikkerhed** anføres det, at den adjuverende behandling med pembrolizumab indebærer øget risiko for bivirkninger og overbehandling. I den forbindelse er det helt afgørende at have øje for selve formålet med adjuverende behandling, hvilket – som også nævnes i vurderingsrapporten – er at nedsætte risikoen for, at patienterne får tilbagefald af nyrekræft. Et tilbagefald er forbundet med 6-gange højere risiko for død og derved en betydelig forringelse af patienternes prognose, symptomer og livskvalitet. Risikoen for bivirkninger skal således vejes op mod muligheden for signifikant og klinisk betydningsfuldt at kunne nedsætte patienternes risiko for at udvikle uhelbredelig metastatisk sygdom med behandling af mere aggressive regimer. I forlængelse heraf er det også væsentligt at være opmærksom på, at adjuverende behandling med pembrolizumab som nævnt ovenfor også signifikant reducerer risikoen for fjernmetastaser, hvilket som oftest er det, patienterne dør af [2, 4].
- I vurderingsrapporten anføres det, at der ikke findes danske opgørelser over, hvad **recidivraten** er i gruppen af patienter med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. Der henvises dog til et dansk enkelt-center studie, som viste, at 5-års recidivraten for 367 RCC-patienter (alle histologytyper inkluderet dvs. clearcelle og andre) nefrektomeret med kurativt sigte i perioden 2005-2013 var 22 %. Det skal i den forbindelse bemærkes, at vi i skrivende stund i samarbejde med danske klinikere er i færd med at generere Real World Evidence med henblik på at undersøge recidivraten for en større kohorte på over 6000 af danske RCC-patienter, hvoraf mere end 1200 netop matcher KN564-studiets kriterier for patienter i øget risiko for tilbagefald. De foreløbige resultater fra dette studie, som blev præsenteret på EIKCS-konferencen tidligere i år, viser, at recidivratene i den danske kohorte er sammenlignelige med det, der opgøres i KN564-studiets placebo-gruppe, med en 3- og 5-års recidivrate på hhv. 30,4% og 40,1%. De endelige resultater er netop accepteret til at blive publiceret i BJUI Compass og vil snart være offentligt tilgængelige.

Vi gør slutteligt opmærksom på, at pembrolizumab som adjuverende behandling af nyrekræft foreløbigt er anbefalet som **standardbehandling i bl.a. følgende europæiske lande:**

- | | |
|--------------|----------------|
| 1. Sverige | 11. Skotland |
| 2. Finland | 12. Tjekkiet |
| 3. England | 13. Polen |
| 4. Holland | 14. Slovenien |
| 5. Belgien | 15. Bulgarien |
| 6. Tyskland | 16. Kroatien |
| 7. Østrig | 17. Grækenland |
| 8. Italien | 18. Luxembourg |
| 9. Spanien | 19. Malta |
| 10. Portugal | |

Med venlig hilsen,

Simon Leth
 Chef for sundhedsøkonomi

Referencer:

1. Decat Bergerot C et al. Fear of cancer recurrence in patients with localized renal cell carcinoma. JCO Oncol Pract. 2020;16(11):1264-e1271.
2. Sundaram M, Haas NB et al. Clinical and economic burdens of recurrence following nephrectomy for intermediate high- or high-risk renal cell carcinoma: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. J Manag Care Spec Pharm. 2022;28(10):1149-1160.
3. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022;23(9):1133-44.
4. CHMP) CfMPfHU. European Public Assessment Report (EPAR): KEYNOTE-564. 2022.
5. Choueiri, T.K., et al, Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2024;390:1359-1371

Amgros I/S
Dampfærgevej 22
2100 København Ø
Danmark

T +45 88713000
F +45 88713008

Medicin@amgros.dk
www.amgros.dk

26.05.2024
CAF/DBS

Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	19.06.2024 (revurdering)
Leverandør	MSD
Lægemiddel	Keytruda (pembrolizumab)
Ansøgt indikation	Keytruda (pembrolizumab) til adjuverende behandling af nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.
Nyt lægemiddel / indikationsudvidelse	Indikationsudvidelse (fast-track proces)

Prisinformation

Amgros har fået følgende pris på Keytruda (pembrolizumab):

Tabel 1: Aftalepris

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP (DKK)	SAIP Nuværende	Rabatprocent ift. AIP	SAIP juli 2024	Rabatprocent ift. AIP
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	21.573,58	████████	████	████████	████

Aftaleforhold



KonkurrencesituationenX

Der er på nuværende tidspunkt ingen konkurrence indenfor denne indikation.

Tabel 2: Lægemiddeludgift Keytruda

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Dosering	Pris pr. pakning (SAIP, DKK)	Lægemiddeludgift pr. år (SAIP, DKK)
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge IV	██████████	██████████*

* ██████████

Status fra andre lande

Tabel 3: Status fra andre lande

Land	Status	Link
Norge	Under vurdering	Link til information
England	Anbefalet	Link til anbefaling
Sverige	Anbefalet	Link til anbefaling

Konklusion



Ansøgning om revurdering af KEYTRUDA som monoterapi indiceret til behandling af voksne med RCC med øget risiko for recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner

Indholdsfortegnelse

1.	Basisinformation	4
2.	Forkortelser	6
3.	Tabeller og figurer	7
4.	Resumé.....	9
5.	Patientpopulationen, interventionen og valget af komparator(er)	19
5.1	Sygdommen og patientpopulationen	19
5.1.1	Patofysiologi af nyrekræft	19
5.1.2	Renalcellekarcinom (RCC)	19
5.1.3	Stadieinddeling og RCC	20
5.1.4	Kliniske symptomer	20
5.1.5	Risikofaktorer for udvikling af RCC.....	21
5.1.6	Risikofaktorer for recidiv efter nefrektomi hos RCC patienter.	21
5.1.7	Prognostiske faktorer post nefrektomi RCC.....	21
5.1.8	Prognose med nuværende behandlingsmuligheder	22
5.2	Patient populationer der er relevante for adjuverende behandling med pembrolizumab og derved denne ansøgning.....	24
5.2.1	Den danske patientgruppe, som forventes at være kandidater til behandlingen	24
5.2.2	Incidens og prævalens af RCC i Danmark	24
5.3	Nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator(er).....	26
5.3.1	Nuværende standardbehandling i Danmark af lokaliseret RCC.....	26
5.4	Valg af komparator(er)	28
5.4.1	Beskrivelse af komparatoren	28
5.5	Interventionen	28
5.5.1	Indplacering ift. nuværende behandling.....	29
6.	Litteratursøgning og identifikation af effektivitets- og sikkerhedsundersøgelser.....	29
6.1	Identifikation og udvælgelse af relevante undersøgelser	29
7.	Effekt og sikkerhed	30
7.1	Effekt og sikkerhed af [intervention] sammenlignet med [komparator] for [patientpopulation]	30
7.1.1	Relevant studie (KN564).....	31
7.1.2	Sammenlignende analyser af effektivitet og sikkerhed	33
7.1.3	Resultater pr. studie.....	35
7.1.4	Primære endepunkt: investigator-evalueret sygdomsfri overlevelse (DFS) – IA1 (24,1 måneds opfølgning)	35
7.1.5	Vigtigste sekundære endepunkt – overordnet overlevelse (OS)	41

7.1.6	Andre sekundære endepunkter	43
8.	Liste over eksperter	53
9.	Referencer	53
	Appendiks A – Litteratursøgning efter effekt og sikkerhed ved intervention og komparator(er)	59
	Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser	60
	Appendiks C Baselinekarakteristika hos patienter i undersøgelser, der anvendes til sammenlignende analyse af effekt og sikkerhed	66
	Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier	67
	Sammenlignelighed af undersøgelsespopulationerne med danske patienter, der er berettiget til behandling	68
	Appendiks D Effektivitets- og sikkerhedsresultater pr. undersøgelse	69
	Definition, validitet og klinisk relevans af inkluderede resultatmål	69
	Resultater pr. undersøgelse.....	71
	Appendiks E Sikkerhedsdata for intervention og komparator(er)	77
	Appendiks F Sammenlignende analyse af effektivitet og sikkerhed	85
	Appendiks M, DaRenCa kliniske retningslinjer for kirurgi ved renalcellecarcinom, opsummeret	86

1. Basisinformation

Kontaktoplysninger	
Navn	Thomas Le Fevre
Titel	Sundhedsøkonom
Telefonnummer	+45 60110280
E-mail	thomas.le.fevre@merck.com
Navn	Rolf Billeskov
Titel	Medicinsk rådgiver
Telefonnummer	+45 51929752
E-mail	Rolf.billeskov@merck.com

Oversigt over lægemidlet	
Handelsnavn	KEYTRUDA
Generisk navn	Pembrolizumab
Indehaver af markedsføringstilladelse i Danmark	MSD Danmark ApS MSD modtog en CHMP positive opinion den 17. december 2021.
ATC-kode	L01XC18
Farmakoterapeutisk gruppe	Antineoplastiske midler
Aktivstof(fer)	Pembrolizumab
Farmaceutisk form(e)	Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Virkningsmekanisme	KEYTRUDA er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til programmed cell death-1 (PD-1)-receptoren og blokerer dets interaktion med liganderne PD-L1 og PD-L2. KEYTRUDA aktiverer T-cellemediert respons, herunder anti-tumorrespons, ved at blokere PD-1-bindingen til PD-L1 og PD-L2, som er udtrykt i antigenpræsenterende celler, og som kan udtrykkes af tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Dosering	Den anbefalede dosis af KEYTRUDA som en del af kombinationsbehandling er 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge administreret som intravenøs infusion over 30 minutter.
Terapeutisk indikation, der er relevant for vurderingen (som defineret af Det Europæiske Lægemiddelagentur, EMA)	KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner

Andre godkendte terapeutiske indikationer

- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af fremskredent (inoperabelt eller metastatisk) melanom hos voksne.
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne med stadie III-melanom og lymfeknudeinvolvering, som har fået foretaget komplet resektion
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk NSCLC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$ uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor.
- KEYTRUDA i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk ikke-planocellulær NSCLC hos voksne uden EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumorer.
- KEYTRUDA i kombination med carboplatin og enten paclitaxel eller nab-paclitaxel er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk planocellulær ikke-småcellet lungekræft hos voksne.
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk NSCLC hos voksne efter tidligere behandling med minimum én kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 1\%$. Patienter med EGFR- eller ALK-positive mutationer i tumor bør også have været i targeteret behandling inden behandling med KEYTRUDA.
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller refraktært klassisk Hodgkins lymfom (cHL) hos voksne, som har oplevet svigt af autolog stamcelletransplantation (ASCT) og svigt af behandling med brentuximab vedotin (BVsvigt), eller som er uegnede til transplantation og har oplevet svigt af behandling med BV.
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som tidligere har fået platinbaseret kemoterapi.
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt karcinom hos voksne, som er uegnede til cisplatinbaseret kemoterapi, og hvis tumorer udtrykker PD-L1 med en kombineret positiv score (CPS) ≥ 10 .
- KEYTRUDA som monoterapi eller i kombination med platinbaseret kemoterapi og 5- fluorouracil (5-FU) er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk eller inoperabelt recidiverende planocellulært hoved-hals karcinom (HNSCC) hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 1
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af recidiverende eller metastatisk HNSCC hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med TPS $\geq 50\%$ og med sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
- KEYTRUDA, i kombination med axitinib er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) hos voksne
- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til førstelinjebehandling af metastatisk kolorektal cancer med høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) eller mismatch repair-defekt (dMMR) hos voksne
- KEYTRUDA, i kombination med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi, er indiceret til førstelinjebehandling af lokalt fremskredent inoperabelt eller metastatisk karcinom i esophagus eller HER-2 negativ adenokarcinom i den gastroesophageale overgang hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10
- KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi, er indiceret til behandling af lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke har fået forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom
- KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til førstelinjebehandling af fremskredent renalcellekarcinom hos voksne
- KEYTRUDA, i kombination med lenvatinib, er indiceret til behandling af fremskreden eller recidiverende endometriecancer hos voksne med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med

Oversigt over lægemidlet

platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er kandidater til kurativ operation eller strålebehandling

- KEYTRUDA som monoterapi er indiceret til behandling af følgende tumorer med MSI H eller dMMR hos voksne med:
 - inoperabel eller metastatisk kolorektal cancer efter tidligere fluoropyrimidinbaseret kombinationsbehandling;
 - fremskreden eller recidiverende endometrie-cancer med sygdomsprogression under eller efter tidligere behandling med platinbaseret terapi i enhver setting, og som ikke er kandidat til kurativ operation eller strålebehandling;
 - inoperabel eller metastatisk ventrikelkræft, tyndtarmskræft eller galdevejskræft med sygdomsprogression under eller efter mindst en forudgående behandling
- KEYTRUDA, i kombination med kemoterapi med eller uden bevacizumab, er indiceret til behandling af persisterende, recidiverende eller metastatisk cervixcancer hos voksne, hvis tumorer udtrykker PD L1 med CPS \geq 1.

Vil udlevering være begrænset til hospitaler?	Ja, udleveringsgruppe: BEGR
Kombinationsbehandling og/eller co-mediciner	Nej
Emballage – typer, størrelser/antal enheder og koncentrationer	Styrke: 100 mg KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning. Et hætteglas med 4 ml koncentrat indeholder 100 mg pembrolizumab. Hver ml koncentrat indeholder 25 mg pembrolizumab. Pakning: 1 stk. konc.t.inf.væske.
Orphan drug status	Nej

2. Forkortelser

AE	Adverse event
AEOSI	Adverse event of special interest
AIP	Apotekets indkøbspris
ARR	Absolut Risiko Reduktion
APaT	All patients as treated
BICR	Blinded independent central review
ccRCC	Clear cell renal cell carcinoma
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CPS	Combined Positive Score
DaRenCa	Dansk Renal Cancer Gruppe
DF	Disease-free
DFS	Disease-free survival
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5D
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FA	Final Analysis (endelig analyse)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Hazard Related Quality of Life
IA	Interim Analysis (Interimanalyse)
ICER	Inkrementel omkostningseffektivitets-ratio
IHC	Immunohistochemistry (immunhistokemi)
IQR	Interquartile range
ITT	Intention to treat
IV	Intravenøst
KM	Kaplan-Meier
KN564	KEYNOTE-564
LR	Locoregional recurrence
N/A	Not applicable
OR	Odds ratio
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PD-L1	Programmed Death Ligand -1
PF	Progression Free
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfri overlevelse)
PICO	Population Intervention Comparator Outcome (spørgsmål baseret på population, intervention, komparator og effektmål)
RCC	Renal cell carcinoma
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relative risk (relative risiko)
SAE	Serious adverse event (alvorlig uønsket hændelse)
TKI	Tyrosine kinase inhibitors (tyrosin kinase hæmmer)
TRAE	Treatment related adverse event
TTD	Time To Deterioration

3. Tabeller og figurer

Liste over figurer

Figur 1 Risikogrupper der indgik i KEYNOTE-564 studiet vedr. adjuverende behandling med pembrolizumab (1)	9
Figur 2 Patienter der forventes at være kandidater til adjuverende behandling med pembrolizumab	11
Figur 3 KEYNOTE-564 studiedesign.....	31
Figur 4 Statistisk analyseplan for KN564.....	32
Figur 5 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved IA1	36
Figur 6 Subgruppe analyse af DFS baseret på investigator evaluering fra KN564 (ITT).....	37
Figur 7 Yderligere subgruppe analyse af DFS (ITT) med yderligere regionsopdeling	37
Figur 8 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 6 måneders ekstra opfølgning (EMA-data).....	38
Figur 9 Summary of DFS results in Baseline Disease Status Subgroups based on updated dataset June 2021	39
Figur 10 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 56 måneders opfølgning (IA3).....	40
Figur 11 Kaplan-Meier estimater af OS fra KN564 (ITT-populationen) ved hhv. 24,1 (IA1) og 30,1 måneders (EUR+6 mdr.) opfølgning	42
Figur 12 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 56 måneders opfølgning (IA3).....	43

Figur 13 Empirisk ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL til uge 52 (PRO FAS Population)	45
Figur 14 Ændring fra baseline i FKSI-DRS-score til uge 52 (PRO FAS-population).....	46
Figur 15 Kumulativ incidens af (A) lokal (DRSS1) samt (B) fjernmetastatisk (DRSS2) recidiv fra KN564, med 30,1 måneders opfølgning(31)-suppl.	48
Figur 16 Kumulativ incidens af (A) lokal (DRSS1) samt (B) fjernmetastatisk (DRSS2) recidiv fra KN564, med 56 mdr. opfølgning	49
Figur 17 PFS2 ved de to data cutoffs med hhv. 24,1 (IA1 (30)) og 30,1 (EUR (31)) måneders opfølgning. PFS2 defineres ved progression på første efterfølgende behandling	49
Figur 18 Oversigt over antal patienter og årsager til behandlingsophør. Modificeret fra (1)	50
Figur 19 Tid (uger) til første hændelse af alle grader behandlingsrelaterede bivirkninger (incidens >6% in pembrolizumab armen(31)).....	52
Figure 20 Between-treatment Comparisons in AEs; Selected AEs (≥ 10% Incidence) and Sorted by Risk	78
Figure 21 Between-treatment Comparisons in Grade 3-5 Adverse Events Selected Adverse Events (≥ 1%Incidence) and Sorted by Risk Difference	80

Liste over tabeller

Tabel 1 Oversigt over vigtigste endepunkter fra de to data cutoffs anvendt i denne ansøgning (IA1 og EUR)	14
Tabel 2 Oversigt over vigtigste endepunkter ved IA3.....	15
Tabel 3 AJCC TNM stadieinddeling for nyrekræft (8. udgave) (56).....	20
Tabel 4 Leibovich score, venstre (50), og opfølgning efter kirurgisk behandling i Danmark ud fra patientens risikoprofil, højre (13).	23
Tabel 5 Incidens og prævalens af nydiagnosticerede RCC tilfælde (alle patienter og risikogrupper) i de sidste 5 år i Danmark.....	25
Tabel 6. Estimeret antal RCC patienter med øget risiko for recidiv der vil kunne tilbydes adjuverende pembrolizumab.....	25
Tabel 7 Baseline karakteristika af patienter i KEYNOTE-564 studiet (ITT Population).....	33
Tabel 8 Resume af DFS resultaterne i KN564 Study (ITT populationen) ved IA1.....	35
.....	39
Tabel 10 Ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL til uge 52 (PRO fulde analyse set (FAS) Population)	44
Tabel 11 Ændring fra baseline i FKSI-DRS-score til uge 52 (PRO FAS-population).....	45
Tabel 12 Bivirkningstabel, IA1.....	51
Table 13 Adverse Event Summary (APaT Population)	77
Table 14 Participants With Adverse Events (Incidence ≥10% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term (APaT Population)	78
Table 15 Participants With Grade 3-5 Adverse Events (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term.....	79
Table 16 Treatment-related Grade ≥3 Adverse Events Participants With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term	80
Table 17 Participants With Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose (Incidence ≥1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term	81
Table 18 Participants With Drug-related SAEs Up to 90 Days of Last Dose (Incidence ≥ 1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term	81

Table 19 Adverse Event Summary AEOSI (APaT Population).....	82
Table 20 Participants With AEOSI (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) By AEOSI Category (APaT Population)	82
Table 21 Participants With grade 3-4 AEOSI (Incidence >0% in Indication Dataset)	83
Table 22 Time to Onset and Duration of AEOSI.....	84

4. Resumé

Genansøgning, januar 2024: Siden den oprindelige ansøgning, og siden Medicinrådets beslutning om ikke at anbefale adjuverende pembrolizumab til RCC patienter efter nefrektomi med forhøjet risiko for recidiv, har den uafhængige datamonitoreringskomité foretaget en analyse af overordnet overlevelse (OS) for interim analyse 3 (IA3). I den statistiske plan var IA3 planlagt ved ca. 132 dødsfald, og endte med at inkludere 141 dødsfald. De nye data for overlevelse er i overensstemmelse med de data for OS, der indgik i den oprindelige ansøgning, men med den betydelige forskel, at der nu er nok events til at se en statistisk signifikant og klinisk relevant forskel mellem grupperne mht. overlevelse. Resultatet for OS er således: HR=0.62 (95% CI: 0.44, 0.87); en-sidet p=0.0024 (prædefineret grænse for p-værdien for OS ved IA3: 0.0072) (2).

NB for at tydeliggøre, hvor ansøgningen er opdateret med nye data, er alle tilføjelser i genansøgningen understreget.

Adjuverende behandling til clear celle renalcelle carcinom (ccRCC)-patienter efter nefrektomi er et udækket medicinsk behov. Over 30% af RCC patienter behandlet med kurativt intenderet kirurgi oplever recidiv indenfor 3 år. Recidiv leder oftest til dødelig metastatisk sygdom og medfører en 3-dobbelt forøgelse af risikoen for død, signifikant forkortet overlevelse, samt symptomer og forværret livskvalitet og potentiel tab af arbejdsevne. En behandling, der med relativt få bivirkninger kan reducere recidivraten, vil have en signifikant effekt på RCC patienters liv og prognose og generelt for behandlingen af denne sygdom i Danmark.

Indikation og population

Indikation i denne ansøgning er pembrolizumab som monoterapi til adjuverende behandling af voksne RCC-patienter med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, eller efter nefrektomi og radikal resektion af syn- eller metakrone metastatiske læsioner, også kaldet M1 no evidence of disease (NED) (1) . Risikogrupperne for recidiv efter nefrektomi er defineret i Figur 1.

Prespecified Disease Risk Categories

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

Figur 1 Risikogrupper der indgik i KEYNOTE-564 studiet vedr. adjuverende behandling med pembrolizumab (1)

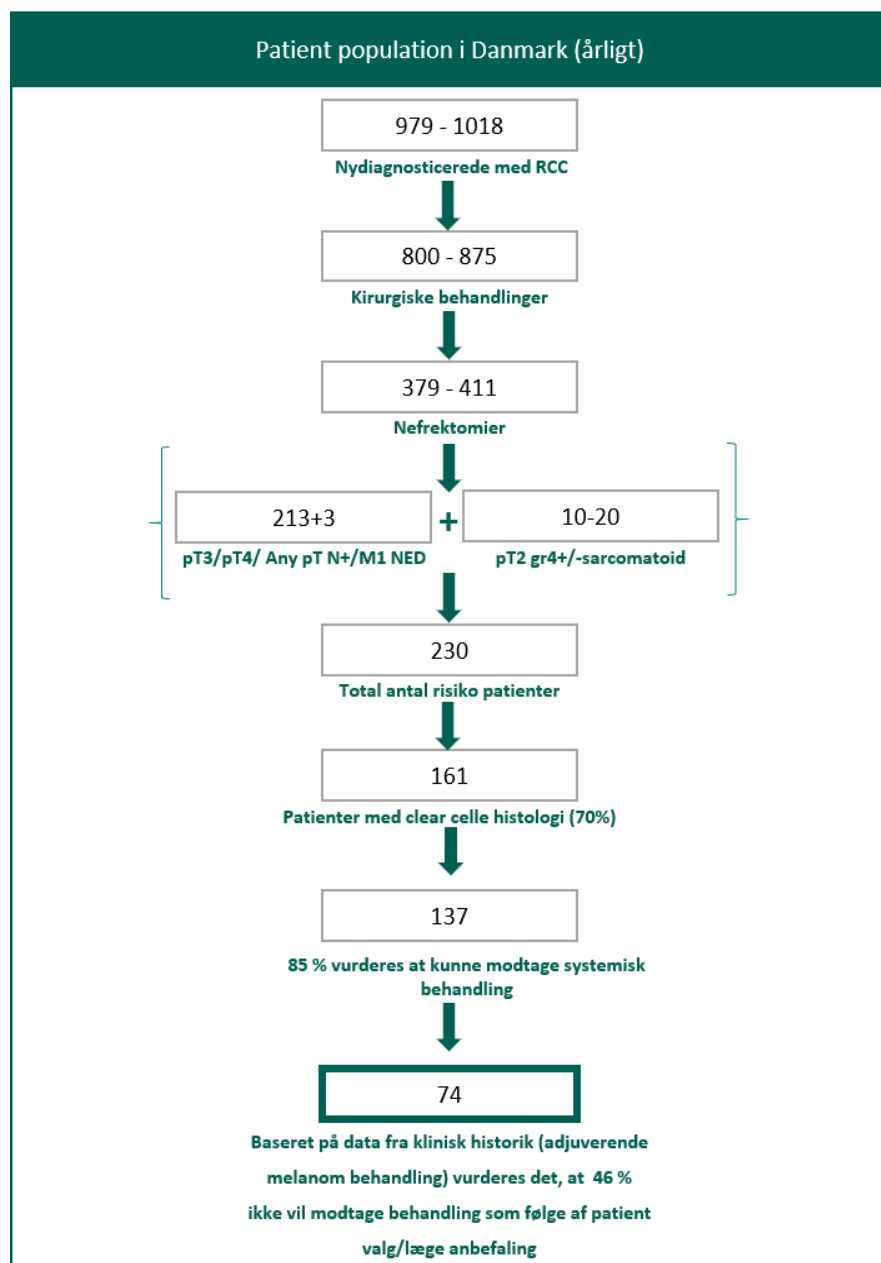
Ansøgningen baserer sig på resultater fra KEYNOTE-564 (herefter KN564), et dobbeltblindet randomiseret fase III studie, der er designet til at undersøge effekten af adjuverende pembrolizumab efter nefrektomi af RCC patienter i øget risiko for recidiv (1). Opfølgningen i KN564-studiet fortsætter indtil en estimeret endelig slutdato ultimo 2025. Ansøgningen til både EMA og nærværende Medicinrådsansøgning omhandler ITT-populationen baseret på ovenstående risikogrupper med øget risiko for recidiv efter nefrektomi, jf. Figur 1. MSD modtog positive opinion fra CHMP 17. december 2021 og Commission Decision fra EU i januar 2022. Medicinrådet besluttede ikke at anbefale adjuverende behandling med pembrolizumab i oktober 2023 grundet manglende statistisk signifikant forbedret overlevelseseffekt i studiet. Medicinrådet opfordrede samtidigt MSD til at genansøge, når disse data forelå. Denne ansøgning om revurdering baserer sig på den oprindelige ansøgning tilføjet de opdaterede (overlevelses)data fra interim analyse 3 (2).

Hele populationen, der indgik i KN564, havde alle fået foretaget nefrektomi grundet lokaliseret, lokoregional eller lokalavanceret clearcelle renalcellekarcinom (herefter betegnet ccRCC), eller nefrektomi med metastasektomi for syn-/metakron oligometastatisk RCC med metastasektomi ≤ 1 år fra nefrektomi. Negative resektionsrande kræves for både primære og metastatiske læsioner og intet tegn på sygdom efter investigator-evaluering ved opstart af adjuverende pembrolizumab.

Den undersøgte population med øget risiko for recidiv efter kirurgi i KN564 er baseret på tidligere og nuværende adjuverende studier samt tilgængelig videnskabelig litteratur og kliniske ekspertudsagn (3-7). Der findes flere forskellige nomogrammer og modeller til at vurdere RCC-patienters risiko for recidiv efter nefrektomi, og det har derfor været målet i KN564 at anvende inklusionskriterier, der selekterede for patienter med øget risiko for recidiv og som derved har et reelt behov for en ny behandlingsmulighed samtidigt med at holde kriterierne simple og brede nok til ikke at fratage relevante patienter muligheden for at blive inkluderet. Det patologiske T-stadie udgør rygraden i disse inklusionskriterier, og tumorstørrelsen efter nefrektomi har også vist sig at være en af de vigtigste parametre til at forudsige recidivraten (8). En stor del af alle nefrektomerede RCC-patienter får et senere tilbagefald af sygdommen afhængigt af, hvilken risikogruppe de tilhører. Når sygdommen først er manifesteret i den metastatiske fase, anses den for uhelbredelig for langt størstedelen og medfører som følge heraf en kraftig reduktion i forventet levetid (6). I Danmark ved vi fra et enkeltcenterstudie, at 5-års recidivraten var 22% af alle diagnosticerede RCC-patienter (inklusive patienter med både høj og lav risiko for recidiv) (9), og i den seneste nationale danske årsrapport ligger den 3-årige recidivrate for alle RCC-patienter behandlet kirurgisk med kurativt sigte på 32% (10, 11). Disse opgørelser inkluderer både lav-, intermediær- og høj-risikopatienter og altså en bredere population med en lavere forventet recidivrate end populationen i KN564. Recidivraten i en dansk population selekteret ud fra inklusionskriterierne fra KN564 vil derfor forventes at have en højere recidivrate end de ovennævnte tal fra DaRenCas årsrapport og enkeltcenterstudiet af alle risikogrupper. Dette understøttes af et andet dansk studie, der viste at 30-50% af patienter behandlet for RCC med kurativt intenderet kirurgi senere udviklede metastaser (12, 13). Et nyligt færdiggjort og netop accepteret dansk nationalt studie, som inkluderede alle danske RCC patienter ved at anvende risikoklassificeringen i KN564, viste, at 3- og 5-års recidivrate var hhv. 30,4% og 40,1% (14). Dette viser således, at anvendt i dansk klinisk praksis selekterer risikoklassifikationen fra KN564 en gruppe af patienter med øget risiko for recidiv efter operation. Studiet er endnu ikke tilgængeligt online. Et lignende studie, der har undersøgt recidivrate fra den europæiske RECUR-database, fandt sammenlignelige recidivrate for RCC-patienter, der blev sorteret efter KN564 risikoklassifikationen (6) **Det er afgørende for et adjuverende studies berettigelse, at der defineres en patientgruppe med en tilstrækkelig høj risiko for recidiv. Dette er tilfældet i KN564.**

Årligt ny-diagnosticeres globalt ca. 400.000 personer med RCC, hvilket udgør ca. 2% af verdens cancertilfælde. Der ny-diagnosticeres ca. 1.000 patienter med renalcellekarcinom (RCC) årligt i Danmark, hvilket udgør 2-3% af alle ny-diagnosticerede kræfttilfælde (11). Omkring 150 patienter er metastatiske på diagnostetidspunktet (13). Der ses en

overvægt af mænd i forhold til kvinder (ratio 2:1) (11). I Danmark forventes 74 patienter årligt at være kandidater til adjuverende behandling med pembrolizumab, ud fra antagelserne i Figur 2 (se detaljeret beskrivelse i afsnit 5.2.1)¹.



Figur 2 Patienter der forventes at være kandidater til adjuverende behandling med pembrolizumab

Intervention

Interventionen i denne ansøgning er adjuverende Pembrolizumab 200 mg givet hver 3. uge eller 400 mg. hver 6. uge ved intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller 1 år efter nefrektomi eller nefrektomi med radikal resektion af metastaser. Pembrolizumab har, i kombination med VEGF tyrosinkinasehæmmerne axitinib og

¹ NB data fra det ovenfor omtalte endnu ikke publicerede danske studie af RCC-patienter antyder, at det totale antal patienter sandsynligvis er mindre end det estimerede i Figur 2.

lenvatinib været brugt til metastatiske RCC patienter siden hhv. 2019 og 2021 (15), og pembrolizumab som monoterapi har også vist effekt i metastaserende RCC patienter i KEYNOTE-427 (16) Foruden pembrolizumab findes der pt. ingen godkendte adjuverende behandlinger til nefrektomerede RCC patienter i Europa. Baseret på resultaterne fra KN564 er adjuverende pembrolizumab godkendt i bl.a. USA, EU, Brasilien og Storbritannien. Adjuverende pembrolizumab i KN564 modtog også en ESMO magnitude of clinical benefit score (MCBS) på A, som er den højest mulige score for kurative behandlinger, og adjuverende pembrolizumab er nu desuden inkluderet i de kliniske retningslinjer fra bl.a. NCCN, EAU og ESMO (17-20). Desuden ved vi, at flere af disse internationale grupper er ved at opdatere retningslinjerne og styrke deres anbefalinger på baggrund af de nye signifikante overlevelsesdata (personlig kommunikation). Derudover er det svenske NT-råd kommet med en anbefaling om, at RCC-patienter tilhørende de inkluderede risikogrupper fra KN564 bør behandles med adjuverende pembrolizumab, og Sverige har således anvendt adjuverende pembrolizumab til svenske RCC patienter i over et år (21). **Pembrolizumab er den første mulighed for medicinsk at kunne behandle RCC patienter med henblik på klinisk betydningsfuldt at reducere risikoen for recidiv og derved uhelbredelig metastatisk sygdom. Data fra IA3, som præsenteres i denne genansøgning, viser, at behandlingen signifikant forbedrer overlevelsen: HR=0.62 (95% CI: 0.44, 0.87); en-sidet p=0.0024 (prædefineret grænse for p-værdien for OS ved IA3: 0.0072).**

Komparator

Komparatoren i KEYNOTE-564 er placebo, og denne komparator er valgt, da der ikke findes en EMA-godkendt eller globalt accepteret adjuverende behandling til nærværende patientpopulation, og internationale guidelines har indtil udgivelsen af KN564 henvist til kirurgi og ingen medicinsk behandling til nærværende patientpopulation. De danske kliniske retningslinjer beskriver således kirurgi (radikal eller partiel nefrektomi med evt. radikal resektion af metastaser eller evt. cryoterapi/ablation ved mindre tumorer) med forskellig hyppighed i opfølgning ved scanning afhængig af patientens risiko for recidiv (hyppigere scanning ved højere risiko) (13). **Komparatoren i KN564 svarer således til dansk klinisk praksis.** (17-21)

Baggrund for valg af DFS som primært endepunkt

Den relative 5-års overlevelse (OS) for ny-diagnosticerede danske RCC patienter er for T2, T3 og T4 er hhv. 74%, 60% og 8% (11). Grundet det store antal medicinske onkologiske behandlingsmuligheder til metastatiske patienter, vil OS for nefrektomerede ccRCC patienter, der modtager adjuverende pembrolizumab, være et udtryk for dels effekten fra den adjuverende behandling, og dels effekten af de efterfølgende behandlinger i tilfælde af recidiv. Til gengæld repræsenterer DFS effekten af den *aktuelle* behandling. DFS har endvidere vist en god korrelation til OS ligesom patienter med recidiv har signifikant kortere OS end patienter uden recidiv (22, 23). OS som primært endepunkt er ikke anbefalet af eksempelvis FDA som primært endepunkt i adjuverende RCC kliniske trials, men derimod DFS, der også indgår som primært endepunkt i de fleste afsluttede og igangværende kliniske afprøvninger af adjuverende behandlinger til RCC (24, 25). I takt med, at antallet af behandlingslinjer, der kan tilbydes ved metastatisk sygdom stiger, vil data på overlevelse (OS) for en adjuverende behandling udvandes. Investigator-evalueret DFS blev i KN564 valgt frem for blindet centralt review (blinded independent central review; BICR) for at lægge studiets primære endepunkt tæt op ad daglig klinisk praksis. Det er af stor klinisk betydning at forebygge recidiv, da recidiv forringer prognosen markant, leder til medicinsk onkologisk behandling, medfører symptomer, bivirkninger, tab af livskvalitet, samt risiko for yderligere kirurgi og signifikant forkortet OS. Samfundsmæssigt er en reduktion af recidiv også en fordel grundet den økonomiske byrde dels af efterfølgende medicinske og kirurgiske behandlinger, men også tabt arbejdsfortjeneste og øgede sygepensioner. Hurtig sygdomsprogression og død efter tilbagefald kan forekomme hos nogle patienter, og f.eks. beskriver melanompatienter selv risikoen for tilbagefald som en vigtig følelsesmæssig og psykologisk stressfaktor efter operation (26) (27). **DFS er således det mest klinisk relevante og meningsfulde endepunkt til et studie af adjuverende behandling, da det retvisende anskueliggør effekten af den aktuelle adjuverende behandling til ccRCC patienter og samtidigt ikke er forurennet af effekten af efterfølgende behandlingslinjer.**

Vigtigste resultater fra primære og sekundære endepunkter

I denne ansøgning indgår data fra 3 forskellige data cutoffs: Interim analyse 1 (IA1) med data cutoff 14/12/2020, en opdateret analyse efterspurgt af EMA med 6 måneders yderligere opfølgning (data cutoff 14/07/2021) samt data fra interim analyse 3 med data cutoff 15/09/2023 svarende til ca. 56 måneders median opfølgning. Se oversigten i tabel 1. Det primære endepunkt i KN564 viser ved IA1, at adjuverende behandling med pembrolizumab medfører en signifikant forbedring af DFS sammenlignet med placebo (HR=0.68 [95% CI, 0,53-0,87]). 24-måneders DFS raten er 77,3% for pembrolizumab og 68,1% for placebo, udgjort af 109 events i pembrolizumab-gruppen og 151 events i placebo-gruppen (1). I den opdaterede analyse efterspurgt af EMA med 6 måneders ekstra opfølgning styrkes resultaterne yderligere for ITT-gruppen med en HR på 0,63 (95% CI 0,50-0,80), $p < 0,0001$ (28). Her ses 114 events i Pembrolizumab-gruppen, mod 169 events i placebo-gruppen med en 24 måneders recidivrate på hhv. [redacted] og [redacted]. Og endelig ses ved IA3 stadig en signifikant forbedring af DFS for patienter behandlet med pembrolizumab sammenlignet med placebo-gruppen (HR=0,72 [95% CI, 0,59-0,87] nominal $p=0,0005$) (2). Altså en relativ reduktion i risikoen for recidiv på hhv. 28-37% ved adjuverende pembrolizumab behandling efter 24, 30 og ~56 måneders opfølgning, og en absolut risikoreduktion mellem 9,2%-11% ved de tre tidspunkter.

Ved IA1 blev DFS-effekten vist for både M0 og M1 subpopulationerne. Således ses patienterne, der både fik foretaget nefrektomi samt radikal resektion af oligometastaser (M1 NED), og som forventes at have høj risiko for recidiv (29) også at have en betydelig effekt af adjuverende pembrolizumab (HR 0,29 [0,12-0,69]). Det er dog vigtigt at notere sig, at M1 NED kun udgjorde ca. 6% af den samlede patientpopulation i KN564 med 26 DFS events, og at M0-subgruppen behandlet med adjuverende pembrolizumab i sig selv viste en tydeligt forbedret DFS vs. placebo (HR 0,74 [0,57-0,96]) med 234 DFS events. Således udgør M0-gruppen langt de fleste events for DFS.

Ved den opdaterede EUR analyse med 6 måneders ekstra opfølgning blev en post hoc analyse foretaget, hvor DFS effekten blev opdelt for hhv. M0 intermediær/høj, M0 høj risiko samt M1 NED subpopulationerne. M1 NED havde fortsat en betydelig effekt på DFS (HR=0,28, 95% CI 0,12-0,66, $n=58$). M0 intermediær-høj risiko- (HR=0,68, 95% CI 0,53-0,88, $n=855$) og M0 høj risikogruppen (HR=0,60, 95% CI 0,33-1,1, $n=76$) (30) havde begge en klar effekt på DFS. Således udgør M0 intermediate-high risk gruppen 86% af hele studiepopulationen, og tallene her viser, at det ikke er én subgruppe, som trækker resultaterne for ITT-populationen, men at behandlingen derimod har effekt hos alle de undersøgte risikogrupper.

Ved IA3 sås samme tendens, nemlig en klar effekt i alle 3 subgrupper: M0 intermediær-høj risiko (HR=0.76 (95% CI: 0.61-0.95, nominal p -værdi 0.0081), M0 høj risikogruppen (HR=0.61 (95% CI: 0.35-1.08, nominal p -værdi 0.0449) samt M1 NED (HR=0.40 (95% CI: 0.20-0.81), nominal p -værdi 0.0042) (2).

Ved både IA1 og de 6 ekstra måneders opfølgning efterspurgt af EMA (EUR) var analysen af overordnet overlevelse (OS) ikke moden. Således var hhv. 26% og 33% af de estimerede 200 OS-hændelser til den endelige OS-analyse indtruffet ved hhv. IA1 og EUR-dataskæringerne (1, 28). Trods de umodne OS-data var der en klar trend mod en effekt på overlevelse med en risikoreduktion på 46% for død (HR=0,54, 95% CI 0,30-0,96, nominal $p=0,016$) ved adjuverende behandling med pembrolizumab versus placebo ved IA1 (1). Dette anskueliggøres også ved næsten dobbelt så mange dødsfald i placebo-gruppen som pembrolizumab gruppen (33 vs. 18). Efter yderligere 6 måneders opfølgning var HR styrket yderligere til 0,52 (95% CI 0,31-0,86, nominal $p=0,0048$) med 10 nye dødsfald i placebo-gruppen mod 5 i pembrolizumab gruppen (i alt 43 vs. 23).

Ved IA2 var der endnu ikke nok OS-hændelser til at konkludere statistisk signifikans, men ved IA3 sås en signifikant forbedret overlevelse hos gruppen behandlet med adjuverende pembrolizumab sammenlignet med placebo (HR=0,62 [95%CI 0,44-0,87], $p=0,0024$). Median overlevelse var forventeligt ikke nået, men ved IA3 havde 55 (11,1%) dødsfald indtruffet i pembrolizumab gruppen og 86 (17,3%) i placebo-gruppen. Altså en relativ risikoreduktion på 38% og en

absolut reduktion på 6,2% ved behandling af ITT-populationen med adjuverende pembrolizumab. Effekten var konsistent i alle 3 risiko subpopulationer: M0 intermediær/høj, M0 høj risiko samt M1 NED (HR= 0,59 (95% CI: 0,4-0,87); 0,78 (95% CI: 0,32-1,93); og 0,51 (95% CI: 0,15-1,75) hhv.) (2). Til at støtte op om en evt. effekt på overordnet overlevelse findes en post hoc opgørelse over PFS2, altså progression på næste linje behandling efter recidiv i den europæiske assessment report (EPAR (30)). Grundet dens post hoc natur og det stadig relativt lave antal hændelser, er denne analyse ligesom overlevelsesanalysen præmatur, men der ses igen en klar trend mod forbedret PFS på næste påbegyndte behandling efter recidiv hos de patienter der oprindeligt blev behandlet med adjuverende pembrolizumab overfor placebogruppen (HR=0,52 95% CI 0,34-0,81, nominal p=0,0018). Dette taler imod den potentielle bekymring for, at adjuverende behandling muligvis vil nedsætte effekten af efterfølgende behandling til metastatiske patienter og indikerer derimod en langtidseffekt af den adjuverende behandling med pembrolizumab. **Det kan derfor konkluderes, at adjuverende behandling med pembrolizumab til RCC patienter efter nefrektomi signifikant reducerede risikoen for recidiv (HR=0,63) og dermed de symptomer, forværret QoL og ringere overlevelse, der følger et recidiv på tværs af alle subgrupper. Desuden ses en statistisk signifikant og klinisk meningsfuldt forbedret OS og en klar trend mod forbedret PFS på næste påbegyndte behandling efter recidiv. En samlet oversigt over de vigtigste resultater fra de to opfølgningstidspunkter (IA1 og EUR) kan ses i tabel 1.**

Tabel 1 Oversigt over vigtigste endepunkter fra de to data cutoffs anvendt i denne ansøgning (IA1 og EUR)

	Interim analyse 1 (IA1) Reference: (30)		EMA efterspurgt +6 måneder (EUR). Reference: (31) medmindre andet angives	
Behandlingsgruppe	Pembrolizumab	Placebo	Pembrolizumab	Placebo
Median opfølgning (mdr.)	24,1		30,1	
Data cutoff	14. December 2020		14. Juni 2021	
DFS (95%CI)	HR=0,68 (0,53-0,87), p=0,001		HR=0,63 (0,50-0,80), p=0,0001	
24 mdr. DFS rate (total events†)	77,3% (109)	68,1% (151)	██████████	██████████
DFS risikosubgrupper præsenteret	M0 vs M1		M0 intermediær/høj, M0 høj risiko samt M1 NED	
OS (95%CI)	HR=0,54, (0,30-0,96), p=0,0164 ^a		0,52 (0,31-0,86), p=0,0048 ^a	
24 mdr. OS rate (total events†)	96,6% (18)	93,5% (33)	96,2% (23) _{Ref(29)}	93,8% (43) _{Ref(29)}
Nye OS events siden IA1	N/A		5	10
OS modenhed ifht. final analysis	26% (51/200 events)		33% (66/200 events)	
24 mdr. DFS rate: lokal recurrence/DRSS1 (total events†)*	3,4% (17)	6,6% (32)	██████████	██████████

24 mdr. DFS rate: visceral recurrence/DRSS2 (total events†)*	19,8 (94)	28,2 (134)		
PFS2 (95% CI)	HR=0,52 (0,34-0,81), p=0,0018		HR=0,57 (0,39-0,85), p ikke opgivet	
30 mdr. PFS2 rate	93,1% (30)	85,7% (56)	Ikke opgjort	Ikke opgjort
Gr. ≥3 TRAE** i % (events)	18,9% (92)	1,2% (6)	Ikke opgjort	Ikke opgjort
Alvorlige TRAE** i % (events)	12% (59)	<1% (1)	12% (59)***	<1% (1)***
AE der ledte til behandlingsstop	20,7% (101)	2% (10)	21% (105)	2% (11)
Behandlingsrelaterede dødsfald	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Livskvalitet (PRO)	Opgjort		Ikke opgjort	

† Total events er opgivet for hele studieperioden, hvorfor der er en mindre forskel på 24-mdrs rater opgivet i % og total events. ^aKrydsede ikke den præspecificerede p-værdi på 0,000095 for OS ved IA1. *HR ikke beregnet for lokal/visceral recidiv. Lokal recidiv ekskluderede lokale recidiver med samtidig forekomst af fjernmetastatisk recidiv, mens fjernmetastatisk recidiv inkluderede samtidig lokalt recidiv (~5%). ** TRAE, treatment-related adverse events. ***, adverse events blev opgjort og præsenteret ved forekomst <90 dage efter sidste dosis, og denne periode var opnået for stort set alle patienter ved IA1, derfor som ventet ingen ændring ved 6 måneders ekstra opfølgning.

Tablet 2 Oversigt over vigtigste endepunkter ved IA3

	Interim analyse 3 (IA3) Reference (2)	
Behandlingsgruppe	Pembrolizumab	Placebo
Median opfølgning (mdr. (range))	56,2 (2,5, 74,5)	55,3 (3,5 , 74,4)
Data cutoff	15/09/2023	
DFS (95%CI)	HR=0,72 (0,59-0,87) p=0,0005 (nominel)	
24 mdr. DFS rate (total events†)	78,2% (174)	67,2% (224)
48 mdr. DFS rate	64,9 (60,3-69,1)	56,6 (52,0-60,9)
OS (95%CI)	HR=0,62 (0,44-0,87), p=0,0024*	
24 mdr. OS rate	96,3%	93,9%
48 mdr. OS rate	91,2%	86,0%
OS total events †	55	86
OS modenhed ifht. final analysis	71% (141/200 events)	
PFS2 (95% CI)	Ikke opgjort for IA3	

Bivirkninger**	Ikke opgjort for IA3**
Livskvalitet (PRO)	Opgjort***

*Præspecificeret p-værdi for OS, 0,0072. **Bivirkninger blev i studiet registreret op til 90 dage efter sidste dosis, og derved er der ikke nye bivirkninger registreret for denne opdatering. De mindre forskelle i antallet af patienter med registrerede bivirkninger skyldes reklassifikation af bivirkningens relation til behandling af investigator (1 TRAE og 2 bivirkninger, der ledte til behandlingsstop ifht. 30 mdrs opfølgning (se tekst). † Total events er opgivet for hele studieperioden, hvorfor der er en mindre forskel på 24-mdrs rater opgivet i % og total events. *** Der er meget små forskelle på QoL ifht tidl. Opgørelse fra IA1 se resultat afsnit senere i ansøgningen.

Bivirkninger

Bivirkninger rapporteres hos patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin (All Patients as Treated (ApaT) population), hvilket svarer til 488 patienter i pembrolizumab-gruppen og 496 patienter i placebogruppen (1). Den mediane behandlingslængde var 11,1 måned og ens for begge grupper svarende til median 17 modtagne doser, og det er derved lige lang tid, bivirkninger kan opstå under eksponering i de to grupper. Dette gjaldt for begge tidspunkter rapporteret (IA1 og EUR).

Overordnet gennemførte hhv. 298/488 (61%) patienter pembrolizumab-behandlingen, mens 365/496 (73,7%) patienter gennemførte placebo-behandlingen. 105 (21,3%) patienter afbrød behandling med pembrolizumab pga. en bivirkning mens 10 patienter (2,0%) afbrød placebo pga. bivirkninger (2). De tilsvarende tal opgjort ved IA3 var hhv. 103 og 11 patienter. I den forbindelse skal det bemærkes, at hos bl.a. NSCLC og RCC patienter har immunrelaterede bivirkninger ved behandling med immunterapi været associeret med bedre antitumor-respons (33). Hovedparten af bivirkninger, der ledte til behandlingsafbrydelse i begge grupper, var karakteriseret som ikke alvorlige. Den mediane behandlingslængde for de 105 pembrolizumab patienter, der afbrød behandling, modtog gennemsnitligt 7 cykler (range, 1-16) med en median behandlingslængde på 4,4 måneder.

Hhv. 96,3% og 91,1% af patienterne i pembrolizumab og placebo grupperne oplevede mindst én bivirkning uanset grad, mens 32,4% og 17,7% af patienterne i hhv. pembrolizumab/placebo grupperne oplevede bivirkninger af grad 3-5. De mest almindelige bivirkninger uanset grad i begge grupper var fatigue, diarré, kløe (pruritus), og artralgi. Bivirkningerne med størst risikoforskel var hypothyroidisme, hypertyroidisme, kløe (pruritus) og udslæt. Det er i den forbindelse væsentligt at bemærke, at der ikke blev registreret nogle behandlingsrelaterede dødsfald. 79,1% og 53,4% af patienterne i hhv. pembrolizumab- og placebo-grupperne oplevede behandlingsrelaterede bivirkninger af enhver grad, mens 18,9% af patienterne i pembrolizumab-gruppen, og 1,2% i placebo-gruppen oplevede en behandlingsrelateret grad 3-4 bivirkning, altså en absolut forøgelse på 17,7% for pembrolizumab versus placebo.

20,5% og 11,3% i pembrolizumab- og placebogruppen havde mindst én alvorlig bivirkning (serious adverse event; SAE), og det tilsvarende tal for alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger var hhv. 12,1% og 0,2%. Immunrelaterede bivirkninger (præspecificeret af MSD) af enhver grad og uden stillingtagen til sammenhæng med behandling forekom i 34,6% og 5,8% i pembrolizumab- hhv. placebo-gruppen. Immunrelaterede bivirkninger af grad 3-4 sås hos 8,6% og 0,6% i patienter behandlet med pembrolizumab vs. placebo. Der forekom ikke nogle dødsfald pga. immunmedierede bivirkninger. Steroid-brug blev opgjort fra patienterne blev randomiseret og til de udgik af studiet. 7,4% af patienter i pembrolizumab-gruppen og 0,6% i placebogruppen modtog høj-dosis corticosteroider (>40 mg pr. dag) mod immunrelaterede bivirkninger. Der var minimale forskelle på bivirkningerne rapporteret til de to tidspunkter (IA1 og EUR, se evt. Tabel 1. Ingen nye sikkerhedssignaler kom frem ved den opdaterede EUR analyse med 30,1 måneds opfølgning.

IA3 bivirkninger:

Overordnet set er der ikke fremkommet nye behandlingsrelaterede bivirkninger siden IA1 og EMA-opdateringen med hhv. 24 og 30 måneders opfølgning. De få forskelle, der ses, skyldes, at nogle bivirkninger senere er blevet reklassificeret

ifht., om de var relateret til behandling af investigatoren (eksempelvis hvis en formodet bivirkning viste sig at være relateret til en arvelig sygdom). Dette drejede sig om én færre patient med grad >3 TRAE fra pembrolizumab gruppen (før 92, nu 91 patienter) samt tilføjelse af 2 patienter i pembrolizumab gruppen over bivirkninger, der ledte til behandlingsstop (før 101, nu 103). Da behandlingen varede i 12 måneder, og alvorlige bivirkninger blev registreret i 90 dage efter sidste dosis, er dette et logisk resultat.

Samlet set kan det konkluderes, at den øgede mængde bivirkninger, der tilføres patienter, som ellers ikke ville være blevet medicinsk behandlet, var håndterbare og som forventet ved pembrolizumab monoterapi.

Livskvalitet

Livskvalitetsanalyserne blev foretaget med instrumenterne FKSI-DRS og EORTC-QLQ-C30 i KN-564, og prædefinerede værdier (hhv. en forskel på 3 point FKSI-DRS og 10 for EORTC QLQ-C30 (34-36)) der bl.a. stammer fra de tidligere studier, som var med til at udvikle instrumenterne blev anvendt til at vurdere om eventuelle forskelle i patient reported outcomes (PROs) var klinisk relevante og meningsfulde. De prædefinerede endepunkter var forskel i least-squares means (LSM) fra baseline til uge 52 (behandlingsophør). Studiet viste en forskel på -1,12 (-1,53; -0,71) og -0,45 (-0,84;-0,05) LSM for hhv. pembrolizumab og placebo for FKSI-DRS, altså en lille negativ ændring for sygdomsrelaterede symptomer for begge grupper, som ansås for ikke at være klinisk meningsfuld forskellig fra hverken baseline til uge 52 eller mellem grupperne, og langt fra den kliniske meningsfulde forskel på 3 point. For EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL blev en forskel på -4,25 (-6,32; +2,19) vs. -1,68 (-3,69; 0,32) observeret i hhv. pembrolizumab- og placebo grupperne. Igen blev forskellene indenfor grupperne fra baseline til uge 52 samt forskellene mellem grupperne ikke anset for at være klinisk meningsfuld og var væsentligt under grænsen for klinisk meningsfuld forskel på 10. Overordnet set viste livskvalitetsanalyserne i mellem pembrolizumab og placebo, på trods af behandling med pembrolizumab i median 17 cykler/11,1 måneder, blot marginalt lavere værdier i pembrolizumab-gruppen, der ikke blev vurderet til at være af klinisk betydning for patienterne. Over 90% af alle patienter besvarede livskvalitetsskemaerne ved baseline, og 62,1%-66,5% besvarede efter 1 år. Dette må anses for en høj tilslutning, hvilket øger validiteten af data for livskvalitet. **Disse resultater viser, at bivirkningsprofilen ved adjuverende pembrolizumab var acceptabel fra patienternes synspunkt, som også har været tilfældet ved adjuverende pembrolizumab behandling indenfor andre cancertyper, herunder bl.a. melanom (37). Det må anses for en stor styrke i dette studie, at livskvaliteten ikke forværres som følge af adjuverende pembrolizumab.**

Kliniske og patientrelaterede overvejelser til brug for kategorisering af merværdi

RCC er overordnet set ikke følsom overfor konventionel stråle- og kemoterapi. RCC tumorceller deler sig langsomt og for den type, som denne ansøgning omhandler, nemlig clear celle RCC, gælder, at den har en høj grad af fedtmetabolisme (navnet *clear celle* derives af en klar fremtoning i mikroskop grundet højt lipidindhold i RCC-celler) (38). Der er således tale om en speciel tumortype med få behandlingsprincipper. I de sidste ca. 15 år har grundstenen i medicinsk behandling af ccRCC været at modvirke angiogenese via VEGF-targeteret behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI'ere). VEGF-drevet angiogenese er central for ccRCC tumurvækst og en hæmning deraf har vist sig effektiv i forhold til at bremse og hæmme tumurvækst i RCC (39). Metastatisk RCC anses for uhelbredelig, med en lav 5-års overlevelse på blot 13,9% fra et nyligt studie (40). I de seneste år har kombinationsbehandling med immunterapi overtaget grundstenen af systemisk medicinsk behandling til metastatisk RCC med en forbedret effekt sammenlignet med TKI monoterapi, og et deraf følgende øget antal langtidsoverlevende (41-44).

Tidligere stadier af sygdommen behandles kirurgisk eller ablativt, men med varierende risiko for tilbagefald for den enkelte patient, og der har som tidligere nævnt indtil nu ikke været en global accepteret adjuverende behandling, der kan nedsætte risikoen for recidiv efter kirurgisk behandling. Sunitinib er ganske vist godkendt i USA til adjuverende

behandling efter nefrektomi på baggrund af S-TRAC studiet (45), men da sunitinib fejlede i et andet adjuverende forsøg (ASSURE), der også involverede pazopanib (46), har denne behandling ikke vundet bred tilslutning ikke mindst grundet det høje niveau af alvorlige bivirkninger (45, 46). Adjuverende sunitinib er da heller ikke EMA-godkendt (30).

Adjuverende pembrolizumab til patienter med øget risiko for recidiv har en anden virkningsmekanisme end de tidligere adjuverende studier med TKI. TKI'ere hæmmer som nævnt angiogenese og mindsker derigennem tilgangen af næringsstoffer til en voksende tumor. Dette er vigtigt for tumorer, når de når en vis størrelse, men efter nefrektomi er det primært mikrometastaser, der menes at være ansvarlige for recidiv. Mikrometastaser må forventes i mindre grad at være afhængige af angiogenese og massiv tilgang af næring til vækst grundet deres begrænsede størrelse og derved samlede energibehov.

Adjuverende pembrolizumab er immunterapi, der ved at blokere interaktionen mellem de hæmmende checkpointreceptorer PD-1 og PD-L1/L2 muliggør at immunsystemet kan starte en reaktion, der ellers ikke ville være startet mod RCC kræftcellerne. Immunsystemet patruljerer hele kroppen effektivt og vil derfor kunne finde selv mikrometastaser bestående af få celler og helt udrydde dem, frem for blot at bremse deres vækst, som den centrale del af TKI'ernes virkningsmekanisme (39). Desuden forventes en langtidseffekt med immunterapi, hvilket bl.a. understøttes af data fra KEYNOTE-054-studiet blandt patienter med resekeret højrisikostadie III-melanom, hvortil adjuverende behandling med pembrolizumab viser en vedvarende behandlingseffekt på recidivfri overlevelse baseret på median opfølgning på 3,5 år. KEYNOTE-006 studiet, som har den længste opfølgning (median 7 år) fra et fase 3-forsøg med anti-PD-1/L1-behandling for fremskreden melanom, viste lignende resultater (47) (48).

Målet med adjuverende behandling med pembrolizumab er primært at reducere antallet af patienter med tilbagefald efter operation. Herved forlænges den sygdomsfri periode før recidiv for den behandlede population (disease-free survival [DFS]). Ud over at forlænge DFS er det også en ambition for behandling med adjuverende immunterapi at øge antallet af langtidsoverlevende. I den forbindelse er det afgørende at RCC patienter med recidiv har en signifikant dårligere overlevelse sammenlignet med patienter uden recidiv efter nefrektomi. **Da KN564-studiet viser, at adjuverende pembrolizumab både statistisk og klinisk signifikant reducerer tilbagefald samt forbedrer den samlede overlevelse, kan det opsummerende konkluderes, at pembrolizumabs virkningsmekanisme gør det velegnet til adjuverende behandling af RCC-patienter og desuden reducerer antallet af RCC patienter, der senere skal behandles for metastatisk RCC. Dermed reduceres udgiften til behandling af metastatisk sygdom.**

Konklusion

Patienter med RCC, der har fået foretaget radikal operation, og som har øget risiko for recidiv, har i nuværende dansk klinisk praksis ingen behandlingsmuligheder for at reducere deres risiko for recidiv. Både danske data og data fra KN564 viser, at en væsentlig del af de nefrektomerede RCC-patienter vil opleve recidiv indenfor de første 3 år efter nefrektomi. Eksempelvis er 3-års recidivraterne >30% for danske patienter behandlet med kurativt sigte og tilsvarende oplevede ca. 35% af patienterne i placebogruppen i KN564 recidiv indenfor 3 år (10, 30). Dette er nu blevet undersøgt i et nationalt dansk studie, hvor 3- og 5-års recidivraten for RCC patienter efter nefrektomi sorteret efter risikoklassifikationen i KN564 var hhv. 30,4% og 40,1% (14). Recidiv er forbundet med signifikant forkortet overlevelse, 3-gange højere risiko for død, både betydelig forringelse af patienternes prognose, symptomer og forværret livskvalitet, men også tabt arbejdsevne hos patienterne, og er ligeledes forbundet med store udgifter for sundhedsvæsenet i form af efterfølgende kirurgiske og medicinske behandlinger.

Som tidligere redegjort for, er det primære endepunkt for adjuverende behandling af RCC at signifikant reducere recidivraten. Det lykkedes i KN564-studiet. Der ses en betragtelig og klinisk afgørende risikoreduktion på 37% ved 30-måneders follow-up HR 0.63 (0.50-0.80), $p < 0.0001$. Vi ser i studiet også en signifikant forbedret overlevelse, HR 0.62

(0.44-0.87, $p=0,0024$) med 56 måneders opfølgning. Også PFS2-data støtter op om effekten på overlevelse, HR 0,52 (0,34-0,81), nominal $p=0,0018$ efter 30 måneders opfølgning

Slutteligt har behandlingen vist sig veltolereret, hvor der er et forventeligt antal patienter med bivirkninger, hvilket klinikerne i Danmark i dag har stor erfaring med at håndtere (ekspertudsagn), og centralt for studiet, så ses der ingen behandlingsrelaterede dødsfald.

I skrivende stund har flere af de større internationale faglige selskaber allerede anbefalet adjuverende pembrolizumab til nefrektomerede RCC patienter med en forhøjet risiko for recidiv, og behandlingen har yderligere fået den højeste rating (A) på ESMOs "magnitude of clinical benefit scale (MCBS)" for kurative behandlinger.

Samlet set indikerer den signifikante og kliniske meningsfulde reduktion af risikoen for recidiv og forbedrede samlede overlevelse samt de håndterbare og forventede bivirkninger en stor klinisk merværdi ved adjuverende behandling med pembrolizumab for patienter med ccRCC sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling.

5. Patientpopulationen, interventionen og valget af komparator(er)

5.1 Sygdommen og patientpopulationen

5.1.1 Patofysiologi af nyrekræft

Nyrekræft er en malignitet, der involverer urinsystemet (49). RCC udvikler sig fra foringen af nyrenes tubuli og er den mest almindelige type af nyrekræft, der udgør ca. 90% af alle nyrekræftformer (50).

Cirka 50.000 patienter gennemgår delvis eller total nefrektomi operationer for ikke-transplantationsrelaterede indikationer i USA årligt (51). Det anslås at halvdelen af disse procedurer udføres for at fjerne nyretumorer. I Danmark nefrektomeres ca. 400 RCC patienter årligt (11).

Selvom 75% af nydiagnosticerede patienter potentielt har helbredelig lokaliseret eller lokalt avanceret sygdom[7] ligger postkirurgiske tilbagefaldsrater hos højrisikopatienter med RCC i større undersøgelser på op til 40% på grund af tilstedeværelsen af mikroskopiske tumorer i nyrene eller mikrometastaser (52, 53), og hos højrisikopatienter med lymfeknudepositiv sygdom er recidivraten 80% (53). Målet med adjuverende behandling er at nedbringe risikoen for recidiv efter operation.

5.1.2 Renalcellekarcinom (RCC)

RCC tegner sig for ca. 90% af nyrekræft tilfældene i de danske årsrapporter (50) svarende til ca. 2-3% af alle danske kræfttilfælde (10, 11, 13). Andre typer nyrekræft, der er mindre almindelige, omfatter transition-cellekarcinomer, Wilms-tumorer og nyresarkomer (54). RCC udviser morfologisk heterogenitet, og forskellige morfologiske undertyper af RCC er blevet karakteriseret, herunder: (54)

- Clear celle RCC, som er den mest almindelige form for RCC, udgør ca. 70% til 90% af RCC-tilfældene, og er de patienter, der er inkluderet i denne ansøgning
- Non-clear celle RCC, som omfatter en samling af andre undertyper og ikke er så almindelige som clear celle RCC (indgår ikke i denne ansøgning):(55)
 - Papillær RCC, som er den næstmest almindelige form for RCC, og udgør ca. 10% af RCC-tilfældene
 - Kromofob RCC, som tegner sig for ca. 5% af alle RCC'er

- Sjældne typer RCC, som hver udgør mindre end 1% af alle RCC'er og omfatter: samlørers RCC, multilokular cystisk RCC, medullært karcinom, mucinøs rørformet og spindelcellekarcinom og neuroblastoma-associeret RCC

5.1.3 Stadietinddeling og RCC

AJCC TNM-klassifikationssystemet (8. udgave) bruges til stadietinddeling af nyrekræft, herunder RCC. Følgende er et resumé af AJCC TNM stadietinddelingerne (Tabel 2)(54, 56):

- Stadiet I: tumoren er ≤ 7 cm på tværs og er kun i nyrene. Der er ingen spredning til lymfeknuder eller fjerne organer
- Stadiet II: tumoren er >7 cm på tværs, men er stadig kun i nyrene. Der er ingen spredning til lymfeknuder eller fjerne organer
- Stadiet III: tumoren vokser ind i en større vene (som nyrevenen eller vena cava) eller ind i væv omkring nyrene, men den vokser ikke ind i binyrerne eller ud over Gerotas fascia. Der er ingen spredning til lymfeknuder eller fjerne organer
- Stadiet IV: Primærtumor vokser ud over Gerotas fascia og kan vokse ind i binyrerne oven på nyrene. Det kan have spredt sig til nærliggende lymfeknuder. Den har ikke spredt sig til fjerne lymfeknuder eller andre organer

Tabel 3 AJCC TNM stadietinddeling for nyrekræft (8. udgave) (56)

Stage	Stage grouping	Stage description	Included in this application (see fig. 1)
I	T1, N0, M0	The tumor is 7 cm across or smaller and is only in the kidney (T1) There is no spread to lymph nodes (N0) or distant organs (M0)	No, unless N+ or M1 NED
II	T2, N0, M0	The tumor is larger than 7 cm across but is still only in the kidney (T2) There is no spread to lymph nodes (N0) or distant organs (M0)	Yes (Gr. 4/sarcomatoid, or if N+ or M1 NED).
III	T3, N0, M0	The tumor is growing into a major vein (like the renal vein or the vena cava) or into tissue around the kidney, but it is not growing into the adrenal gland or beyond Gerota's fascia (T3) There is no spread to lymph nodes (N0) or distant organs (M0)	Yes
	T1 to T3, N1, M0	The main tumor can be any size and may be outside the kidney, but it has not spread beyond Gerota's fascia (T1 to T3) The cancer has spread to nearby lymph nodes (N1) but has not spread to distant lymph nodes or other organs (M0)	Yes
IV	T4, Any N, M0	The main tumor is growing beyond Gerota's fascia and may be growing into the adrenal gland on top of the kidney (T4) It may or may not have spread to nearby lymph nodes (any N) It has not spread to distant lymph nodes or other organs (M0)	Yes
	Any T, Any N, M1	The main tumor can be any size and may have grown outside the kidney (any T) It may or may not have spread to nearby lymph nodes (any N) It has spread to distant lymph nodes and/or other organs (M1)	No, except M1 NED

5.1.4 Kliniske symptomer

Fra DaRenCas kliniske retningslinjer for kirurgi (13):

"Nyrecancer opdages i stigende grad tilfældigt i forbindelse med anden billeddiagnostisk udredning, da sygdommen oftest er asymptomatisk i de tidlige stadier (57). Hæmaturi ses i cirka 30% af tilfældene og er det hyppigste symptom

efterfulgt at flankesmerter. Den tidligere beskrevne klassiske triade, bestående af hæmaturi, palpabel udfyldning og flankesmerter, er i dag sjælden og er ofte forbundet med fremskreden sygdom. De senere stadier er karakteriseret ved uspecifikke symptomer så som træthed, væggtab, påvirket almen tilstand, samt symptomer udløst af metastaser (ofte knogle-, hjerne- og/eller lungemetastaser) (12, 57, 58)). På grund af nyrens endokrine funktion, kan der ved nyrecancer ses en øget produktion af blandt andet en række hormoner, der kan medføre en række paraneoplastiske symptomer. Symptomerne inkluderer blandt andet hypertension, polycytæmi, anæmi, abnorm leverfunktion og neuro- eller myopati (59) og er oftest reversible efter nefrektomi (12, 59-61).” (13)

Således ses at RCC, især i de fremskredne stadier er en meget alvorlig sygdom med en lang række symptomer og en dertilhørende dårlig prognose. Derudover er den psykologiske og emotionelle frygt for et tilbagefald af stor betydning for kræftpatienter efter kirurgisk behandling (26) (27).

5.1.5 Risikofaktorer for udvikling af RCC

De vigtigste veletablerede risikofaktorer for at udvikle RCC er fedme, hypertension og cigaretrykning (50, 55). I et populationsbaseret case-control studie af RCC bestående af 690 patienter i USA blev disse risikofaktorer fundet i ca. halvdelen af alle diagnosticerede tilfælde (62). I Danmark har et studie bl.a. vist at der er en association mellem overvægt i barndommen og senere udvikling af RCC (63).

Der er mange andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for at udvikle RCC, herunder:(54)

- Eksposering for cadmium, nogle herbicider og nogle organiske opløsningsmidler
- Familiehistorie af nyrekræft (uden en kendt arvelig tilstand)
- Eksposering for visse lægemidler, herunder phenacetin og diuretika
- Tilstedeværelse af fremskreden nyresygdom
- Mandligt køn
- Race (afroamerikanere og amerikanske indianere/indfødte i Alaska)
- Genetiske og arvelige risikofaktorer såsom: von Hippel-Lindau sygdom; Arvelig papillær RCC; CPRCC; Birt-Hogg-Dube syndrom; Familiær nyrekræft; Cowden syndrom; Tuberøs sklerose; Arveligt nyre onkocytom

5.1.6 Risikofaktorer for recidiv efter nefrektomi hos RCC patienter.

Flere undersøgelser er blevet udført for bedre at forstå risikoen for tilbagefald efter nefrektomi hos patienter med post-nefrektomi RCC. En række risikofaktorer for postkirurgisk recidiv er blevet identificeret. (53, 64-67) Det drejer sig bl.a. om:

- Kvinde vs. mandligt køn(64)
- Historie om delvis nefrektomi vs. ingen historie med delvis nefrektomi(64)
- Historie af laparoskopisk radikal nefrektomi vs. ingen historie med laparoskopisk radikal nefrektomi(66, 68)
- Diagnose af diabetes mellitus vs. ingen diagnose(64)
- Diagnose af hypertension vs. ingen diagnose(64)
- Højt patologisk T-trin vs. lavt T-trin(64)
- Opstaging til pT3a sygdom(67)
- ASA-score (fysisk status og evne til at tolerere kirurgi)(64)
- Clear celle histologi(64)
- BMI ≤20 versus BMI >20(65)
- Lymfeknudepositivitet(69)
- Lavt præoperativt hæmoglobin vs. højt præoperativt hæmoglobin(65)

5.1.7 Prognostiske faktorer post nefrektomi RCC

Mens prognostiske faktorer for metastastisk RCC er relativt veldefinerede ved de to prognostiske modeller MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center; udviklet hos patienter behandlet med IFN (70)) og IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; udviklet med data fra patienter behandlet med VEGF-targeterede TKI'ere (71)), hvor patienter stratificeres i hhv. lav, intermediær og dårlig prognosegruppe (55), så er der

større usikkerhed og faglig diskussion når det kommer til at risikostratificere RCC patienters sandsynlighed for recidiv efter nefrektomi. Blandt dem der har gennemgået en nefrektomi for RCC, er væsentlige prognostiske faktorer:

- Tumorstørrelse (≥ 10 cm)(72)
- Et højt patologisk tumorstadium (vs. tumorstadium pT1a)(72)
- Nuklear uddifferentieringsgrad på enten 3 eller 4 (vs. 1 eller 2)(72)
- Histologisk tumornekrose(72)
- Højt vs. lavt UCLA Integrated Staging System (73, 74)

Udviklingen af nye biomarkører er nødvendig for at forbedre og forene eksisterende prognostiske modeller og igen forbedre overensstemmelsen mellem undersøgelser, der vurderer nye adjuverende behandlinger i RCC. (73)

5.1.8 Prognose med nuværende behandlingsmuligheder

Overlevelsen af danske RCC-patienter samlet for alle stadier er betydeligt forbedret de seneste 15 år med en observeret 1 års overlevelse på 89% og en observeret 5 års overlevelse på 63% (samlet for begge køn fra DaRenCas årsrapport 2020). Den relative 5-års overlevelse var i Danmark i 2020 73%/74% for mænd/kvinder (11) mod 39%/44% for mænd/kvinder i perioden 1994-2003 (68). Dette skyldes dels indførelsen af nye behandlinger til metastatiske patienter, forbedret kirurgi og kortere tid mellem diagnose og behandling ved kræftpakkerne. Standardbehandling for lokaliseret og lokalavanceret RCC er i Danmark kirurgi (13), og alle nyrecancer patienters endelige behandling skal diskuteres på en multidisciplinær team (MDT) konference (13) (75) (76). Som udgangspunkt skal lokaliseret renalcellecarcinom fjernes kirurgisk når muligt og klinisk relevant. Se afsnit 15.3.1 og [Appendiks M, DaRenCa kliniske retningslinjer for kirurgi ved renalcellecarcinom, opsummeret](#) for yderligere information.

Efter kirurgisk fjernelse af tumurvæv ved radikal/partiel nefrektomi (eller ablation ved mindre tumorer, men disse patienter er ikke inkluderet i KN564-indikationen fra EMA) vurderes patientens risiko for recidiv i Danmark ud fra Leibovich-scoren (som inkluderer tumorstørrelse, patologisk t-stadie, regional lymfeknude status, histologisk gradering og nekrose)(72), samt typen af kirurgisk behandling (partiel/radikal nefrektomi eller ablation), positiv/negativ resektionsrand, spredning til lymfeknuder samt tilstedeværelse af sarkomatoide/rhabdoide træk (13) (Tabel 3)

Tabel 4 Leibovich score, venstre (50), og opfølgning efter kirurgisk behandling i Danmark ud fra patientens risikoprofil, højre (13).

Feature	Opfølgningsprogram									
	Risikoprofil	Behandling	6 mdr	12 mdr	18 mdr	24 mdr	30 mdr	36 mdr	48 mdr	60 mdr
Primary tumor status (pathologic T stage) ^a										
pT1a	Lav Leibovich 0-2 og R0	RN/PN	-	CT	-	-	-	CT		CT
pT1b										
pT2	Mellem Mindst en af følgende: Leibovich 3-5; PN; Ablation*	RN/PN/ablation*	CT	CT	-	CT	-	CT	CT	CT
pT3a										
pT3b										
pT3c										
pT4	Høj Mindst en af følgende: Leibovich >5; Sarkomatoid/rhabdoid; R-pos; N1	RN/PN/ablation*	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT	CT
Regional lymph node status (N stage) ^a										
pNx	Alle ptt.									CT efter 7 og 9 år
pN0										
pN1										
pN2										
Tumor size (cm)										
< 10										
≥ 10										
Nuclear grade										
1										
2										
3										
4										
Histologic tumor necrosis										
No										
Yes										

Ablation= cryo- og mikrobølgebehandling, og RFA
*Ved biopsi inden ablation giver Fuhrman grad 1-2 mellem risiko, grad 3-4 høj risiko
CT = CT scanning thorax/abdomen; MR scanning som alternativ for CT abdomen, eller FDG PET/CT
PN = partial nefrektomi
RN = radikal nefrektomi
R0 = negativ resektionsrand
R-pos = positiv resektionsrand
Leibovich score = summen af 5 histologiske parametre

^aAccording to the 2002 American Joint Committee on Cancer TNM staging system.¹⁹

Ud fra Leibovich score samt de yderligere ovenfor nævnte faktorer risikostratificeres patienter i Danmark i hhv. lav, mellem og høj risikoprofil i forhold til sandsynligheden for at få recidiv og heraf anvises hvor tæt patienten følges med scanninger efter operation. Jo højere risiko des tættere følges patienten. Stratificeringen og opfølgningen ses i Tabel 3. I nogle tilfælde af solitære metastaser kan resektion og tæt opfølgning overvejes. Ellers er klinisk praksis medicinsk onkologisk behandling med immunterapi, TKI, eller observation.

Patienterne der er inkluderet i KN564 er karakteriseret ved en øget risiko for recidiv, men dog ikke sammenlignelige med den danske definition af høj risiko for recidiv, bl.a. fordi Leibovich score ikke indgik i KN564 (1). Der findes endnu ingen publicerede danske studier der præcist beskriver recidivrater og overlevelse af patientpopulationen der indgår i KN564, men et dansk studie som netop er accepteret i en peer-reviewed journal har undersøgt risiko for recidiv hos danske RCC-patienter efter nefrektomi sorteret netop efter risikoklassifikationen anvendt i KN564. Studiet fandt 3- og 5-års recidivrater for alle patienter (n=392) på hhv. 30,4% og 40,1%. For de 3 inkluderede risikogrupper i KN564 var recidivraten på 37,8% for M0 intermediær-høj-, 88,2% for M0 høj-risiko samt 27,5% for M1 NED med 5,0 års median opfølgning. Recidivraten for M1 NED er formentligt en underestimering da en del M1 NED patienter døde før et recidiv blev registreret, og disse patienter blev i studiet per protokollen censureret (14). Artiklen er endnu ikke tilgængelig online (Maj 2024). Andre studier har vist at patienter med øget risiko for recidiv har op imod 40% risiko for at få et recidiv (52, 53). Fra et dansk enkelt-center studie ved vi at 5-års recidivrater for 367 RCC-patienter (inkl. alle histologyper dvs. clear celle og andre) nefrektomeret med kurativt sigte i perioden 2005-2013 var 12,0%, 26,6% og 52,9% for hhv. lav, mellem og høj Leibovich score (9). Recidiv blev her defineret ved både lokalrecidiv i nyren, samt i lymfeknuder og fjerne metastaser. Fra det oprindelige studie der udviklede Leibovich-scoren var 5-års recidivrater ca. (aflæst fra graf) 5%, 26% og 67% for lav, mellem og høj Leibovich score (72). Leibovich studiet inkluderede 1671 radikalt

nefrektomerede clear-celle RCC patienter i perioden 1970-2000, og recidiv blev defineret som fremkomst af fjerne metastaser men ikke lokalrecidiv.

Af alle RCC-patienter, der gennemgår nyrekirurgi, får 20-80% et senere tilbagefald af sygdommen afhængig af deres risikofaktorer (5). I Danmark ved vi fra det også ovenfor nævnte enkelt-center studie, at ca. 22% af alle diagnosticerede RCC-patienter fik recidiv indenfor 5 år efter operation (9) og i de nationale årsrapporter ligger den 3-årige recidivrate for RCC-patienter behandlet kirurgisk med kurativt sigte på ca. 25-32% (10, 11). Det er vigtigt at understrege, at selvom hovedparten af recidiv efter nefrektomi forekommer indenfor de første 3-5 år, er der også >5 år efter nefrektomi en forøget risiko for recidiv. Dette ses eksempelvis i enkeltcenterstudiet fra Danmark hvor ca. 60% af alle recidiv forekom indenfor 3 år og derved ca. 40% af recidiv >3 år fra nefrektomi (9). Ligeledes ses i Marconi et al. med data fra RECUR databasen og med patienter, der passer til inklusionskriterierne i bl.a. KN564 og andre adjuverende immunterapi forsøg, at en vis udfladning af DFS- kurverne ses omkring 90 måneder efter nefrektomi – dog nås et plateau aldrig helt og recidiv forekommer også >10 år fra nefrektomi(6). RCC-patienter har derfor en øget risiko for recidiv i over 10 år efter nefrektomi. Disse opgørelser inkluderer både lav-, intermediær- og høj-risikopatienter. Patienter med lymfeknude-positiv sygdom har en særdeles høj recidivrate på op imod 80% (53). I KN564 var 24-måneders recidivraten i placebo-gruppen 31,9% (95% CI: 27,8%-36,5%)(30) mens den 3-årige recidivrate i placebogruppen er ca. 35% (aflæst fra graf). KN564 populationen er defineret ved en øget risiko for recidiv, og som forventet er recidivraten i placebogruppen i KN564 også højere end dem der er rapporteret for en bredere og mindre selekteret højrisikogruppe i Danmark i DaRenCas årsrapporter. Da ingen danske eller internationale studier findes med rapporterede recidivrate for nuværende klinisk praksis for den inkluderede KN564 population, må placebogruppen i KN564 anses som den bedste og mest retvisende komparator for adjuverende behandling med pembrolizumab, og det er også denne komparator som vil blive anvendt i denne ansøgning. De ovenstående data dokumenterer tilsammen at der er en stor andel af RCC patienter der efter nefrektomi får recidiv, og hvor der i dag ikke er mulighed for at forebygge det.

5.2 Patient populationer der er relevante for adjuverende behandling med pembrolizumab og derved denne ansøgning

5.2.1 Den danske patientgruppe, som forventes at være kandidater til behandlingen

I Danmark vil patienter på mindst 18 år, som er radikalt eller partielt behandlet for lokaliseret eller lokalavanceret RCC være kandidater til adjuverende behandling med pembrolizumab. Desuden kræves følgende efter nefrektomi: stadie T2 med grad 4 dedifferentiering og/eller sarcomatoid uddifferentiering. Alle stadie T3 eller T4 tumorer uafhængigt af uddifferentiering eller N- og M-stadie. Alle patienter med regionale lymfeknudemetastaser uafhængig af T-stadie, og patienter med oligometastatisk sygdom, som kan resekeres radikalt, uafhængig af T-stadie (se også Figur 1 (1)). For detaljerede in-/eksklusionskriterier og studieopbygning, se [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#).

5.2.2 Incidens og prævalens af RCC i Danmark

Årligt nydiagnosticeres ca. 1000 patienter med renalcellecarcinom (RCC) i Danmark, hvilket udgør 2-3% af alle danske nydiagnosticerede kræfttilfælde (11). Omkring 150 patienter er metastatiske på diagnosetidspunktet (13). Der ses en overvægt af mænd i forhold til kvinder (ratio 2:1), og antallet af tilfælde er steget fra 12,8/100.000 indbyggere i 2010-11 til 16/100.000 i 2018-19 (11), en stigning på ca. 23 patienter/år ($16 - 12,8 / (100.000 \text{ indb.} \times 8 \text{ år}) \times 5,8 \text{ mio indb.}$). Denne incidens er på højde med den rapporteret i USA og blandt de højeste i verden (40). Størstedelen af patienterne er mellem 60 og 70 år (median for nydiagnosticerede danske RCC patienter = 68 år), og op imod 50% opdages tilfældigt, ofte på grund af billeddiagnostik i forbindelse med anden udredning(11).

I 2020 var incidensen af ny-diagnosticerede RCC-patienter i Danmark 979 mod 1018 året før (11), hvoraf der årligt er set ca. 800-875 kirurgiske behandlinger (gennemsnit i DaRenCas årsrapporter over de sidste 5 år = 836). Af de kirurgiske

behandlinger foretoges hhv. 379 og 411 nefrektomier i 2020 og 2019 (11). Følgende forsøges at estimere hvor mange danske patienter der vil kunne tilbydes adjuverende pembrolizumab ud fra risikogrupperne anvendt i KN564: Forekomsten af pT2-tumorer med Furhman grad 4 og/eller sarcomatoid differentiering vurderes at være meget lav og kan sættes til ca. 10-20 patienter (ekspertudsagn). Alle nefrektomerede pT3 og pT4 patienter vil være kandidater, og her fandtes fra DaRenCa årsrapporten 213 pT3 patienter samt 5 pT4 patienter i 2020 i DK (11). Andelen af patienter med oligometastatisk sygdom, som kan opereres radikalt vurderes at andrage få patienter, ca. 10-20 årligt (ekspertudsagn) - disse patienter vil dog i udtalt grad være inkluderet i de ovenstående grupper og øger ikke det totale antal. Dvs. totalt vil ca. 230 RCC-patienter om året være kandidater til denne behandling, dog vurderes 15% af patientgruppen (35 patienter) ikke at kunne modtage systemisk medicinsk behandling, primært grundet komorbiditeter, alder, performance status, patientønske, eller kontraindikerende årsager (230-15%=196) (77). Til sidst kræves det for at patienter kan tilbydes adjuverende pembrolizumab at deres RCC er clear celle histologi. I DaRenCas årsrapport fra 2020 havde 69,4% af nydiagnosticerede RCC patienter clear celle histologi, og hvis det antages at disse fordeler sig jævnt ud på pTNM stadier (ekspertudsagn) vil ca. 70% af ovenstående 196 patienter kunne tilbydes adjuverende behandling med pembrolizumab, svarende til 137 patienter.

Fra indførslen af adjuverende immunterapi til melanompatienter ved vi fra DAMED-årsrapporten at ca. 54% af de patienter der er egnede til behandling ender med at modtage behandling pga. enten patientønske, lægens anbefaling mm. (78), og vi vurderer at dette også vil gøre sig gældende for adjuverende pembrolizumab til RCC patienter med øget risiko for recidiv efter nefrektomi.

MSD vurderer derfor, at ca. 74 ccRCC patienter (54% af 137 patienter) om året vil blive behandlet med adjuverende pembrolizumab, hvis denne behandling indføres².

Tabel 5 Incidens og prævalens af nydiagnosticerede RCC tilfælde (alle patienter og risikogrupper) i de sidste 5 år i Danmark

År	[2016]	[2017]	[2018]	[2019]	[2020]
Incidens i Danmark(11)	931	928	972	1018	979
Prævalens i Danmark (79)	6657	7100	7581	8025	N/A

Data for prævalensen stammer fra Nordcan databasen (79).

Tabel 6. Estimeret antal RCC patienter med øget risiko for recidiv der vil kunne tilbydes adjuverende pembrolizumab

År	[2024]	[2025]	[2026]	[2027]	[2028]
Antal patienter i Danmark, der forventes at bruge lægemidlet i de kommende år**	30 *	74	74	74	74

Data vedrørende incidensen i Danmark stammer fra DaRenCas årsrapport fra 2018-2020 (11).

Det estimerede antal patienter der vil kunne tilbydes adjuverende pembrolizumab er fremkommet ved at bruge den stigende tendens i incidensen af totalt antal nydiagnosticerede patienter, samt antallet af nefrektomerede patienter i de relevante TNM-stadier (ud fra KN564 inklusionskriterierne) fra DaRenCa årsrapporten 2018-2020 (11), kombineret med et lægeligt skøn over hvor stor en andel af patienterne der vil være i stand til at modtage behandling.

*Antallet af patienter estimeret til at kunne tilbydes adjuverende pembrolizumab i 2024 er sat til 30 hvilket svarer til 6 måneders brug og en estimeret medicinrådsafgørelse til sommer 2024 med et årligt forventet antal på 74.

**Den stigning der er set i antallet af RCC tilfælde i Danmark har så lille en effekt på det årlige antal patienter at det vurderes en justering ikke er nødvendig pr. år.

² NB data fra det føromtalt endnu ikke publicerede studie af RCC-patienter antyder, at det totale antal danske patienter sandsynligvis er mindre end det estimerede antal ovenfor.

Biologisk rationale for behandlingseffekt af pembrolizumab som adjuverende behandling til RCC patienter efter nefrektomi

Da en signifikant del af RCC patienter oplever recidiv efter endt nefrektomi som allerede beskrevet i denne ansøgning, har der tidligere været lavet kliniske afprøvninger af medicinske adjuverende behandlinger til denne patientpopulation (25). Tilbage i 1990'erne blev cytokiner i form af IL-2 og interferoner forsøgt, og senere har monoterapi med tyrosinkinasehæmmere der bl.a. modvirker angiogenese været afprøvet. Kun et enkelt forsøg (S-TRAC) har vist en positiv DFS med adjuverende sunitinib versus placebo, men adjuverende sunitinib fejlede i forsøget ASSURE (45, 46), og overordnet har en efterhånden lang række forsøg indenfor adjuverende RCC ikke vist nogen effekt, samtidig med at især TKI-behandlingerne har vist sig at være behæftet med signifikante bivirkninger der ledte til en forværring af livskvalitet hos RCC patienter i de adjuverende forsøg (25).

Pembrolizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der binder til overfladeproteinet programmed cell death-1 (PD-1) på immunsystemets T-celler og forhindrer binding til overfladeproteinerne programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) og 2 (PD-L2). Immunhæmning ved PD-1 binding til PD-L1/2 kaldes et immuncheckpoint, og sådanne checkpoints sørger for at vores immunsystem ikke overreagerer eller angriber vores raske væv. PD-L1/2 opreguleres naturligt ved tilstedeværelsen af interferon-gamma, der produceres ved et normalt immunrespons. Dette bevirker at immunsystemets lukkes ned igen efter nedkæmpelse af f.eks. en infektion, og er desuden også central i at beskytte fostre mod immunsystemet vha. høj PD-L1/2 ekspresion i placenta. PD-L1/2 opreguleres også på tumorceller, enten ved en immunreaktion (hvor der produceres interferon-gamma) mod kræftcellerne eller pga. dysregulering af PD-L1/2 ekspresion i tumoren, og PD-L1/2 "beskytter" dermed tumorcellerne fra immuneliminering. Binding mellem PD-1 og PD-L1 eller PD-L2 hæmmer således T-cellernes respons mod infektioner og også kræftceller. Pembrolizumab forhindrer den hæmmende PD-1-binding til PD-L1 og PD-L2, og kan derved genoprette T cellernes evne til at udrydde kræftcellerne. PD-L1 og PD-L2 kan være udtrykt på både tumorceller og andre celler (f.eks. immunceller) i tumorens mikromiljø.

Adjuverende immunterapi med pembrolizumab stimulerer via den ovenfor beskrevne mekanisme immunsystemet til at reagere mod, og eliminere mikrometastaser eller resttumorer hos RCC patienter efter nefrektomi, der menes at være en afgørende faktor der kan lede til recidiv (80). Et effektivt immunrespons mod resterende nyretumorceller vil eliminere alle resterende tumorceller, hvorimod behandling med TKI'er er mest effektiv mod hurtigt voksende større tumorer, hvor øget blod/næringstilførsel er af stor betydning. Mikrometastaser vil ikke have stort behov for vaskularisering, og denne forskel i virkningsmekanisme er derfor afgørende for effekten af adjuverende pembrolizumab modsat de tidligere TKI studier (1, 25).

5.3 Nuværende behandlingsmuligheder og valg af komparator(er)

5.3.1 Nuværende standardbehandling i Danmark af lokaliseret RCC

Vi vil i det følgende have fokus på den patientgruppe som diagnosticeres med øget risiko for recidiv efter kirurgisk fjernelse af tumor jvf. inklusionskriterierne i KN564, da det er denne patientgruppe, som vil være kandidat til adjuverende behandling med pembrolizumab.

I Danmark behandles lokaliseret/lokalavanceret RCC kirurgisk på otte urologiske afdelinger fordelt på landets 5 regioner; Rigshospitalet, Herlev Universitetshospital, Region Sjællands Sygehusvæsen, Odense Universitetshospital, Vejle Sygehus, Aalborg Universitetshospital, Hospitalsenheden Vest og Aarhus Universitetshospital. Alle afdelinger er tilknyttet multidisciplinære teams, som samarbejder om udredning og behandling, nogle på tværs af hospitalerne (11). Systemisk onkologisk behandling gives til ikke-resektable metastatiske RCC patienter på hhv. Herlev, Odense og Århus Universitetshospitals onkologiske afdelinger. Den Danske Multidisciplinære Cancer Gruppe (DMCG) der har beskrevet de kliniske retningslinjer for kirurgisk intervention hos RCC patienter (13) er Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa) som ligger under DUCG (Dansk Urologisk Cancer Gruppe). For patienterne der er omhandlet denne ansøgning gælder at de

har et clear celle renalcelle carcinom (ccRCC) der kræver kirurgisk intervention ved hhv. partiel eller radikal nefrektomi, samt evt. radikal metastasektomi ved tilstedeværelse af oligometastaser (13).

Nærmere bestemt beskriver DaRenCa gruppen at lokaliseret/lokalavanceret RCC svarende til patienterne der er inkluderet i KN564, behandles ved kirurgisk fjernelse af tumorvæv ved en nefrektomi efter billeddiagnostisk udredning (76). Partiel nefrektomi foretages når det er teknisk muligt, ellers foretages radikal nefrektomi, i begge tilfælde foretrækkes laparoskopisk nefrektomi når det er muligt. Ligeledes tilstræbes det at fjerne tumortromber i vena reanalis og vener centralt herfor når teknisk muligt. Lymfadenektomi anbefales kun ved mistanke om regionale lymfeknudemetastaser (radiologisk påvist eller peroperativt fund), og adrenalektomi foretages ved mistanke om metastase eller direkte indvækst. Solitære fjern-/oligometastaser fjernes, og der tilstræbes radikalitet, når det er teknisk muligt. Alle patienter der får foretaget partiel eller radikal nefrektomi, og som opfylder kravene til øget risiko for recidiv svarende til KN564-inklusionskriterierne (Figur 1), vil være kandidater til adjuverende pembrolizumab og er dækket af nærværende ansøgning.

Patienter med små tumorer (≤ 3 cm) eller som er for gamle eller dårlige til kirurgi kan tilbydes aktiv overvågning, og patienter med tumorer i tidligere stadier (cT1A) kan tilbydes ablationsbehandling, når partiel nefrektomi ikke er hensigtsmæssig. Disse patienter indgår ikke i ansøgningen da de hverken stemmer overens med definition af øget risiko for recidiv (Figur 1) eller har fået foretaget nefrektomi.

I Appendiks M, DaRenCa kliniske retningslinjer for kirurgi ved renalcellecarcinom, opsummeret, ses en skematisk oversigt over den anbefalede behandling af lokaliseret/lokalavanceret RCC i DK. Det er kun patienter der har gennemgået partiel eller radikal nefrektomi med øget risiko for recidiv (se Figur 1), der indgik i KEYNOTE-564 studiet (5).

5.3.1.1 Efterfølgende behandling ved recidiv efter nefrektomi (og evt. adjuverende pembrolizumab behandling)

Nuværende standardbehandling for RCC patienter med recidiv efter nefrektomi afhænger af typen af recidiv. Ved lokalrecidiv, eller solitære/resektable oligometastaser, genbehandles patienten efter gennemgang på MDT konference med kirurgi eller observation. Ved ikke resektable eller multiple metastaser vil patienten blive vurderet på MDT konference til at opstarte systemisk onkologisk behandling, typisk VEGF-TKI monoterapi for patienter i god prognosegruppe samt kombinationsimmunoterapi med anti-PD-1/anti-CTLA-4 for patienter i intermedier og dårlig prognosegruppe, der vurderes til at kunne tåle denne behandling (alternativt VEGF-TKI monoterapi)(13, 81).

Hvis adjuverende pembrolizumab indføres i Danmark, vil patienter med fjernmetastatisk recidiv ikke være immunoterapi-naive, som det er tilfældet for metastatiske RCC patienter i nuværende dansk praksis. Der findes ikke mange data for genbehandling med immunoterapi efter immunoterapi. Et fase 1b/2 enkeltarmsstudie, KEYNOTE-146, studerede 2L+ mRCC kombinationsimmunoterapi med pembrolizumab og VEGF-TKI Lenvatinib hos patienter, der havde modtaget hhv. IO/IO eller IO/TKI behandling for 1L mRCC. Den objektive responsrate (ORR) for denne kohorte af patienter var 62,5% (n=104)(82), hvilket er lidt lavere end 77,3% (KN146) samt 71% med samme kombination i fase 3 studiet for pembrolizumab og lenvatinib (1L mRCC)(44). Det viser dog også, at kombinationsimmunoterapi behandling er aktiv, selv efter tidligere immunbehandling. En mulig forklaring kan findes i, at flere prækliniske studier viser, at VEGF-TKI behandling har en immunmodulerende effekt, der øger tilstrømning af bl.a. effektor CD8 T celler, og det er derfor muligt, at tilføjelse af VEGF-TKI til monoterapi med en anti-PD-1 hæmmer øger effekten af anti-PD-1 immunoterapien(83-85). Det skal understreges, at tidligere immunbaseret kombinationsbehandling i KN146 blev givet i metastatisk og ikke adjuverende setting, som vil være tilfældet ved evt. introduktion af adjuverende pembrolizumab. Et retrospektivt studie viste, at patienter, der har afbrudt immunoterapi pga. immunrelaterede bivirkninger, godt kan startes op på immunoterapi

igen efterfølgende (ud af 499 RCC patienter behandlet med immunterapi i første linje, havde 71% en immunrelateret bivirkning ved første behandling, men kun 45% hos patienter hvor immunterapi også indgik i 2L behandlingen. Disse data har en bias i og med, at patienter med mest alvorlige irAEer efter 1L immunterapi formentlig var underrepræsenteret i immunbehandlede 2L patienter)(83), men viser dog at det er forsvarligt at genbehandle med immunterapi. Sidst kan det nævnes, at flere studier fra melanom og lungekræft har vist god effekt af immunterapi genbehandling både med samme lægemiddel, nyt lægemiddel indenfor samme klasse (PD-(L)-1 efterfulgt af PD-(L)1 og CTLA-4 efterfulgt af CTLA-4)(86).

Kort kan det altså opsummeres, at der ikke findes endegyldige data for, hvordan patienter, der får recidiv efter adjuverende pembrolizumab, skal behandles. Men det er også vist, at immunterapi genbehandling er både mulig og aktiv, og internationale eksperter har overordnet sat 3 scenarier op for genbehandling:

- 1) Patienter med recidiv under adjuverende pembrolizumab: Anbefales VEGF-TKI monoterapi
- 2) Patienter med recidiv efter adjuverende pembrolizumab:
 - a. Recidiv 0-6 mdr. efter ophørt pembrolizumab: VEGF-TKI (eller IO/IO ved kontraindikation for VEGF-TKI)
 - b. >6 mdr. efter ophørt pembrolizumab: IO/TKI TKI (eller IO/IO ved kontraindikation for VEGF-TKI)
- 3) Recidiv i patienter der afbrød adjuverende pembrolizumab pga. en bivirkning:
 - a. Afbrudt pga. grad 1-2 irAE: IO/TKI eller VEGF-TKI
 - b. Grad 3-4 irAE: VEGF-TKI monoterapi

For argumentation henvises til figur 1 i Berget et al. (83), men kort fortalt menes anti-PD-1 terapier som pembrolizumab ikke længere at være aktive ca. 6-12 måneder efter sidste dosis (trods en halveringstid på 12-26 dage blokerer disse antistoffer op til 40% af PD-1 receptorer i væv i over 6 måneder efter behandlingsophør). Og derfor anbefales immunkombinationsbehandling, dog anbefales IO/TKI over IO/IO, da patienten jo har fået et recidiv ved immunbaseret behandling og det tillægges derfor værdi at behandle metastaserne med 2 forskellige mekanismer frem for dobbelt immunterapi (IO/IO). Ved recidiv under adjuverende pembrolizumab behandling vurderes PD-1 monoterapi ikke at være effektivt og derfor anbefales VEGF-TKI. Dog vil kombinationsimmunterapi kunne overvejes da der potentielt her genereres flere nye cytotoksiske T celle kloner end ved PD-1 monoterapi. Generelt anbefales IO/IO til patienter med recidiv med kontraindikation for VEGF-TKI, eller patientspecifikke forhold. Det kan også nævnes, at for adjuverende immunterapi hos stadie III melanompatienter, har man i Danmark besluttet at genbehandle med dobbelt immunterapi (eller CTLA-4 monoterapi), hvis et recidiv forekommer >6 måneder efterophør af anti-PD-1 adjuverende behandling (www.melanoma.sundata.dk).

5.4 Valg af komparator(er)

Komparatoren i KN564 studiet er placebo, og man har valgt at dobbeltblænde studiet for at minimere risikoen for bias fra hhv. behandlere og patienter. Da der ikke findes en global accepteret adjuverende behandling til RCC-patienter efter nefrektomi, og der ikke findes en godkendt adjuverende behandling til nyrekræft i Danmark, mener MSD Danmark at placebo må konkluderes at være en klinisk relevant og hensigtsmæssig komparator. Dette er også i overensstemmelse med de danske kliniske retningslinjer hvor behandlingen efter nefrektomi er opfølgning (13).

5.4.1 Beskrivelse af komparatoren

Da komparatoren i studiet er placebo, er dette afsnit ikke relevant. Dansk klinisk praksis efter nefrektomi er opfølgning, se [Tabel 3](#), hvorfor placebo afspejler dansk klinisk praksis.

5.5 Interventionen

Pembrolizumab har været anvendt i behandlingen af cancer som monoterapi siden 2015 og indenfor RCC bl.a. kombineret med axitinib siden 2019 (87).

- Dosering af adjuverende behandling: Pembrolizumab monoterapi 200 mg fast dosis IV på dag 1 i hver 21-dages cyklus (op til 17 cykler/1 år). Alternativt 400 mg fast dosis IV på dag 1 af 42-dages cyklus (op til 9 cykler i alt/1 år). Det skal nævnes at i de danske kliniske retningslinjer for metastatisk RCC fra DaRenCa foreslås offlabel vægtbaseret 2 mg/kg brug af pembrolizumab (Q3W) eller 4 mg/kg ved 6-ugers dosering (Q6W), og det anslås endvidere at den kliniske forskel på Q3W og Q6W samt fast og vægtbaseret dosis må anses for minimal (76).
- Administrationsmåde: Intravenøst.
- Behandlingsvarighed: Varighed er sat til et år maksimalt eller ophør ved: recidiv, bivirkninger, patientønske, behandlervurdering. Behandlingen kan genoptages efter pausering grundet bivirkninger hvis disse igen er i bero (se EPAR for detaljer)(30).
- Der er ikke behov for at administrere lægemidlet med andre lægemidler, dog er steroidbehandling op til opstart af pembrolizumab behandling ikke tilladt da de kan have en negativ effekt på den farmakodynamiske virkning. Steroidbehandling mod opståede bivirkninger efter opstart af pembrolizumab er tilladt.

5.5.1 Indplacering ift. nuværende behandling

På baggrund af den kliniske merværdi, som adjuverende behandling med pembrolizumab vil indebære, forventes denne behandling indplaceret som standardbehandling for alle nefrektomerede RCC-patienter i øget risiko for recidiv, samt radikalt resecerede oligometastatiske patienter med nefrektomi <1 år fra metastasektomi, der er kandidater til adjuverende behandling.

6. Litteratursøgning og identifikation af effektivitets- og sikkerhedsundersøgelser

6.1 Identifikation og udvælgelse af relevante undersøgelser

Siden den oprindelige ansøgning er yderligere to adjuverende RCC-studier blevet publiceret: Checkmate-914 og IMmotion-010. Disse to studier fandt ikke en effekt af adjuverende immunterapi, men der var væsentlige forskelle sammenlignet med KEYNOTE-564 studiet. Checkmate-914 undersøgte effekten af kombinationsbehandling med nivolumab-ipilimumab behandling i 6 måneder efter nefrektomi. Til sammenligning blev patienter i KN564-studiet behandlet i samlet et år efter nefrektomi. Desuden blev den manglende effekt i Checkmate-914 til dels tilskrevet den større mængde bivirkninger og derved antal patienter, der stoppede behandlingen før tid og/eller modtog høj dosis steroidbehandling, der potentielt kan modvirke behandlingens effekt på immunsystemet. IMmotion-010 anvendte atezolizumab, og her fik patienterne som i KN564 et års behandling, men dels var der lidt forskel i inklusionskriterierne i alle 3 studier, og dels er atezolizumab en PD-L1 hæmmer (modsat pembrolizumab der hæmmer PD-1). PD-L1 hæmmere har en historik med negative kliniske forsøg indenfor både adjuverende og metastatisk nyrekræft, så denne forskel er potentielt også væsentlig. De to studier er medtaget på den opdaterede referenceliste.

Desuden er anvendt endnu upublicerede, men nyligt accepterede data der endnu ikke er tilgængelige online fra et epidemiologi-studie vedrørende recidivrater hos danske RCC patienter efter nefrektomi (14). Manuskriptet er vedlagt som bilag.

Da der i KN564 studiet er foretaget en direkte sammenligning mellem den nye behandling og den relevante komparator, er der ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for effekt og sikkerhed for både intervention og komparator.

Det relevante studie der ligger til grund for denne ansøgning blev publiceret i New England Journal of Medicine og er: Chouerie TK, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391(1). NCT-nummer: NCT03142334. Studiestart den 9. Juni 2017 og primær studie slutdato 14. december 2020. Estimeret endelig slutdato 28. december 2025. For fuld liste af studiekarakteristika, se [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#).

Data brugt til denne ansøgning er data on file fra ovenstående publikation (1). Desuden den fra EMA udarbejdede EPAR samt den opdaterede analyse med 6 måneders ekstra opfølgning (European updated report; EUR) og den fra KN564 udarbejdede clinical study report (CSR) (88) (30, 32). Og nu i den opdaterede ansøgning om revurdering, data med signifikant forbedret overlevelse fra IA3 (2)

For detaljerede oplysninger om inkluderede undersøgelser henvises til [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#).

7. Effekt og sikkerhed

7.1 Effekt og sikkerhed af [intervention] sammenlignet med [komparator] for [patientpopulation]

KN564 er et dobbeltblændet randomiseret placebokontrolleret fase III studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af adjuverende pembrolizumab til RCC patienter i øget risiko for recidiv efter nefrektomi. Patienter blev randomiseret 1:1 til hhv. pembrolizumab- og placebogruppen. Studiet er et multicenter internationalt studie der inkluderer 212 centre fra 21 lande. KN564 inkluderer RCC patienter med clear celle histologi der har fået foretaget nefrektomi, og som er i øget risiko for recidiv. Risikostratificeringen består af 3 overordnede grupper: intermediær-høj risiko (pT2 Furhman grad 4 og/eller sarkomatoid differentiering samt alle pT3), høj risiko (alle pT4 samt alle lymfeknudepositive RCC uanset pT-stadie) og M1 no evidence of disease (NED; oligometastatisk syn-/metakron RCC med radikal metastasektomi samtidigt med nefrektomi eller ≤ 1 år efter nefrektomi). Langt størstedelen af studiepopulationen er i intermediær-høj risikogruppen (855/994), mens hhv. 76 og 58 patienter var inkluderet i høj risiko samt M1 NED risikogrupperne. 5 patienter med pT2 grad ≤ 3 indgik også i studiet. Både EMA og FDA har godkendt adjuverende pembrolizumab til den ovenstående population. Studiet var stratificeret ud fra M1 NED (ja vs nej), samt for M0 patienter: ECOG performance status (0 vs 1) samt region (USA: ja vs. nej). PD-L1 status (CPS >1) indgik som eksplorativt endepunkt men effekten var ikke signifikant forskellig mellem patienter med PD-L1 CPS over og under 1. Patienter blev scannet hver 12. uge fra randomisering for evt. recidiv, og behandling fortsatte op til 17 cykler (1 år) eller indtil sygdoms recidiv eller opfyldelse af kriterier til at afbryde behandling. For flere detaljer se Figur 1 samt [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#). Blændet uafhængigt review (BICR) af DFS blev foretaget for at understøtte investigatorens evaluering af DFS som er det primære endepunkt.

Nedenfor vises derfor data for ITT populationen, som også er grundlaget for det primære endepunkt, investatorens evaluering af DFS, samt det vigtigste sekundære endepunkt, overordnet overlevelse (OS). Hvor klinisk relevant, og hvor data haves, vises data for de enkelte risikogrupper.

I ansøgningen præsenteres følgende data:

- Baselinekarakteristika for ITT populationen
- Primært endepunkt:
 - DFS for ITT populationen (Investigator evalueret).
- Vigtigste sekundære endepunkt:
 - OS for ITT populationen (vigtigste sekundære endepunkt). Foreløbig datamodenhed er nu 71% ved IA3% af estimerede antal dødsfald til endelig analyse/final analysis

- Andre sekundære endepunkter:
 - DFS blændet centralt review (BICR). Desuden DFS for individuelle risikogrupper
 - Lokalt / fjernt recidiv (DRSS1 og 2) for ITT (sekundært endepunkt)
 - PFS2
 - Bivirkninger for as-treated populationen (som minimum har modtaget 1 dosis studiemedicin). Sekundært endepunkt
 - Livskvalitet for ITT populationen. Sekundært endepunkt.

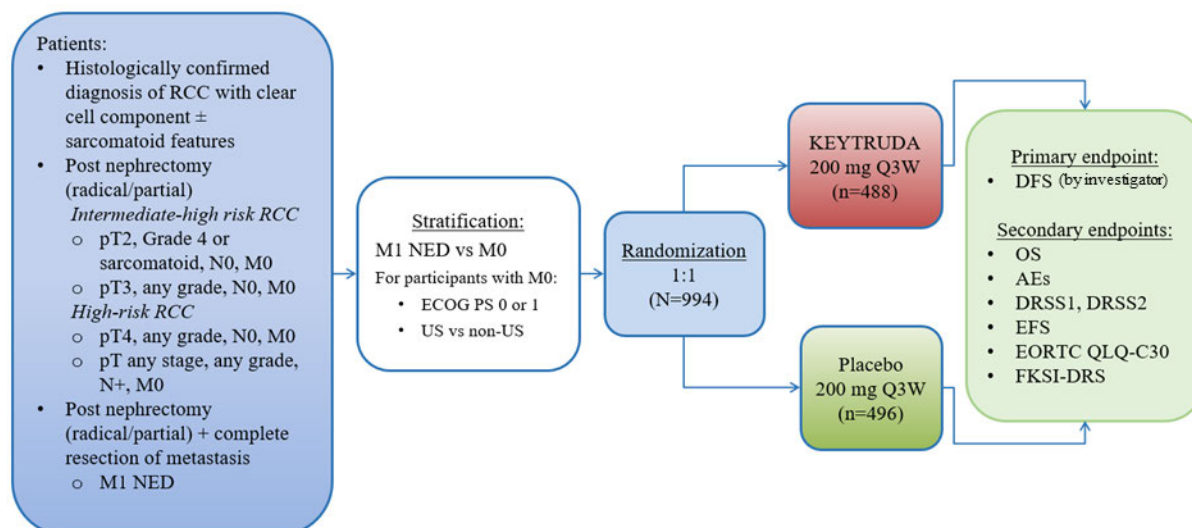
Effekt og sikkerhed af pembrolizumab sammenlignet med placebo som adjuverende behandling til RCC-patienter efter nefrektomi gennemgås nedenfor. De komparative analyser er en direkte statistisk komparativ analyse af pembrolizumab sammenlignet med placebo, svarende til dansk klinisk praksis, som er baseret på interim analyse 1 (IA1)(1), 6 måneders yderligere opfølgning efterspurgt af EMA (32) samt IA3 (2).

- Den interne og eksterne validitet af studiet vurderes høj. Den interne validitet styrkes af studiets design som er baseret på beregninger af studiestørrelse, er dobbeltblindet og randomiseret. Desuden er studieprotokollen nøje fastlagt, så de inkluderede patienter alle modtager samme behandling i deres respektive behandlingsarme. Den eksterne validitet er styrket af studiets design med fastsatte inklusions- og eksklusionskriterier, forskellig etnicitet (stratificeret for USA vs. andre regioner) og en intervention som er mulig for den brede patientgruppe med ccRCC.

7.1.1 Relevant studie (KN564)

7.1.1.1 Studietype og -design

- Fase III dobbelt-blindet studie, hvor patienter blev randomiseret 1:1 til henholdsvis (Figur 3):
 - Interventionsarm (n=488): *Adjuverende*: pembrolizumab: 200 mg i.v. dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 17 cykler
 - Kontrolarm (n=496): *Adjuverende*: placebo i.v. dag 1 af hver 3 ugers cyklus i op til 17 cykler



Figur 3 KEYNOTE-564 studiedesign. NB. Figuren viser antal patienter der modtog mindst én dosis studiemedicin, total ITT N=498 og 496 i hhv, pembrolizumab- og placebo-grupperne

Komparatoren, placebo, svarer til dansk klinisk praksis, der består af opfølgninger med CT-scanninger i en hyppighed der modsvarer patientens risikostratificering.

7.1.1.2 Stratificering

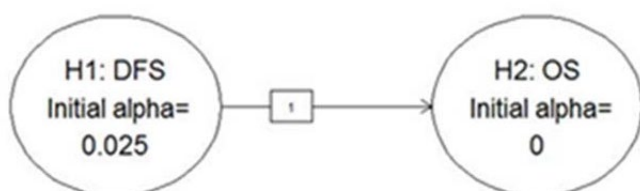
- M0 vs. M1 NED
- For M0 gælder yderligere:
 - ECOG Performance status 0 vs. 1
 - Patienter fra USA vs. patienter ikke fra USA (5, 11)

7.1.1.3 Statistisk analyseplan

I den statistiske analyseplan for KN564 var hypotese 1 (H1): Der er i højere grad forbedret DFS ved adjuverende behandling med pembrolizumab end ved placebo, og H2 ligeledes at der i højere grad er forbedret OS ved adjuverende behandling med pembrolizumab end ved placebo(1). Det primære endepunkt (DFS) har allokeret 2.5% alpha (1-sidet test), og hvis H0 forkastes, kan alpha recirkuleres til OS-analysen, som er det vigtigste sekundære endepunkt. Dette betyder også, at hvis det primære endepunkt, DFS, er signifikant bedre for pembrolizumab-armen versus placebo-armen, vil det understøtte studiets overordnede hypotese og studiet vil konkluderes som et positivt studie. Studiet har 95% power til at vise en effekt på DFS på HR=0.7 med en 1-sidet alpha på 2,5%.

Andre sekundære endepunkter var antal patienter med hhv. alle bivirkninger, alvorlige bivirkninger og bivirkninger der ledte til afbrydelse af behandling. Desuden hhv. antal patienter med lokal og fjern recidiv (kaldet disease recurrence-specific survival 1 (DRSS1) og -2), event free survival (EFS) ved BICR, DFS og OS stratificeret på PD-L1 status (CPS \leq / $>$ 1), samt QoL (gennemsnitlig ændring fra baseline ved EORTC-QLQ-C30 global sundhedsstatus og fysisk funktion samt FKSI-DRS score).

For IA1 blev der udført analyser af effekt på 'intention-to-treat' (ITT) populationen, og der blev udført analyser af sikkerhed på 'All Participants as Treated' (APaT) populationen, som omfattede alle randomiserede deltagere, der modtog mindst 1 dosis af studieintervention (1). DFS og OS blev evalueret ved at sammenligne pembrolizumab med placebo ved hjælp af en stratificeret log-rangeringstest. Estimering af hazard ratioen (HR) blev udført ved hjælp af en stratificeret Cox regressionsmodel. Event-rater over tid blev estimeret inden for hver behandlingsgruppe ved hjælp af Kaplan-Meier (KM)-metoden. Maurer- og Bretz-multiplicitetsstrategien for gruppe-sekventielt design blev anvendt til det primære slutpunkt DFS og det vigtigste sekundære endepunkt OS med henblik på at have en stærk kontrol for type I-fejl (28, 88).



Figur 4 Statistisk analyseplan for KN564

DFS blev testet ved efter IA1 og var præspecificeret ved ca. 265 tilfælde af recidiv svarende til 80% af det estimerede antal recidiv ved den endelige analyse (final analysis). Desuden vises DFS fra 6 måneders yderligere opfølgning efter IA1

efterspurgt af EMA i forbindelse med processen om godkendelse herfra(28). OS-data var i den tidligere ansøgning umodne med 51 events ved IA1(1) samt 66 ved de ekstra 6 måneders opfølgning svarende til hhv. 26% og 33% af de 200 events er præspecificeret ved den endelige OS analyse. I denne ansøgning om revurdering af adjuverende pembrolizumab præsenteres OS-data fra IA3 med 71% modenhed (141/200 OS events) ifht. planlagt final OS analyse.

7.1.1.4 In- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier var voksne patienter med histologisk verificeret RCC med clear celle komponent, med eller uden sarcomatoid differentiering, som har fået foretaget nefrektomi (med radikal metastasektomi for oligometastatiske patienter) med øget risiko for recidiv (se risikogruppe definitioner ovenfor eller Figur 1 samt [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#)). Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk medicinsk behandling for RCC, skulle være vurderet tumorfri af investigator, og være i ECOG performance status 0-1 og have normal organfunktion.

Eksklusionskriterier var større operation udover nefrektomi/metastasektomi ≤ 12 uger før randomisering, tidligere systemisk- eller strålebehandling mod RCC, præeksisterende hjerne- eller knoglemetastaser, residual thrombus efter nefrektomi i enten vena renalis eller vena cava samt aktiv autoimmunsygdom (for fuld liste af in- og eksklusionskriterier, se [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#)).

7.1.2 Sammenlignende analyser af effektivitet og sikkerhed

7.1.2.1 Baseline karakteristika for inkluderede patienter i KN564.

I alt blev 1.406 deltagere screenet, den første i juni 2017 (88). Af disse blev 994 randomiseret fra juni 2017 til september 2019. Deltagerne blev tilfældigt allokeret til pembrolizumab eller placebogruppen. Af de 994 randomiserede deltagere (ITT-population) blev 984 behandlet (APaT-population; 488 i pembrolizumab-gruppen og 496 i placebogruppen). Yderligere oplysninger om deltagerdisposition findes i [Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser](#) & [Appendiks C Baselinekarakteristika hos patienter i undersøgelser, der anvendes til sammenlignende analyse af effekt og sikkerhed](#).

Baseret på IA1 (Data cutoff: 14. december 2020) var baseline-patientkarakteristikaene velbalancerede mellem pembrolizumab- og placeboarmene (30, 88). Størstedelen af de indskrevne patienter var mænd (71,0%), hvide (75,4%), havde en ECOG PS på 0 (85,2%) og en median alder på 60 år. Kønsfordelingen stemmer overens med den danske patientpopulation af RCC patienter opgjort i DaRenCas seneste årsrapport fra 2020, dog er median alderen for kirurgisk behandlede patienter lidt højere i Danmark med en median alder på 66 år fra DaRenCa årsrapporten 2020 og 64 år i et enkeltcenterstudie af RCC patienter i Danmark (9, 11). Et andet studie viser en medianalder på 62 år hos systemisk behandlede metastatiske patienter hos danske patienter indsamlet fra 2006-2010 (89). Den hyppigste type operation var radikal nefrektomi (92,5%). Procentdelen af deltagere med en PD-L1-status af CPS <1 eller CPS ≥ 1 var henholdsvis 23,8% og 75,3%. I alt 94,2% af deltagere havde ikke-metastatiske tumorer, og 88,6% af alle tumorer var T3 (Tabel 6). Sammenfattende er disse patienter repræsentative for den danske patientpopulation med lokaliseret eller lokalavanceret og kirurgisk behandlet RCC (ekspertudsagn).

Tabel 7 Baseline karakteristika af patienter i KEYNOTE-564 studiet (ITT Population)

	KEYTRUDA (n=496)	Placebo (n=498)	Total (N=994)
Male, n (%)	347 (70.0)	359 (72.1)	706 (71.0)

	KEYTRUDA (n=496)	Placebo (n=498)	Total (N=994)
Age			
Median (range), years	60.0 (27-81)	60.0 (25-84)	60.0 (25-84)
≥65, n (%)	158 (31.9)	172 (34.5)	330 (33.2)
Race			
White race, n (%)	372 (75.0)	377 (75.7)	749 (75.4)
Asian, n (%)	63 (12.7)	75 (15.1)	138 (13.9)
Region, n (%)			
North America	133 (26.8)	125 (25.1)	258 (26.0)
European Union	188 (37.9)	187 (37.6)	375 (37.7)
Rest of the world	175 (35.3)	186 (37.3)	361 (36.3)
ECOG PS, n (%)			
0	421 (84.9)	426 (85.5)	847 (85.2)
1	75 (15.1)	72 (14.5)	147 (14.8)
Type of nephrectomy, n (%)			
Partial	37 (7.5)	38 (7.6)	75 (7.5)
Radical	559 (92.5)	460 (92.4)	919 (92.5)
PD-L1 status, n (%)			
CPS <1	124 (25.0)	113 (22.7)	237 (23.8)
CPS ≥1	365 (73.6)	383 (76.9)	748 (75.3)
Missing	7 (1.4)	2 (0.4)	9 (0.9)
Primary tumor, n (%)			
T1	11 (2.2)	15 (3.0)	26 (2.6)
T2	27 (5.4)	33 (6.6)	60 (6.0)
T3	444 (89.5)	437 (87.8)	881 (88.6)
T4	14 (2.8)	13 (2.6)	27 (2.7)
Metastatic Staging, n (%)			
M0	467 (94.2)	469 (94.2)	936 (94.2)
M1 NED	29 (5.8)	29 (5.8)	58 (5.8)
RCC Risk Category, n (%)			
M0-Intermediate-High Risk	422 (85.1)	433 (86.9)	855 (86.0)
M0-High Risk	40 (8.1)	36 (7.2)	76 (7.6)
M0-Others	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.5)
M1 NED	29 (5.8)	29 (5.8)	58 (5.8)
Lymph node stage, n (%)			
N0	465 (93.8)	467 (93.8)	932 (93.8)
N1	31 (6.3)	31 (6.2)	62 (6.2)
Sarcomatoid Feature			

	KEYTRUDA (n=496)	Placebo (n=498)	Total (N=994)
Presence	52 (10.5)	59 (11.8)	111 (11.2)
Absence	417 (84.1)	415 (83.3)	832 (83.7)
Unknown	27 (5.4)	24 (4.8)	51 (5.1)

Kilde: (88). Note: Participants in M0-Intermediate-high risk are pT2 (Grade 4 or sarcomatoid), N0, M0 or pT3 (Any Grade), N0, M0. Participants in M0-high risk are pT4 (Any Grade), N0, M0 or pT Any (Any Grade), N1 or greater, M0. Participants in M1 NED are participants who present not only with the primary kidney tumor but also solid, isolated, soft tissue metastases that were completely resected at the time of nephrectomy (synchronous) or <=1 year from nephrectomy (metachronous). Participants in M0-Others are T2 (grade <= 3)N0 M0 or T1 N0 M0.

CPS: Combined positive score; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Score; ITT: Intention-to-treat; NED: No evidence of disease; PD-L1: Programmed death ligand 1; RCC: Renal cell carcinoma

7.1.3 Resultater pr. studie

Da KN564 foretager en direkte sammenligning af pembrolizumab vs. placebo, samt at behandlingen i komparatorarmen er svarende til dansk klinisk praksis, er der i denne ansøgning ikke inkluderet yderligere studier jf. afsnit 5.1 litteratursøgning. Resultater fra KN564 studiet er præsenteret i [Appendiks D Effektivitets- og sikkerhedsresultater pr. undersøgelse](#) og [Appendiks E Sikkerhedsdata for intervention og komparator\(er\) for ITT-populationen, PD-L1 CPS >1 samt as-treated populationen](#) hvor relevant.

For at beskrive den kliniske merværdi af pembrolizumab sammenlignet med nuværende dansk standardbehandling (placebo), gennemgås i det følgende resultater fra KN564 studiet på investigator evalueret sygdomsfri overlevelse (disease free survival/DFS; primært endepunkt) samt det vigtigste sekundære endepunkt, overordnet overlevelse (overall survival/OS). Desuden bivirkninger, Livskvalitet samt Progressionsfri Overlevelse 2 (defineret ved progression fra første behandling efter recidiv, PFS2). Dette svarer til de mest relevante kliniske endepunkter (ekspertudsagn).

Data fra ITT populationen fra både IA1(1) samt den af EMA ønskede analyse med 6 måneders yderligere opfølgning(2, 32) danner baggrund for EMAs vurdering og godkendelse af adjuverende pembrolizumab til behandling af voksne patienter med clear celle RCC efter nefrektomi (90) og for de følgende afsnit. Hvis data fra andet end ITT-populationen vises nedenfor vil det tydeligt fremgå. I denne ansøgning om revurdering indgår ligeledes opdaterede data fra IA3, som viste en signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelsen hos pembrolizumab-gruppen sammenholdt med placebo-behandlede patienter.

7.1.4 Primære endepunkt: investigator-evalueret sygdomsfri overlevelse (DFS) – IA1 (24,1 måneds opfølgning)

Adjuverende behandling med pembrolizumab viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på sygdomsfri overlevelse DFS sammenlignet med placebo i ITT-populationen (HR: 0,68 [95% CI: 0,53, 0,87]; p = 0,0010) (1). Median DFS blev ikke nået på tidspunktet for data cutoff for nogen af behandlingsgrupperne. Efter 12, 18 og 24 måneder var DFS-raterne konsekvent højere for patienter behandlet med pembrolizumab sammenlignet med placebo (Tabel 7), hvilket viser at adjuverende behandling med pembrolizumab af RCC patienter efter nefrektomi nedsætter mængden af patienter der oplever recidiv efter nefrektomi.

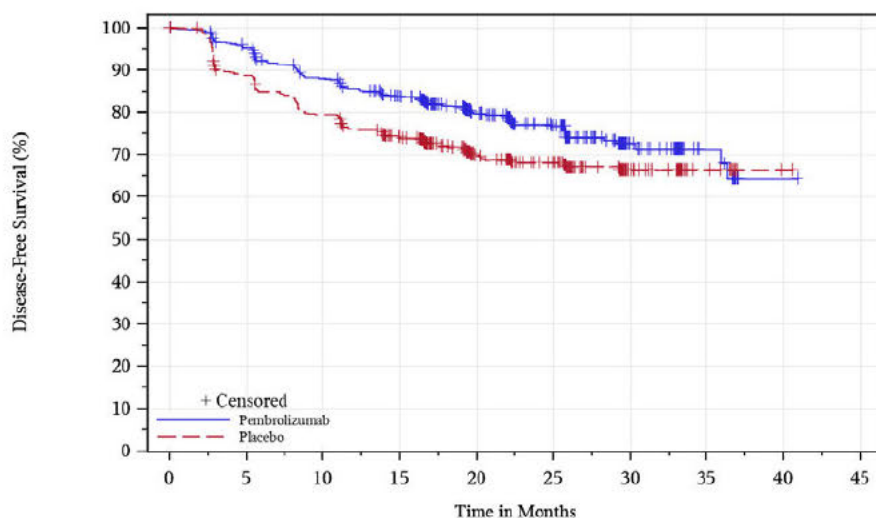
Tabel 8 Resume af DFS resultaterne i KN564 Study (ITT populationen) ved IA1

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)
Number of events, n (%)	109 (22.0)	151 (30.3)
Disease recurrence, n (%)	103 (20.8)	149 (29.9)
Deaths, n (%)	6 (1.2)	2 (0.4)

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)
Number of Censored (%)	387 (78.0)	347 (69.7)
Last Tumor Assessment Showing No Disease Recurrence	375 (75.6)	344 (69.1)
No Post-Baseline Disease Status Assessment	12 (2.4)	3 (0.6)
Median DFS, months (95% CI) ^a	NR (25,8, NR)	NR (13,8, NR)
HR (95% CI) ^b	0.68 (0.53, 0.87); p=0.0010 ^c	
DFS rate at 12 months, % (95% CI)	85.7 (82.2, 88.5)	76.2 (72.2, 79.7)
DFS rate at 18 months, % (95% CI)	81.5 (77.7, 84.8)	71.9 (67.7, 75.7)
DFS rate at 24 months, % (95% CI)	77.3 (82.2, 81.1)	68.1 (63.5, 72.2)

Kilde: (88)(29). Database cutoff date: December 14, 2020. CI: Confidence interval; DFS: Disease-free survival; ITT: Intention-to-treat; NR: Not reached. ^aFrom product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. ^bBased on Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator. ^cOne-sided p-value based on log-rank test stratified by metastasis status (M0 versus M1 NED by investigator) and ECOG PS (0 versus 1), US participant (Yes versus No) within M0 group by investigator.

KM-kurverne adskilles tidligt allerede fra omkring måned 3, hvilket understøtter effekten af adjuverende behandling med pembrolizumab. Kurverne forbliver adskilt i opfølgingsperioden (Figur 5). Forskellene i DFS-satserne mellem behandlingsgrupper på 12, 18 og 24 måneder var henholdsvis 9,5%, 9,6% og 9,2%, og med en HR på 0,68 reduceres sandsynligheden for at få recidiv efter nefrektomi altså med 32% ved adjuverende pembrolizumab behandling.



At Risk

Pembrolizumab	496	457	414	371	233	151	61	21	1	0
Placebo	498	436	389	341	209	145	56	19	1	0

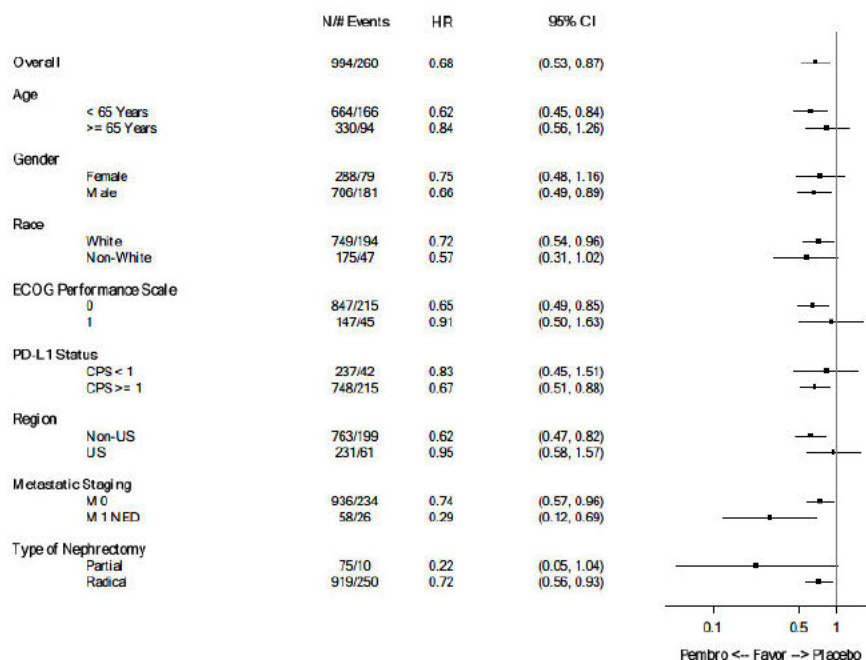
Figur 5 Kaplan-Meier estimer af DFS fra KN564 (ITT-population) ved IA1

Kilde: (88). Database cutoff date: December 14, 2020, 24.1 months of follow up .DFS: Disease-free survival; ITT: Intention-to-treat.

7.1.4.1 Subgruppeanalyser af DFS


Behandlingseffekten observeret for DFS ved investigator-evaluering var konsistent på tværs af de forudspecificerede subgrupper (alder, køn, race, ECOG-præstationsskala, PD-L1-status, region, metastatisk stadie og type nefrektomi) (88).

Estimer i nogle subgrupper havde brede CI'er, da antallet af DFS-hændelser var lille (partiel nefrektomi og M1 NED-status), selvom alle CI'er overlappede CI for den primære DFS HR (Figur 6). Der er altså ikke tale om en eller få subgrupper der trækker den overordnede effekt, men derimod en bred effekt i alle subgrupper.



Figur 6 Subgruppe analyse af DFS baseret på investigator evaluering fra KN564 (ITT).

Subgroup	No. of Events/No. of Patients	Hazard Ratio for Recurrence or Death (95% CI)
Overall	260/994	0.68 (0.53–0.87)
Geographic region		
North America	65/258	0.87 (0.53–1.41)
European Union	97/375	0.49 (0.32–0.74)
Rest of the world	98/361	0.81 (0.55–1.21)



Figur 7 Yderligere subgruppe analyse af DFS (ITT) med yderligere regionsopdeling

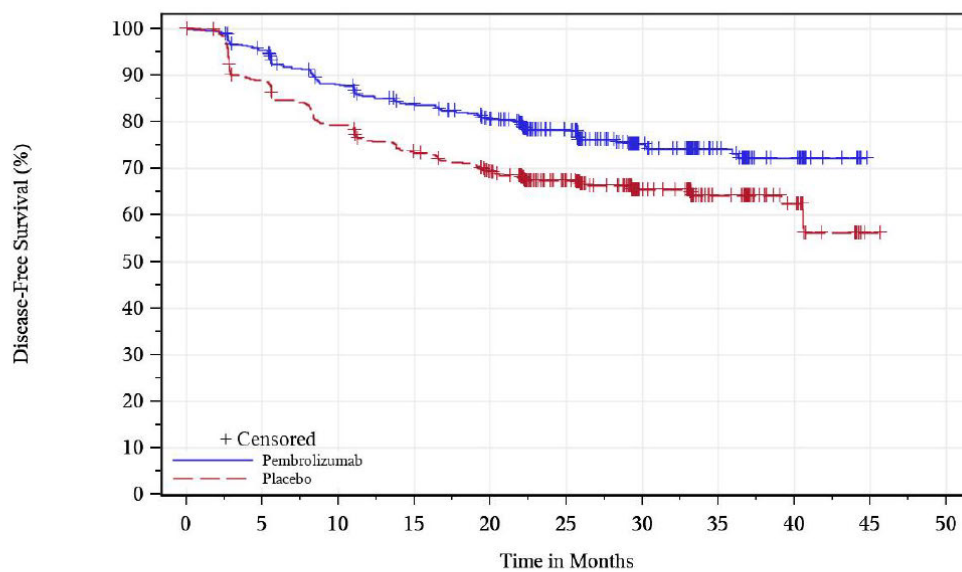
Se desuden nedenfor ved den opdaterede EUR analyse med 6 måneders ekstra opfølgning for yderligere subgruppe analyser af risikogrupperne M0 intermedier-højrisiko, M0 højrisiko samt M1 NED.

7.1.4.2 Sygdomsfri overlevelse DFS – ekstra 6 måneders opfølgning (EMA efterspurgt).

Ved IA1 data cutoff i december 2020 var der indtruffet 260 DFS-hændelser (109 i pembrolizumab- og 151 i placebogruppen) (1). Ved de yderligere 6 måneders opfølgning af de efterspurgte EMA-data med data cutoff i juni 2021 havde der fundet 23 yderligere DFS-hændelser sted, hvilket gjorde det samlede antal DFS-hændelser til 283 (114 i pembrolizumab-gruppen og 169 i placebogruppen)(28). Pembrolizumab viste stadig en statistisk signifikant og klinisk meningsfuld forbedring i DFS sammenlignet med placebo EUR-dataafskæringen. Median DFS blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne. HR var 0,63 (95% CI: 0,50, 0,80), og log-rank-testens nominelle p-værdi var <0,0001 sammenlignet med en HR på 0,68 [95% CI: 0,53, 0,87] og log-rank test p-værdi på 0,0010 ved IA1, altså en forbedret effekt af adjuverende pembrolizumab ved de ekstra 6 måneders opfølgning. KM-kurverne adskiltes fra starten til fordel for pembrolizumab, og på tidspunktet for data cut-off af EMA-data med de 6 måneders ekstra opfølgning forblev

kurverne adskilt uden konvergens mellem kurvernes haler (Figur 8). Ved EMA-data cut-off var forskellen i DFS-raterne mellem behandlingsgrupper ved 12, 18 og 24 måneder mellem 9,5% til 11,0% (sammenlignet med 9,2% til 9,6% ved IA1 hhv.).

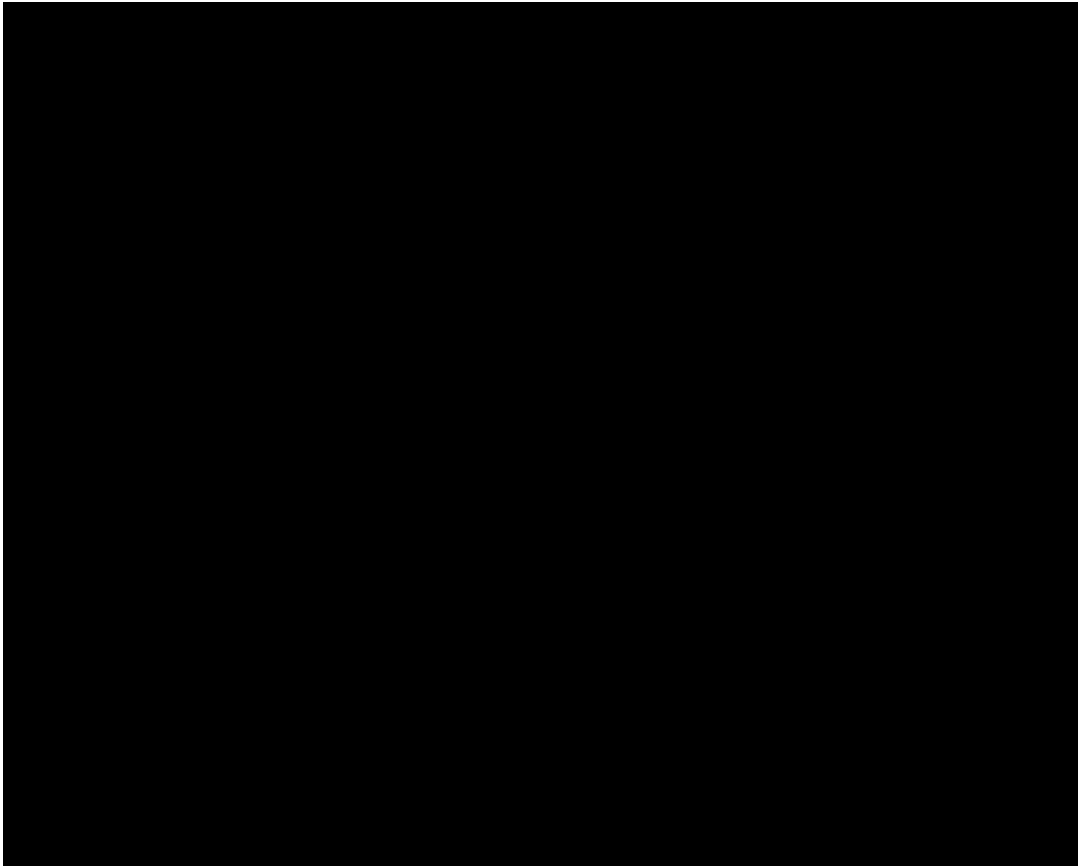
Det er desuden klinisk relevant at reduktionen i risiko for recidiv ved adjuverende pembrolizumab både gjaldt lokale og fjernmetastatiske recidiver, og dette var gældende for begge data cutoffs (IA1 og EUR). Se detaljer i afsnit 7.1.6.4 samt i tabel 1.



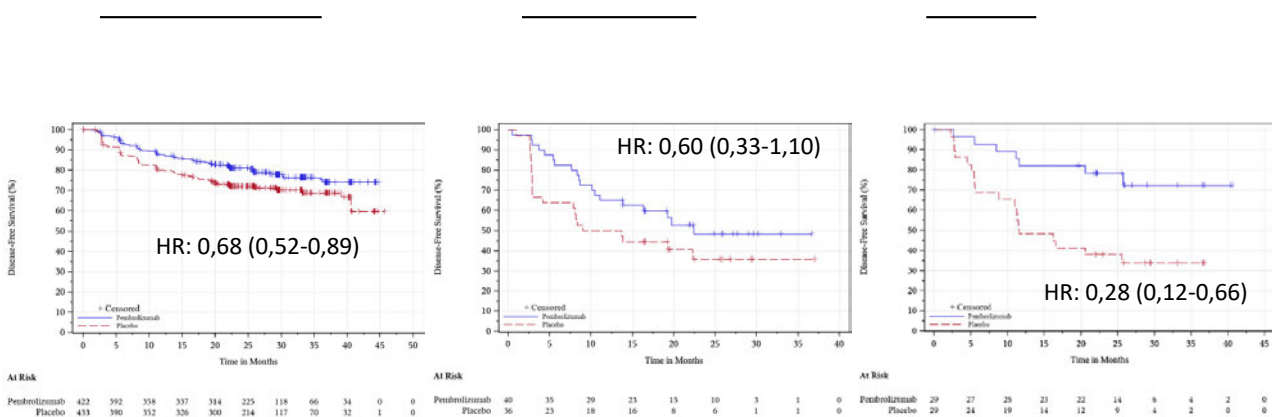
At Risk

Pembrolizumab	496	458	416	389	361	255	135	77	37	0	0
Placebo	498	437	389	356	325	230	125	74	33	1	0

Figur 8 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 6 måneders ekstra opfølgning (EMA-data)



Ved EUR data update med de 6 ekstra måneders opfølgning blev der også vist individuelle effekt resultater på DFS for de 3 hoved risikogrupper; M0 intermediær-høj risiko, M0 høj risiko samt M1 NED (Figur 7). Alle 3 risikogrupper viste en forbedring af DFS ved behandling med adjuverende pembrolizumab vs. placebo. Her er det vigtigt at huske at M1 NED kun udgør ca. 6% af den undersøgte ITT population mens M0 intermediær-høj risiko for recidiv gruppen udgør >85%. Samlet HR for M0 gruppen var 0,68 (0,53-0,88).



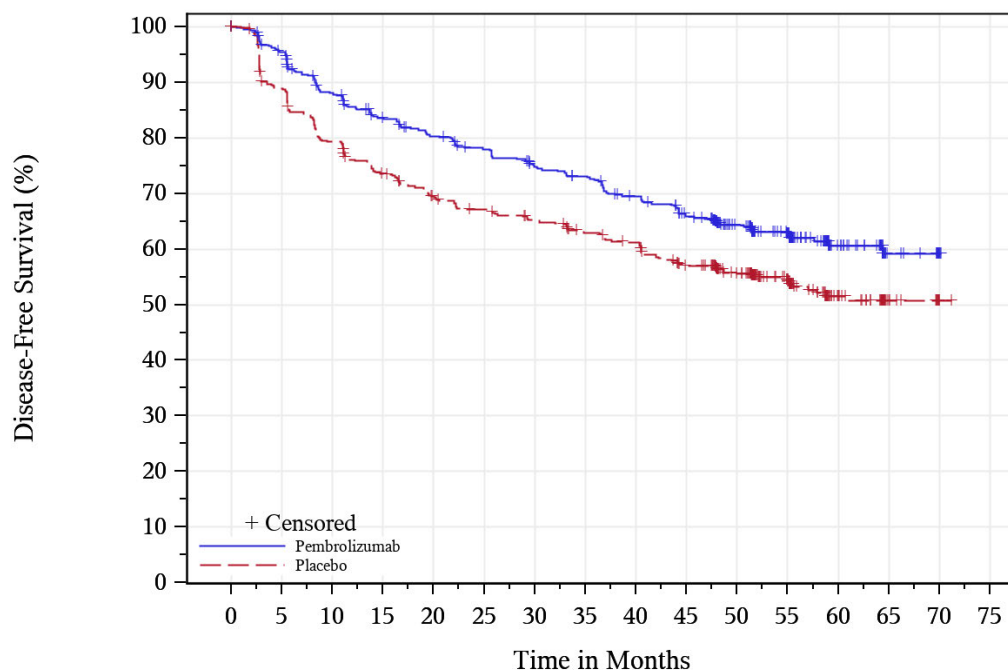
Figur 9 Summary of DFS results in Baseline Disease Status Subgroups based on updated dataset June 2021

M0: Int-high risk: pT2/N0/M0 Furhman grad 4 eller sarcomatoid dedifferentiering eller pT3/N0/M0, uanset Furhman grad. M0: high risk: pT4/N0/M0 uanset Furhman grad eller N+/M0 uanset T stadie. M1 NED: patienter med radikalt resekerede oligometastaser <12 måneder efter nefrektomi uden målbar sygdom (no evidence of disease/NED).

Det er desuden klinisk relevant at reduktionen i risiko for recidiv ved adjuverende pembrolizumab både galdt lokale og fjernmetastatiske recidiver, og dette var gældende for begge data cutoffs (IA1 og EUR). Se detaljer i afsnit 7.1.6.4 samt i tabel 1.

7.1.4.3 Sygdomsfri overlevelse DFS ved IA3 med ca. 56 måneders opfølgning

Ved IA3 – der blev udløst af at >136 OS-hændelser var indtruffet - blev en opdateret post hoc undersøgelse af DFS foretaget. Resultatet var i overensstemmelse med tidligere udlæsninger ved hhv. 24 og 30 måneders opfølgning, nemlig en signifikant reduktion af risikoen for recidiv i gruppen behandlet med pembrolizumab (HR=0,72, 95% CI: 0,59-0,87, nominal p=0,0005). Til sammenligning var den oprindelige HR 0,68 [95% CI: 0,53, 0,87]; p = 0,0010) ved IA1. DFS for de 3 risikogrupper viste ved IA3 en klar effekt i alle 3 subgrupper: M0 intermediær-høj risiko (HR=0.76 (95% CI: 0.61-0.95, nominal p-værdi 0.0081), M0 høj risikogruppen (HR=0.61 (95% CI: 0.35-1.08, nominal p-værdi 0.0449) samt M1 NED (HR=0.40 (95% CI: 0.20-0.81), nominal p-værdi 0.0042) (2). Da langt størstedelen af patienterne som nævnt er i M0 intermediær-høj risiko, er det i høj grad denne gruppe, der driver den overordnede effekt på DFS i studiet.(2)



At Risk

Pembrolizumab	496	458	416	388	370	355	337	327	307	284	221	160	65	19	5	0
Placebo	498	438	390	357	333	320	307	292	282	254	210	139	62	16	2	0

Figur 10 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 56 måneders opfølgning (IA3)

7.1.4.4 Følsomhedsanalyse af investigator-evalueret sygdomsfri overlevelse

For at understøtte det primære endepunkt, investatorevalueret DFS, blev en præspecificeret følsomhedsanalyse foretaget med mere konservative censureringsregler for både dataudlæsningen ved IA1 og 6 ekstra måneders opfølgning efterspurgt af EMA. Følsomhedsanalyserne for DFS med blændet uafhængigt centralt review (BICR) viste samme konklusion som det primære endepunkt (investatorevalueret DFS): at adjuverende pembrolizumab

reducerede sandsynligheden for recidiv efter nefrektomi med meget lille afvigelse i hazard ratioerne. Dette var tilfældet både ved IA1 og EUR analyserne. Se appendix D og EPAR for yderligere detaljer.

For yderligere at vurdere robustheden af investigator-evalueret DFS blev endnu en følsomhedsanalyse udført for hændelses-fri overlevelse (event-free survival/EFS) hvor der blev stratificeret for deltagere, der hhv. blev vurderet til at have eller ikke have baseline sygdom af BICR (alle patienter var vurderet sygdomsfri af investigator ved baseline men nogle blev ved BICR vurderet til ikke at være sygdomsfri ved baseline). Definitionen af hændelsesfri overlevelse var derfor recidiv eller død for patienter der var vurderet sygdomsfri ved baseline af BICR, og progression for de patienter hvor BICR vurderede at der var målbar sygdom ved baseline. Ved dataafskæringerne IA1 og i EMA +6-måneder opfølgning var resultaterne af denne følsomhedsanalyse også i overensstemmelse med resultaterne af den primære DFS-analyse for begge analyse. En yderligere følsomhedsanalyse hvor DFS blev vurderet ved BICR blev udført, og igen var resultaterne i overensstemmelse med investigator-evalueret DFS. Overordnet var der overensstemmelse ved over 80% mellem investigator og blændet evaluering hos patienter med recidiv og over 89% overensstemmelse ved patienter uden recidiv, uden bias til større eller mindre overensstemmelse i hhv. pembrolizumab- eller placebogruppen (30)

MSD mener, at den signifikante og klinisk relevante reduktion på hhv. 37% af recidiv opgjort ved DFS efter 30 måneders opfølgning og det faktum, at alle subgrupper viser en klar effekt på DFS, indikerer en stor klinisk merværdi af adjuverende pembrolizumab for RCC patienter med øget risiko for recidiv efter nefrektomi. Effekten understøttes af, at følsomhedsanalyserne stemmer overens med det primære endepunkt (DFS).

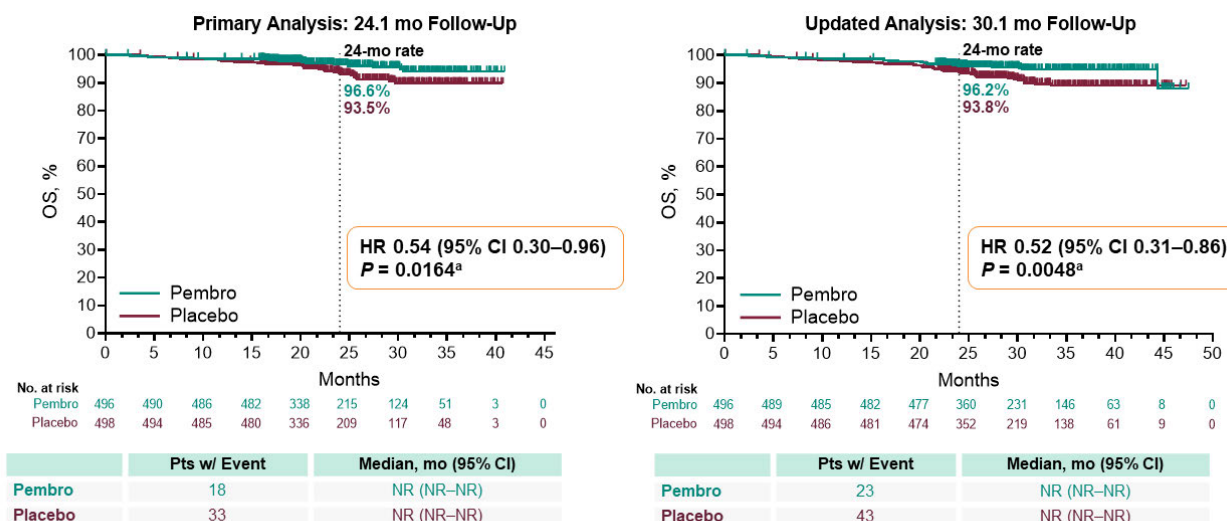
7.1.5 Vigtigste sekundære endepunkt – overordnet overlevelse (OS)

7.1.5.1 Overordnet overlevelse, OS, ved IA1 (24,1 mdr. opfølgning)

OS-dataene var umodne ved IA1 med 51 dødsfald (26% af de samlede planlagte 200 OS-hændelser ved den endelige OS analyse). For OS var HR 0,54 (95% CI: 0,30, 0,96) ($p = 0,0164037$), og median OS blev ikke nået i nogen af grupperne. P-værdien krydsede ikke den prædefinerede statistiske signifikans på $9,3 \times 10^{-6}$ ved IA1. Den øvre grænse på 95 % CI for OS HR var under 1,0 med næsten dobbelt så mange dødsfald i placebogruppen (33) sammenlignet med pembrolizumab-gruppen (18 dødsfald(1)). Se [Figur 10\(A\)](#).

7.1.5.2 Overordnet overlevelse: EMA +6 måneders (EUR) opfølgning

Ved data cutoff for de 6 ekstra måneders opfølgning efterspurgt af EMA var OS-resultaterne i overensstemmelse med resultaterne fra IA1. Der var i alt indtruffet 66 dødsfald (33% af de samlede planlagte 200 OS-begivenheder ved den endelige analyse). HR var styrket i forhold til IA1 med HR=0,52 (95% CI: 0,31, 0,86) ($p = 0,0047677$), og median-OS blev ikke nået i nogen af grupperne. P-værdien krydsede ikke den statistiske p-værdigrænse på 0,000095 ved EUR-dataafskæringen. Den øvre grænse på 95% CI for OS HR forblev under 1,0, og der var næsten dobbelt så mange dødsfald i placebogruppen (43) sammenlignet med pembrolizumab-gruppen (23) – og ligeledes dobbelt så mange nye dødsfald i placebogruppen siden IA1 (10 vs. 5 i pembrolizumab-gruppen).



^aDid not cross prespecified p-value boundary for statistical significance.

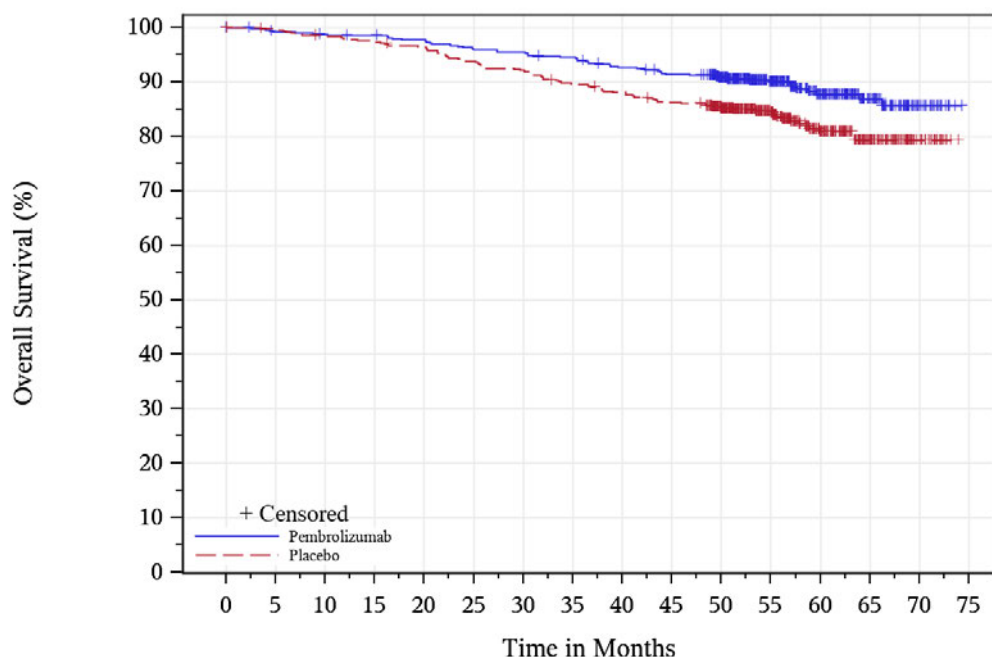
ITT population included all randomized participants. NR, not reached. Primary analysis data cutoff date: December 14, 2020. Updated analysis data cutoff date: June 14, 2021.

Figur 11 Kaplan-Meier estimater af OS fra KN564 (ITT-populationen) ved hhv. 24,1 (IA1) og 30,1 måneders (EUR+6 mdr.) opfølgning

Det er vigtigt at understrege, at på trods af at OS-data er umodne, er der på 2 uafhængige data cutoffs (IA1 og EUR med hhv. 24,1 og 30,1 måneders opfølgning) vist en klar tendens til at adjuverende behandling med pembrolizumab forbedrer den overordnede overlevelse for nefrektomerede RCC patienter, med en foreløbig risikoreduktion på 48% for at dø. Det er også værd at bemærke at disse observationer er foretaget med ca. 2½ års opfølgning, og disse observationer indikerer altså en langtidseffekt på forbedret overlevelse grundet behandling med adjuverende pembrolizumab.

7.1.5.3 Overordnet overlevelse, OS, ved IA3 (56 mdr. opfølgning)

Ved IA3 var der indtruffet 141 dødsfald (55 og 86 i pembrolizumab- og placebo-gruppen, hhv) hvilket udgør 71% af de i alt 200 hændelser, der var fastlagt til den endelige analyse af overlevelse. Resultaterne viste en signifikant og klinisk relevant forbedring af overlevelse hos pembrolizumab-behandlede patienter (HR=0,62, 95%CI: 0,44-0,87). P-værdien på 0,0024 skal ses i relation til den prædefinerede p-værdi på 0,0072, som den er tydeligt lavere end. Resultatet svarer til en relativ risikoreduktion for død på 38%, og en absolut risikoreduktion for død ved 48 måneder på 5,2% ved behandling med adjuverende pembrolizumab.



At Risk

Pembrolizumab	496	489	486	484	479	470	468	462	451	443	397	270	168	81	22	0
Placebo	498	494	487	483	476	463	455	441	433	423	382	248	155	79	22	0

Figur 12 Kaplan-Meier estimater af DFS fra KN564 (ITT-population) ved 56 måneders opfølgning (IA3)

Der blev desuden foretaget en post hoc analyse af PFS2 baseret på investigatorevaluering. PFS2 blev defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression på næste linje anticancerlægemiddelbehandling, eller død af enhver årsag, alt efter hvad der skete først. I alt 63 deltagere i pembrolizumab-gruppen og 86 deltagere i placebogruppen modtog efterfølgende kræftbehandling ved IA1, og efter yderligere 6 måneder ved EUR var tallene 67 og 99, hhv. PFS2, altså progression på første efterfølgende behandling efter recidiv i KN564, understøtter hypotesen om forbedret langtidseffekt på overlevelse, da PFS2 favoriserede pembrolizumab gruppen med en HR på hhv. 0,52 (0,34-0,81) og 0,57 (0,39-0,85) ved de to data cutoffs (IA1 og EUR). Hvis dette ikke var tilfældet kunne man måske forvente, at en evt. effekt af adjuverende behandling med pembrolizumab kunne udlignes ved medicinsk behandling for metastatisk sygdom, der jo i høj grad beror på kombinationsbehandling med immunterapi(75). Men PFS2 data tyder altså ikke på dette, men derimod en langtidseffekt af adjuverende behandling. Se figur og detaljer afsnit 7.1.6.5. PFS2 blev ikke opdateret for IA3.

Den statistisk signifikante og klinisk relevante reduktion i risikoen for dødsfald på 38% efter behandling med adjuverende pembrolizumab til RCC patienter med øget risiko for recidiv efter nefrektomi indikerer en stor merværdi og understøttes af ca. 4,5 års opfølgning samt, at PFS2-data understøtter en langtidseffekt af behandlingen.

7.1.6 Andre sekundære endepunkter

7.1.6.1 Livskvalitet - Patient-rapporterede værdier (PRO)

Livskvalitet blev evalueret ved doseringscyklus 1, 5, 9, 13 og 17 samt ved seponering, ved 30-dages opfølgning efter sidste dosis, og årligt under opfølgning efter endt behandling, indtil recidiv eller ny anticancerbehandling var indledt. De 3 præspecificerede PRO-endepunkter var: gennemsnitlig ændring (least means square) fra baseline til uge 52 i 1) FKS-DRS-score, 2) EORTC-QLQC30 global sundhedsstatus / livskvalitet score og 3) EORTC-QLQ-C30 fysisk funktionsskala.

Disse instrumenter blev valgt da de blandt de validerede PRO instrumenter blev vurderet til bedst at kunne fange evt. ændringer i livskvalitet forårsaget dels af nyrekræft symptomer samt bivirkninger fra pembrolizumab. Nominelle p-værdier blev beregnet for sammenligninger mellem behandlingsgrupper. Da livskvalitetsanalyserne ikke indgik som primære endepunkter i den statistiske analyseplan og der ingen formel hypotesetestning var, blev resultaterne ikke justeret for multiple sammenligninger og bør derfor fortolkes med forsigtighed. Besvarelsesraten for FKSI-DRS ved baseline til og med uge 52 var generelt høj (89,2%/92,1% ved baseline for hhv. pembrolizumab/placebo, 62,1%/66,5% i uge 52 for pembrolizumab/placebo), ligesom compliancegraden generelt var høj (90,1%/90,7% ved baseline for pembrolizumab/placebo, og 85,0% for begge grupper ved uge 52) og var sammenlignelig i begge behandlingsgrupper. Besvarelsesraten for uge 104 var hhv. 18,2%/18,5% med compliance på 77,2%/83,5% for hhv. pembrolizumab/placebo. Besvarelses- og compliancegraderne for EORTC QLQC30 og EQ-5D-5L svarede til dem der gælder for FKSI-DRS; besvarelsesrater var sammenlignelige med <4,1%-points i forskel og compliance rater var næsten identiske med <1%-point i forskel. Grundet den høje besvarelsesrate og compliance kan man overordnet sige at populationen er sammenlignelig fra baseline til uge 52 – men det er klart at der er en del patienter der udgår af studiet grundet hhv. pga. progressiv sygdom forårsaget af recidiv (når de opstarter ny behandling), og disse patienter vil formentligt være blandt dem med flest sygdoms relaterede symptomer. Da der er flest af disse patienter i placeboarmen kunne dette resultere i at livskvalitet, især til de sene tidspunkter, overestimeres især i placebogruppen.

7.1.6.2 Vigtige PRO-slutpunkter: Ændring fra baseline i FKSI-DRS og EORTC QLQ-C30 Global Health Status / Livskvalitet

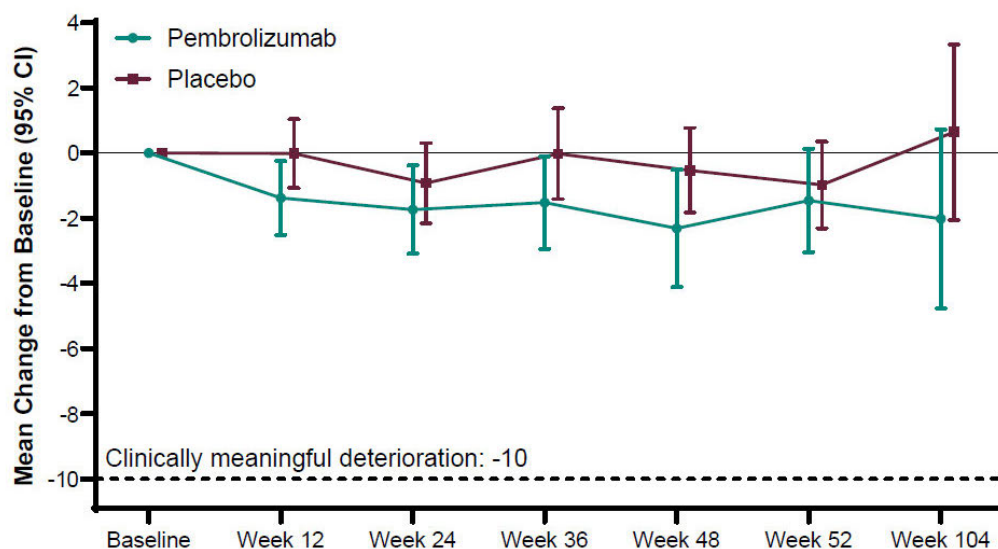
En ændring i FKSI-DRS-score på ≥ 3 og en ændring i EORTC QLQ-C30-score på ≥ 10 blev anset for at være klinisk meningsfuld ud fra bl.a. tidligere studier der inkluderer de studier der var med til at udvikle de anvendte PROredskaber (34-36)). For både FKSI-DRS og EORTC QLQ-C30 global sundhedsstatus / QoL-score sås der en marginal reduktion fra baseline til uge 52 i både pembrolizumab- og placebogrupperne der ikke ansås for at være klinisk betydende for patienterne (Tabel 9, Tabel 10, Figur 11 og Figur 12).

Tabel 10 Ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL til uge 52 (PRO fulde analyse set (FAS) Population)

Treatment	Baseline		Week 52		Change from Baseline to Week 52		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) ^a	
Pembrolizumab	438	79.22 (18.46)	301	74.92 (18.26)	484	-4.25 (-6.32, -2.19)	
Placebo	450	77.04 (17.61)	325	76.82 (19.56)	492	-1.68 (-3.69, 0.32)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means ^a (95% CI)		p-Value ^a
Pembrolizumab vs. Placebo					-2.57 (-5.22, 0.08)		0.0571

^a Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction, stratification factors metastasis status (M0 versus M1 NED), and within M0 group further stratified by ECOG PS (0 versus 1) and US participant (Yes versus No) as covariates.
For baseline and Week 52, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff Date: 14DEC2020

Score Over Time, Patient-Reported Outcomes Full Analysis Set.*†



No. of Patients

Pembrolizumab	438	396	353	302	222	270	86
Placebo	450	421	381	332	288	299	83

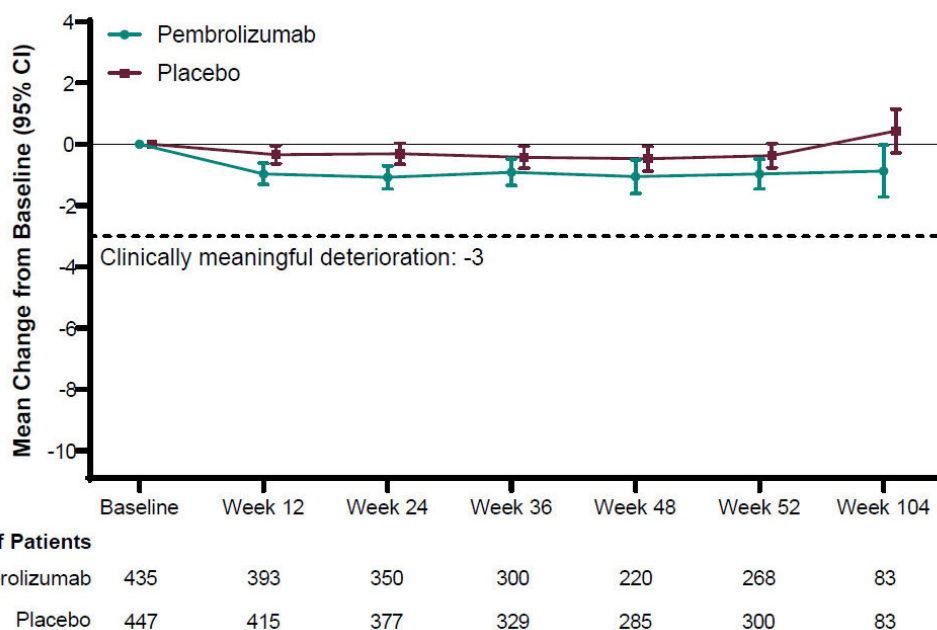
Figur 13 Empirisk ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL til uge 52 (PRO FAS Population)

*Patientrapporterede outcomes blev analyseret hos alle randomiserede patienter, der fik mindst 1 dosis af studiebehandling og gennemført mindst 1 patientrapporteret resultatvurdering. †Klinisk meningsfuld ændring defineret som gennemsnitlig ændring på ≥ 10 point(36).

Tabel 11 Ændring fra baseline i FKSI-DRS-score til uge 52 (PRO FAS-population)

Treatment	Baseline		Week 52		Change from Baseline to Week 52		
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LS Mean (95% CI) ^a	
Pembrolizumab	435	32.86 (3.50)	300	31.85 (4.69)	483	-1.12 (-1.53, -0.71)	
Placebo	447	32.79 (3.53)	328	32.51 (4.13)	492	-0.45 (-0.84, -0.05)	
Pairwise Comparison					Difference in LS Means ^a (95% CI)		p-Value ^a
Pembrolizumab vs. Placebo					-0.67 (-1.23, -0.12)		0.0170

^a Based on a cLDA model with the PRO scores as the response variable with covariates for treatment by study visit interaction, stratification factors metastasis status (M0 versus M1 NED), and within M0 group further stratified by ECOG PS (0 versus 1) and US participant (Yes versus No) as covariates. For baseline and Week 52, N is the number of subjects in each treatment group with non-missing assessments at the specific time point; for change from baseline, N is the number of subjects in the analysis population in each treatment group.
Database Cutoff Date: 14DEC2020



Figur 14 Ændring fra baseline i FKSI-DRS-score til uge 52 (PRO FAS-population)

Ved livskvalitetsundersøgelser er det vigtigt at overveje, hvilke bias der kan introduceres under dataindsamlingen. Generelt kan man sige at instrumenterne, der blev anvendt ikke specifikt er udviklet til adjuverende behandling, men snarere symptomatisk metastatisk RCC (FKSI-DRS) og desuden blev EORTC-QLQ-C30 udviklet under en æra, hvor kemoterapi og strålebehandling var fremtrædende og før introduktionen af immunterapi. Derfor er disse instrumenter ikke nødvendigvis optimale til at evaluere livskvalitet hos KN564 patientpopulationen, men når det er sagt er de begge grundigt validerede, og anerkendte til at påvise større forskelle i livskvalitet for cancerpatienter. De er desuden udvalgt i samarbejde med regulatorer og klinikere og vurderet til at være de bedst egnede instrumenter.

Mht. tidspunkt for dataindsamlingen blev dette foretaget jævnt hen over det år, patienter var i behandling, 30 dage efter sidste visit samt årligt for både at opfange evt. signaler/ændringer for livskvalitet under og efter behandling. Da mange bivirkninger opstår indenfor de første 2-4 måneder, dækker tidspunkterne efter 1., 5. og 9. cykel denne periode. Missing data blev behandlet efter manualerne til livskvalitetsinstrumenternes anbefalinger, og det var på forhånd defineret, at "mean change from baseline" analyserne skulle udføres ved det seneste tidspunkt hvor $\geq 60\%$ af PRO-FAS populationen besvarede spørgeskemaerne (CR-T), og hvor compliance samtidigt var $\geq 80\%$ (CR-E).

Til at understøtte validiteten af livskvalitetsmålingerne anvendtes 2 parametre: Fuldførelsesgrad (completion rate of treated patients; CR-T): antallet af patienter der udfyldte mindst ét item af et spørgeskema divideret med antallet af patienter i PRO FAS-populationen (alle der på et tidspunkt minimum har besvaret ét livskvalitetsspørgeskema/instrument og modtaget én dosis studiemedicin) ved det givne tidspunkt. Formlen er:

$$CR-T = \frac{\text{Number of treated participants who complete at least one item}}{\text{Number of treated participants in the PRO analysis population}}$$

Da fuldførelsesgraden forventes at svinde undervejs i studiet pga. patienter der udgår, anvendtes "compliance rate af eligible patienter" (CR-E), defineret ved antallet af patienter, der udfyldte mindst et item af et livskvalitetsspørgeskema divideret med antallet af patienter, der forventes at besvare på det givne tidspunkt, dvs. PRO-FAS populationen fratrukket patienter der var "missing by design" som bl.a kunne forårsages af flg: opstartet næste linje behandling, afbrudt behandling grundet bivirkninger eller recidiv, tilbagetrukket samtykke, klinikers eller patients beslutning om at afslutte behandlingen, tabt til opfølgning, eller non-adherence til protokollen). Kort sagt hvor mange af de tilbageværende i PRO-populationen, der svarede. Formlen er:

$$CR-E = \frac{\text{Number of treated participants who complete at least one item}}{\text{Number of eligible participants who are expected to complete}}$$

Effekt målet for livskvalitetsanalyserne, "mean change from baseline", var i den statistiske plan på forhånd bestemt til at skulle opgøres til det seneste tidspunkt, hvor CR-T \geq 60% og CR-E \geq 80% og uge 52 blev valgt på baggrund af blindet review forud for databaselock for alle PRO-analyserne.

Beslutningen om at vælge uge 52 blev foretaget på blindet grundlag inden data-unblinding. Der var generelt en høj svarrate og compliance, der var meget sammenlignelig i begge grupper, og der er ikke umiddelbart nogen systematisk bias tilknyttet indsamlingen af PRO. Den bias, der måtte forekomme, skulle være ved, at PRO besvarelser indhentes indtil ophør af behandling – og her var der flere patienter i pembrolizumab gruppen, der ophørte behandling pga. bivirkninger, mens der var flere patienter, der ophørte behandling i placebo gruppen pga. recidiv. Begge årsager må forventes overordnet set potentielt at forværre patienternes livskvalitet i form af sygdomssymptomer og bivirkninger. Ligeledes modtog flere patienter i placebo gruppen efterfølgende behandling, hvorved PRO stoppes, og her undervurderes altså den potentielt negative livskvalitetsværdi af efterfølgende behandlinger. Opsummerende kan det altså siges, at der er mulighed for at introducere bias i PRO datasættet, men at disse findes både hos placebo og pembrolizumab behandlede patienter og kan antages at udjævne hinanden.

Der blev ikke foretaget en opdateret analyse af livskvalitet til den af EMA efterspurgte analyse med 6 måneders ekstra opfølgning. Værdierne for IA3 er stort set identiske med de ovenfor viste, og således var least square mean for FKSI-DRS hhv. -1,12 og -0,45 for pembrolizumab- og placebo gruppen til IA1, og -1,15 og -0,46 for IA3. Mht. ændringen i EORTC-QLQ30 global health status/QoL var denne ovenfor angivet til hhv. -4,25 og -1,68 for pembrolizumab- og placebo gruppen til IA1, mens den i IA3 tilsvarende var -4,28 og -1,67. Opdateringen for livskvalitet indikerer, at der ikke er en klinisk eller signifikant forværret livskvalitet ved adjuverende pembrolizumab behandling, og yderligere at dette er stabilt over tid. Overordnet sås en klinisk meningsfuld og statistisk signifikant forbedring af DFS efter adjuverende behandling med pembrolizumab, uden at dette forringede de behandlede patienters livskvalitet sammenlignet med placebo, som er dansk klinisk praksis.

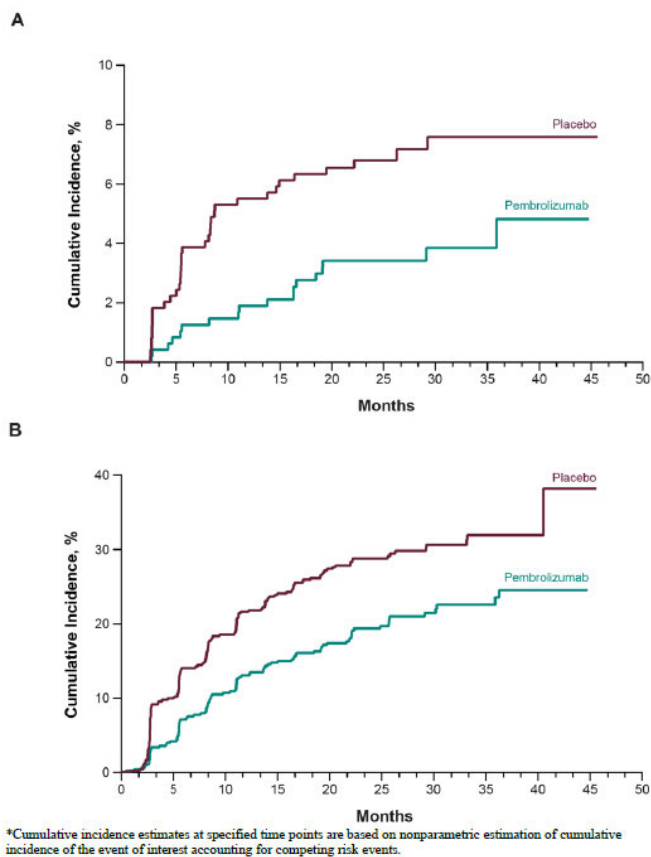
MSD anser det for afgørende, at adjuverende behandling med pembrolizumab er tolerabelt set fra patienternes syn, og altså signifikant reducerer risikoen for recidiv og forlænger overlevelsen efter nefrektomi uden at forringe patienternes livskvalitet.

7.1.6.3 Lokal og fjernrecidiv

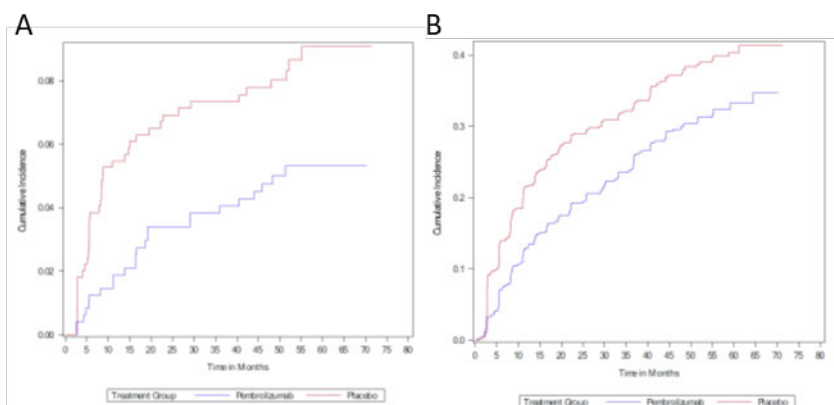
Det er klinisk relevant at opdele RCC patienter med recidiv efter nefrektomi i hhv. lokal (i samme nyre, kaldet disease-recurrence-specific survival 1/DRSS1)) og fjern (recidiv med viscerale metastaser med eller uden localrecidiv, DRSS2) recidiv, da behandlingsmodaliteten for lokalt recidiv oftest vil være kirurgi, mens fjern recidiv med viscerale metastaser oftest behandles med systemiske medicinske modaliteter (13, 75). Lokal recidiv omfattede renal fossa, nyreseng/perinefritiske rum, eller lokale lymfeknuder. Fjern recidiv omfattede binyrerne, fjerne lymfeknuder, kontralateral nyre eller ethvert andet organ, væv eller rum. Bekræftelse af recidiv via biopsi eller cytologi blev foretaget når muligt. Resultaterne for lokalt (DRSS1) og fjernt (DRSS2) recidiv for både IA1 og EMA-data med 6 måneders yderligere opfølgning viste at både lokale og fjerne recidiver for pembrolizumab-gruppen konsekvent var lavere sammenlignet med placebogruppen. Således havde 17 (3,4%) og 32 (6,6%) af patienterne fået lokalrecidiv ved IA1 i hhv. Pembrolizumab og placeboarmen, og tilsvarende havde 94 (19,8%) og 134 (28,2%) af patienterne fået fjernmetastatisk recidiv i pembrolizumab/placeboarmen (IA1). Ved EUR analysen med de 6 ekstra måneders opfølgning havde 108/496 patienter (21,8 %) i pembrolizumab armen fået et recidiv fordelt på 18 (3,4%) lokalrecidiv og 100 (19,3%) fjernrecidiv. I placeboarmen var antallet af recidiv 166/498 patienter (33,3 %) fordelt på 35 (6,8%) lokale og 149 (28,7%) fjernmetastatiske recidiv.

KN564 studiet viste desuden, at ca. 80% af tilbagefald sker i form af et fjernmetastatisk recidiv, som er korreleret med højere dødelighed (31, 69). Den store andel fjernmetastatisk recidiv stemmer overens med data fra en nyligt publiceret retrospektiv analyse der inkluderede 269 Medicare RCC-patienter diagnosticeret mellem 2007-2016 i de KN564 definerede intermedier-høj (95,9 %) og høj (4,1 %) risikogruppe fra den amerikanske SEER database. Af patienter med et recidiv efter nefrektomi viste dette studie at 10,8 % havde fået et lokalrecidiv og 89,2 % havde fået et fjernrecidiv(91). I Tabel 1 i indledningen ses antal events for lokal-/fjernrecidiv fra både IA1 og EUR data cutoffs, og på Figur 13 ses akkumuleret lokal samt fjernmetastatisk recidiv fra det sene data (EUR) cutoff med 30,1 måneders opfølgning. Data viser, at pembrolizumab reducerer risikoen for både lokalt og fjernmetastatisk recidiv efter nefrektomi.

Ved IA3 sås konsistente resultater ift. lokal- og fjernrecidiv som vist ovenfor for IA1 og EUR tidspunkterne. Således havde 174/496 patienter (35,1%) i pembrolizumab-armen fået et recidiv fordelt på 24 (4,8%) lokalrecidiv og 148 (29,8%) fjernrecidiv. I placebo-armen var antallet af recidiv 224/498 patienter (45,0%) fordelt på 42 (8,4%) lokale og 191 (38,4%) fjernmetastatiske recidiv.



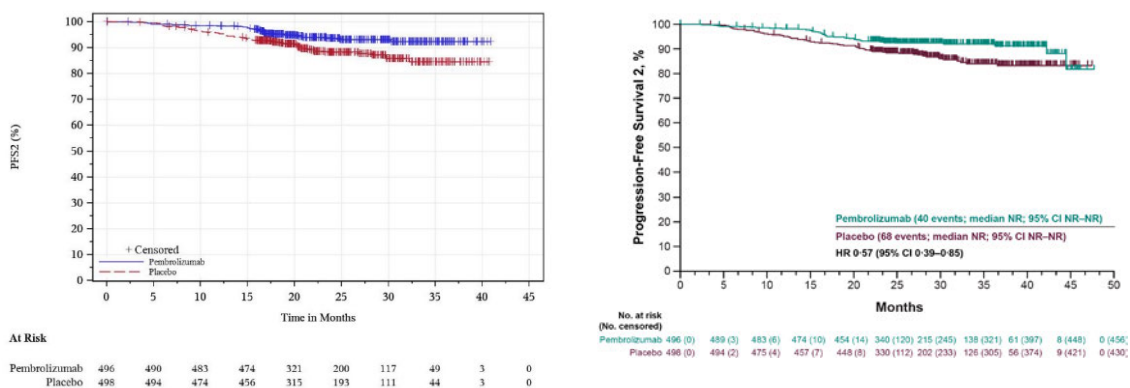
Figur 15 Kumulativ incidens af (A) lokal (DRSS1) samt (B) fjernmetastatisk (DRSS2) recidiv fra KN564, med 30,1 måneders opfølgning(31)-suppl.



Figur 16 Kumulativ incidens af (A) lokal (DRSS1) samt (B) fjernmetastatisk (DRSS2) recidiv fra KN564, med 56 mdr. opfølgning

7.1.6.4 PFS2

Desuden er et vigtigt endepunkt i adjuverende forsøg PFS2 – altså progression på efterfølgende linjer af behandling efter recidiv (her defineret som medicinsk behandling, altså frasat kirurgi og stråling). Grundet PFS2 analysens post hoc natur og det stadig relativt lave antal hændelser er denne analyse ligesom overlevelsesanalysen præmatur, men der ses igen en klar trend af bedre progressionsfri overlevelse på påbegyndt behandling efter recidiv hos de patienter der oprindeligt blev behandlet med adjuverende pembrolizumab. Dette modsiger bekymringen for at adjuverende behandling muligvis vil nedsætte effekten af efterfølgende behandling til metastatiske patienter. Ved IA1 var HR=0,52 (95% CI 0,34-0,81, nominal p=0,0018). Således er det interessant og relevant at ud af de 63 patienter med recidiv i pembrolizumab gruppen der fik efterfølgende medicinsk behandling var der 30 (47,6%) der progredierede eller døde på næste linje behandling, mens der ud af de 86 patienter med recidiv i placebogruppen der modtog efterfølgende medicinsk behandling var 56 (=65,1%) af patienterne der progredierede eller døde på næste linje behandling. Ved yderligere 6 måneders opfølgning (EUR data cutoff med 30,1 mdr. opfølgning) var HR=0,57 (0,39-0,85) med hhv. 40 og 68 events i pembrolizumab/placebogruppen, og stadig en større andel der progredierede på PFS2 analysen i placeboarmen. Med andre ord er der større risiko for at progrediere på næste linje behandling, hvis man fik et recidiv efter at have modtaget placebo frem for pembrolizumab, og dette til trods for, at en højere andel af patienter med medicinsk behandling efter recidiv i placeboarmen (59/99 eller 60%) end i pembrolizumab armen (16/67 eller 24%) fik immunbaseret behandling.



Figur 17 PFS2 ved de to data cutoffs med hhv. 24,1 (IA1 (30)) og 30,1 (EUR (31)) måneders opfølgning. PFS2 defineres ved progression på første efterfølgende behandling

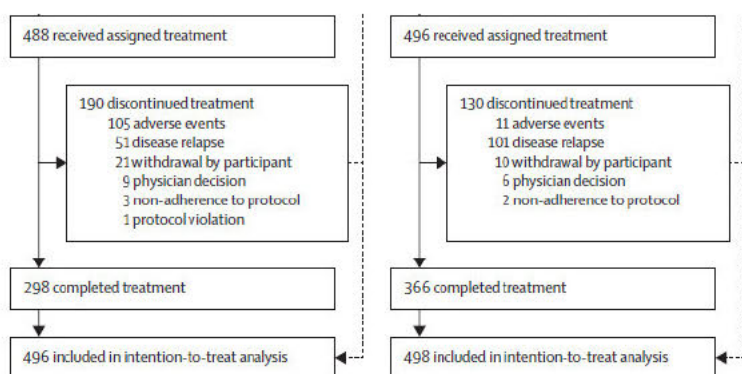
Der er ikke opgjort nye data for PFS2 fra IA3.

Disse data understøtter en langtidseffekt af adjuverende pembrolizumab, der ikke udlignes ved næste linje behandling og den generelle store kliniske merværdi.

7.1.6.5 Bivirkninger

Bivirkninger rapporteres hos patienter, som har modtaget minimum én dosis studiemedicin (All Patients as Treated (ApaT) population) som svarer til 488 patienter i pembrolizumab-gruppen og 496 patienter i placebogruppen. Den mediane behandlingslængde for grupperne var for begge grupper 11,1 mdr. (range 0,0-14,3 mdr. for pembrolizumab- og 0,0-15,4 mdr. i placebogruppen) svarende til median 17 modtagne doser i begge grupper. Det er vigtigt at have for øje at der her er tale om en aktiv behandling (adjuverende pembrolizumab) overfor placebo, der svarer til dansk klinisk praksis (opfølgning efter nefrektomi), både fordi det forventes at en aktiv behandling vil medføre flere bivirkninger end placebo, men også fordi at hovedparten af bivirkningerne i placebo-armen må antages at stamme fra komorbiditeter og alders-specifik tilstand hos patienterne – og at der er signifikante adverse events (bedre beskrivende ord end bivirkning i dette tilfælde) ved patienterne selv i placebo armen.

Den samlede incidens af bivirkninger var sammenlignelig i de 2 behandlingsgrupper. Andelen af deltagere, der havde "all-cause" og behandlingsrelaterede grad 3 til 5 bivirkninger, alvorlige bivirkninger og bivirkninger der førte til behandlingsophør var højere i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med placebogruppen ved IA1 [Tabel 11], som forventet i sammenligningen af en aktiv behandling (pembrolizumab) versus placebo. To dødsfald på grund af AE'er i pembrolizumab-gruppen (lungebetændelse og multipelt organ dysfunktionssyndrom) og 1 død på grund af AE'er i placebogruppen (intrakraniell blødning) blev rapporteret. Ingen af dødsfaldene blev vurderet behandlingsrelaterede af investigatorerne. Der blev ikke observeret nye typer af immunmedierede bivirkninger ifht. tidligere pembrolizumab studier. Der blev ikke rapporteret om ændringer i type, art, resultater og styring af bivirkninger af særlig interesse. Der blev ikke identificeret nogen klinisk meningsfulde forskelle mellem individuelle demografiske subpopulationer og den samlede mængde bivirkninger.



Figur 18 Oversigt over antal patienter og årsager til behandlingsophør. Modificeret fra (1)

Data med længst mulig opfølgning (EUR, 30,1 måneders opfølgning) viste at hhv. 298/488 (61%) patienter gennemførte pembrolizumab behandlingen mens 366/496 (73,7%) patienter gennemførte placebo behandlingen. Ved de ekstra 6 måneders opfølgning var der 105 (21,5%) patienter der afbrød behandling med pembrolizumab pga. en bivirkning mens 11 patienter (2,2%) afbrød placebo pga. bivirkninger, hvoraf hovedparten ikke var alvorlige (Figur 15). Altså yderligere 4 patienter i pembrolizumab armen og 1 patient i placebo armen siden opgørelsen ved IA1. Den hyppigst forekommende årsag til at afbryde behandling

udover bivirkninger var i begge grupper recidiv. Den mediane behandlingslængde for de 105 pembrolizumab patienter der afbrød behandling modtog gennemsnitligt 7 cykler (range, 1-16) med en median behandlingslængde på 4,4 måneder (range, 0,03-11,1) ved IA1. Mht. De 11 patienter i placebo gruppen, der afbrød behandling pga. en bivirkning, inkluderede disse: forhøjet blodkreatinin, artralgi, ataxia, choroid melanom, colon neoplasma, alkoholisk hepatitis, hepatotoksicitet, multiple skader, ikke-hjerte relateret brystsmerte, nethindeløsning og død. Generelt kan det siges for studiets patientpopulation, at den er karakteriseret ved relativt høj alder, og ~15% havde en ECOG performance status

på 1, hvilket indikerer betydende underliggende comorbiditeter udover deres nyrecancer. Da studiet er dobbeltblindet, er det ikke overraskende, at der for en vis andel af patienter - selv under placebo behandling - vil opstå kliniske udfordringer, der kræver behandlingsophør, selvom det næppe er relateret til placebo-behandlingen. Igen er den engelske term, adverse events, bedre beskrivende end det danske bivirkning, da sidstnævnte indikerer en kausal sammenhæng med (i dette tilfælde) placebo. Hhv. 96,3% og 91,1% af patienterne i pembrolizumab og placebo grupperne oplevede mindst én bivirkning uanset grad, mens 32,4% og 17,7% af patienterne i hhv. pembrolizumab/placebo grupperne oplevede bivirkninger af grad 3-5. De mest almindelig bivirkninger uanset grad i begge grupper var fatigue, diarré, kløe (pruritus), og artralgi i de to grupper. Bivirkningerne med størst forskel var hypothyroidisme, hypertyroidisme, kløe (pruritus) og udslæt. Disse er kendte bivirkninger for pembrolizumab og ingen nye sikkerhedssignaler blev fundet. 79,1% og 53,4% af patienterne i hhv pembrolizumab- og placebo-grupperne oplevede behandlingsrelaterede bivirkninger af enhver grad, mens 18,9% af patienterne i pembrolizumab-gruppen, og 1,2% i placebo-gruppen oplevede en behandlingsrelateret grad 3-4 bivirkning.

Tabel 12 Bivirkningstabel, IA1

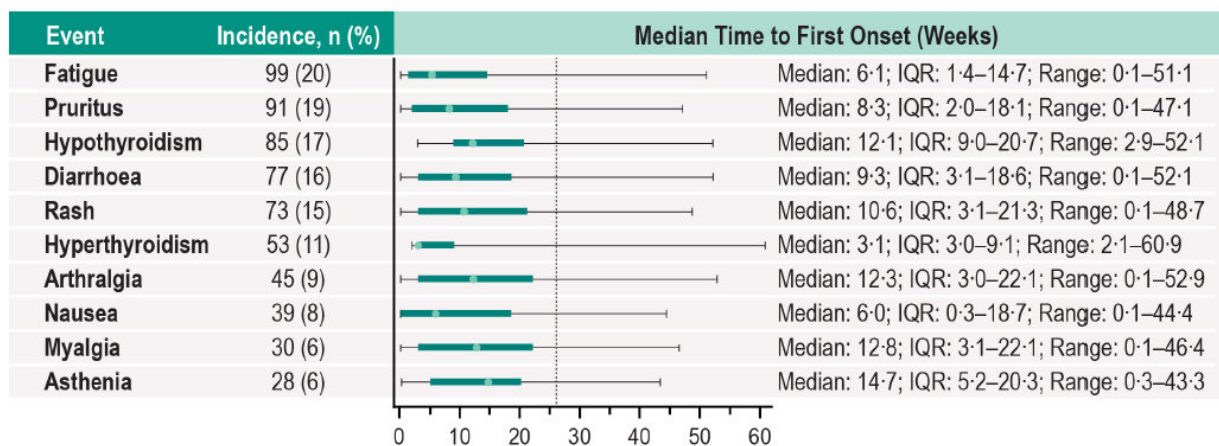
	Pembrolizumab		Placebo	
	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496	
with one or more adverse events	470	(96.3)	452	(91.1)
with no adverse event	18	(3.7)	44	(8.9)
with drug-related ^a adverse events	386	(79.1)	265	(53.4)
with toxicity grade 3-5 adverse events	158	(32.4)	88	(17.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	92	(18.9)	6	(1.2)
with serious adverse events	100	(20.5)	56	(11.3)
with serious drug-related adverse events	59	(12.1)	1	(0.2)
who died	2	(0.4)	1	(0.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued drug due to an adverse event	101	(20.7)	10	(2.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	86	(17.6)	3	(0.6)
discontinued drug due to a serious adverse event	49	(10.0)	5	(1.0)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	37	(7.6)	0	(0.0)

^a Determined by the investigator to be related to the drug.
 Non-serious adverse events up to 30 days and serious adverse events up to 90 days following the last dose of initial treatment phase are included.
 MedDRA preferred terms "Neoplasm progression", "Malignant neoplasm progression" and "Disease progression" not related to the drug are excluded.
 Database Cutoff Date: 14DEC2020.

20,5% og 11,3% i pembrolizumab- og placebo-gruppen havde mindst én alvorlig bivirkning (serious adverse event; SAE), og det tilsvarende tal for alvorlige behandlingsrelaterede bivirkninger var hhv. 12,1% og 0,2%. Immunrelaterede bivirkninger (præspecifiseret af MSD) af enhver grad og uden stillingtagen til sammenhæng med behandling forekom i 34,6% og 5,8% i pembrolizumab- hhv. placebo-gruppen. Immunrelaterede bivirkninger af grad 3-4 sås hos 8,6% og 0,6% i patienter behandlet med pembrolizumab vs. placebo. Der forekom ikke nogen dødsfald pga. immunmedierede bivirkninger. Steroid-brug blev opgjort fra patienter blev randomiseret og til de de udgik af studiet. 7,4% af patienter i pembrolizumab-gruppen og 0,6% i placebo-gruppen modtog høj-dosis corticosteroider (>40 mg pr. dag) mod immunrelaterede bivirkninger. for yderligere tabeller om bivirkninger se [Appendiks E Sikkerhedsdata for intervention og komparator\(er\)](#).

Baseret på pembrolizumab reference sikkerhedsdata (RSD) fra 5884 (hovedsageligt metastatiske) patienter, der har indgået i KEYNOTE studier, ved vi, at hovedparten af bivirkninger fra pembrolizumab er reversible og kan behandles med enten pausering/ophør af pembrolizumab, steroider eller best supportive care. Afgørende for behandling af bivirkninger og deres alvorlighed/varighed er tidlig opsporing og erfaring med multidisciplinær involvering af håndtering. De danske nyrekræftafdelinger har flere års håndtering med dette. Det er dog vigtigt at anføre, at

bivirkninger, især de immunrelaterede, ved pembrolizumab (og immunterapi generelt) kan være irreversible. Årsagen hertil er, at pembrolizumab øger immunsystemets aktivitet ved at blokere en negativ regulator af immunsystemets aktivitet (PD-1 receptoren). Dette kan ændre på tolerance af autoreaktive immunceller, f.eks. T celler, og derved forårsage bivirkninger, der har karakter af autoimmune sygdomme. Denne balance forskydes ikke nødvendigvis tilbage ved pausering eller ophør af behandling. Det er vigtigt at bemærke forskellen på bivirkninger ved anti CTLA-4 (som ipilimumab), anti-PD-1 (som pembrolizumab) og dobbeltimmunoterapi som nivolumab-ipilimumab. Et studie opgjorde irAEs gr. ≥ 3 ved ca. 6%, 24% og 55% for hhv. anti-PD-(L)1, anti-CTLA-4 og kombinationen af de to (92). Her beskrives også, at de fleste irAEs opstarter indenfor de første 12 uger af behandling med anti-PD-(L)1, og generelt afsluttet indenfor 6-8 uger(92). Irreversible bivirkninger kan være endokrine, hvor immunsystemet f.eks. angriber hormonproducerende celler i en kirtel - her kan f.eks. nævnes diabetes og hyper/hypothyroidisme som et eksempler. I nærværende studie var der opgjort 9/488 (1,8%) patienter i APaT populationen med grad 3 Type 1 diabetes melitus, og 5/488 (1%) patienter i pembrolizumab armen, der fik grad ≥ 3 diabetisk ketoacidose. I vores reference sikkerhedsdatasæt fra 5884 patienter, primært metastatiske patienter med forskellige tumorer, er der tilsvarende 0,3% med T1DM og 0,2% med diabetisk ketoacidose. Hyper- og hypothyroidisme samt binyreinsufficiens er også kendte endokrine bivirkninger, men her var alle registrerede tilfælde af thyroidisme grad 1-2 udover een patient hver med grad 3 hyper- og hypothyroidisme, og 6 patienter med grad 3-4 binyreinsufficiens. Hovedparten af disse blev behandlet med hormon-erstatning. Hovedparten af alle, samt immunrelaterede bivirkninger, begynder mediant 1-4 måneder fra behandlingsstart (Figur 16), og den mediane varighed af immunrelaterede bivirkninger (de af MSD på forhånd definerede bivirkninger af særlig interesse (AEOSI)) var 101 dage, mens bivirkninger hos 42,2% af patienter med en eller flere AEOSI ikke var afsluttet ved de 24,1 måneders opfølgning (IA1). Disse data er ikke opgjort for EUR data cutoff med 30,1 måneders opfølgning .(31, 93).



Figur 19 Tid (uger) til første hændelse af alle grader behandlingsrelaterede bivirkninger (incidens $\geq 6\%$ in pembrolizumab armen)(31)

På baggrund af gennemgang af bivirkningens profilerne i KN564 kan det konkluderes at:

- Bivirkningerne var håndterbare og konsistente med de allerede kendte bivirkninger for pembrolizumab
- Tillæg af pembrolizumab ikke øger incidensen af alvorlige bivirkninger (SAE), som ikke kan håndteres i klinikken (ekspertudsagn).
- Bivirkningsprofil ved immunterapi kan principielt forekomme overalt i kroppen. Vigtigt med god dialog mellem onkolog og patient for tidlig behandling og udredning af bivirkninger

Overordnet kan det konkluderes at adjuverende behandling med pembrolizumab til RCC patienter efter nefrektomi signifikant reducerede risikoen for recidiv mens den øgede mængde bivirkninger der tilføres patienter der ellers ikke ville være blevet medicinsk behandlet var håndterbar og som forventet.

Overordnet set er der ikke fremkommet nye behandlingsrelaterede bivirkninger siden IA1 og EMA-opdateringen med hhv. 24 og 30 måneders opfølgning. De få forskelle, der ses, skyldes, at nogle bivirkninger senere er blevet reklassificeret ifht. om de var relateret til behandling af investigatoren (eksempelvis hvis en formodet bivirkning viste sig at være relateret til en arvelig sygdom i stedet for til behandlingen). Dette drejede sig om én færre patient med grad >3 TRAE fra pembrolizumab gruppen (før 92, nu 91 patienter) samt tilføjelse af 2 patienter i pembrolizumab gruppen over bivirkninger der ledte til behandlingsstop (før 101, nu 103). Da behandlingen varede i 12 måneder, og alvorlige bivirkninger blev registreret i 90 dage efter sidste dosis, er dette et logisk resultat, da alle patienter havde færdiggjort de 12 måneders behandling allerede ved IA1.

MSD mener, at den håndterbare og forventede øgning af bivirkninger ved adjuverende pembrolizumab kombineret med den kliniske effekt indikerer en vigtig klinisk relevant merværdi for patienter med ccRCC efter nefrektomi.

8. Liste over eksperter

Speciallæge, Ph.D., Niels Fristrup, Kræftafdelingen på Aarhus Universitetshospital

9. Referencer

1. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.
2. Choueiri TK, P. Tomczak, S.H. Park, B. Venugopal, T. Ferguson, S.N. Symeonides, J. Hajek, Y.-H. Chang, J.-L. Lee, et al. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumabin Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2024; 390:1359-71.
3. Appleman LJ, Puligandla M, Pal SK, Harris W, Agarwal N, Costello BA, et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol.* 2019;37(15).
4. Bex A, Russo P, Tomita Y, Grunwald V, Ramirez LM, McHenry BM, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled trial of nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with localized renal cell carcinoma at high-risk of relapse after radical or partial nephrectomy (CheckMate 914). *J Clin Oncol.* 2020;38(15).
5. Correa AF, Jegede O, Haas NB, Flaherty KT, Pins MR, Messing EM, et al. Predicting Renal Cancer Recurrence: Defining Limitations of Existing Prognostic Models With Prospective Trial-Based Validation. *J Clin Oncol.* 2019;37(23):2062-71.
6. Marconi L, Sun M, Beisland C, Klatter T, Ljungberg B, Stewart GD, et al. Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(2):e92-e9.
7. Uzzo R, Bex A, Rini BI, Albiges L, Suarez C, Donaldson F, et al. A phase III study of atezolizumab (atezo) vs placebo as adjuvant therapy in renal cell carcinoma (RCC) patients (pts) at high risk of recurrence following resection (IMmotion010). *J Clin Oncol.* 2017;35.
8. Mattila KE, Laajala TD, Tornberg SV, Kilpelainen TP, Vainio P, Ettala O, et al. A three-feature prediction model for metastasis-free survival after surgery of localized clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):8650.
9. Azawi NH, Tesfalem H, Mosholt KS, Hoyerup P, Jensen ES, Malchau E, et al. Recurrence rates and survival in a Danish cohort with renal cell carcinoma. *Dan Med J.* 2016;63(4).

10. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCaData) DUCG. National årsrapport, 1. august 2017 - 31. juli 2018. In: Grupper DMC, editor. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_AArsrapport_2020_final_anonymiseret_280521.pdf2017-2018.
11. Dansk Renal Cancer Database (DaRenCaData) DUCG. Årsrapport 2020. In: Grupper DMC, editor. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_AArsrapport_2020_final_anonymiseret_280521.pdf2019-2020.
12. Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS*. 2014;122(8):708-14.
13. DaRenCa. Renalcellecarcinomer – kirurgisk behandling. Kliniske retningslinjer version 1.0. 25 januar 2021. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_kirurgi_v1.0_AdmGodk_140621.pdf2021.
14. Bencina G, Rolf Billeskov, Rasmine Bak, Ahmed Al-Sabbagh, Julie Højgaard Pedersen, Marina Lunetcas, Emma Heeno, Sara Tolouee, Tuba Ashraf, Niels Frstrup, and Nessn Azawi. Real-world recurrence patterns in a Danish cohort with renal cell carcinoma: Relevance for adjuvant treatment? *BJUI Compass*. 2024;Accepted, MAy 2024.
15. European Medicines Agency, KEYTRUDA Summary of Product Characteristics. . 2022.
16. McDermott DF, Lee JL, Bjarnason GA, Larkin JMG, Gafanov RA, Kochenderfer MD, et al. Open-Label, Single-Arm Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1020-8.
17. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bedke J, Capitanio U, Dabestani S, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol*. 2022.
18. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2022;81(2):134-7.
19. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Alva A, Baine M, Beckermann K, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):71-90.
20. Powles T, Albiges L, Bex A, Grunwald 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*. 2021;32(12):1511-9.
21. NT-rådet S. Keytruda (pembrolizumab) för adjuvant behandling av njurcellscancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-03-28. <https://janusinfo.se/download/18.7d30e5b617fcd9c0dc212848/1648640594485/Keytruda-adjuvant-vid-njurcancer-220328.pdf2022>.
22. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, Bosse D, Ruiz Ares GJ, Sweeney CJ, et al. Evaluation of disease-free survival as an intermediate metric of overall survival in patients with localized renal cell carcinoma: A trial-level meta-analysis. *Cancer*. 2018;124(5):925-33.
23. Haas NB, Song Y, Rogerio JW, Zhang S, Adejoro O, Carley C, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following first nephrectomy. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):4581-.
24. Oncology Center of Excellence. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) CfBEaRC. Renal Cell Carcinoma: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment Guidance for Industry. In: (FDA) USDoHaHSFaDA, editor. <https://www.fda.gov/media/142553/download2020>.
25. Gul A, Rini BI. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2019;125(17):2935-44.
26. Livingstone A, Milne D, Dempsey K, Muscat DM, Menzies AM, Howard K, et al. Should I Have Adjuvant Immunotherapy? An Interview Study Among Adults with Resected Stage 3 Melanoma and Their Partners. *Patient*. 2021;14(5):635-47.
27. Livingstone A, Agarwal A, Stockler MR, Menzies AM, Howard K, Morton RL. Preferences for Immunotherapy in Melanoma: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(2):571-84.
28. Merck & Co. Inc. Data on File. KEYNOTE-564: Efficacy Update Report - Data cutoff: June 14, 2020. 2021.
29. Laukhtina E, Quhal F, Mori K, Sari Motlagh R, Rajwa P, Yanagisawa T, et al. Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors as adjuvant treatment in patients with high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol Oncol*. 2022.
30. (CHMP) CfMPfHU. European Public Assessment Report (EPAR): KEYNOTE-564. 2022.

31. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
32. Corp. MSD. European Update Report, Summary of clinical efficacy, PEMBROLIZUMAB – P564V01MK3475, Renal Cell Carcinoma. Data CUTOFF 14-JUNE-2021. 2021.
33. Ezponda Casajus A, Calvo Imirizaldu M, de Torres Tajés JP, Garcia-Baizan A, Castanon Alvarez E, Cano Rafart D, et al. Immune-related adverse events as predictors of response in cancer patients undergoing immunotherapy. *Radiologia (Engl Ed).* 2020;62(2):131-8.
34. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2007;10(4):285-93.
35. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3763-9.
36. 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(1):139-44.
37. Bottomley A, Coens C, Mierzynska J, Blank CU, Mandala M, Long GV, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):655-64.
38. Qi X, Li Q, Che X, Wang Q, Wu G. The Uniqueness of Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Summary of the Process and Abnormality of Glucose Metabolism and Lipid Metabolism in ccRCC. *Front Oncol.* 2021;11:727778.
39. Reed JP, Posadas EM, Figlin RA. Developments in the use of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2019;19(3):259-71.
40. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer 2020 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>].
41. Tannir NM, Frontera OA, Hammers HJ, Carducci MA, McDermott DF, Salman P, et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol.* 2019;37(7_suppl):547-.
42. 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.* 2021;39(15_suppl):4500-.
43. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):829-41.
44. 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. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(14):1289-300.
45. Staehler M, Motzer RJ, George DJ, Pandha HS, Donskov F, Escudier B, et al. Adjuvant sunitinib in patients with high-risk renal cell carcinoma: safety, therapy management, and patient-reported outcomes in the S-TRAC trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018;29(10):2098-104.
46. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1249-52.
47. Eggermont AM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(5):643-54.
48. Robert C RA, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology.* 2019;20(9).
49. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer 2018 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>].

50. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17009.
51. Liu Y, Jiang Y. Nephrectomy – Procedures 2021 [Available from: <https://www.clinicalpainadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/anesthesiology/nephrectomy-procedures/>].
52. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. Semin Oncol. 2013;40(4):482-91.
53. Merck. Structured Literature Review To Assess Disease Burden In Renal Cell Carcinoma In Adjuvant Setting (Version 3.0). 2021.
54. ACS. American Cancer Society. Kidney and Pelvis Cancer: Available at: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/about/key-statistics.html> 2020 [
55. NCCN (2020). "Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Kidney Cancer V.1.2021. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. All rights reserved. Accessed [September 2, 2020]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org." NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.
56. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging form supplement 2018 [Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>].
57. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). Urology. 2000;56(1):58-62.
58. Novick A CS. Renal tumors. Campell's Urology. 8th ed2002.
59. Sufirin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. Semin Urol. 1989;7(3):158-71.
60. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. J Urol. 1978;119(4):468-71.
61. Fahn HJ, Lee YH, Chen MT, Huang JK, Chen KK, Chang LS. The incidence and prognostic significance of humoral hypercalcemia in renal cell carcinoma. J Urol. 1991;145(2):248-50.
62. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF, Jr. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. American journal of epidemiology. 1998;148(5):424-30.
63. Jensen BW, Meyle KD, Madsen K, Sorensen TIA, Baker JL. Early life body size in relation to risk of renal cell carcinoma in adulthood: a Danish observational cohort study. Eur J Epidemiol. 2020;35(3):251-8.
64. van der Mijl JC, Al Hussein Al Awamlh B, Islam Khan A, Posada-Calderon L, Oromendia C, Fainberg J, et al. Validation of risk factors for recurrence of renal cell carcinoma: Results from a large single-institution series. PLoS One. 2019;14(12):e0226285.
65. Abel EJ, Margulis V, Bauman TM, Karam JA, Christensen WP, Krabbe LM, et al. Risk factors for recurrence after surgery in non-metastatic RCC with thrombus: a contemporary multicentre analysis. BJU Int. 2016;117(6b):E87-94.
66. Yang F, Zhou Q, Xing N. Comparison of survival and renal function between partial and radical laparoscopic nephrectomy for T1b renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(1):261-72.
67. Hamilton ZA, Capitanio U, Pruthi D, Ghali F, Larcher A, Patel DN, et al. Risk Factors for Upstaging, Recurrence, and Mortality in Clinical T1-2 Renal Cell Carcinoma Patients Upstaged to pT3a Disease: An International Analysis Utilizing the 8th Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Criteria. Urology. 2020;138:60-8.
68. Eriksen KT, Petersen A, Poulsen AH, Deltour I, Raaschou-Nielsen O. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the kidney and urinary bladder in a population-based study in Denmark, 1994-2003. Eur J Cancer. 2008;44(14):2030-42.
69. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD, Bensalah K, Gudmundsson E, Lam TB, et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. Eur Urol Focus. 2019;5(5):857-66.
70. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2002;20(1):289-96.
71. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27(34):5794-9.

72. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-71.
73. Tacconi EMC, Tuthill M, Protheroe A. Review of Adjuvant Therapies in Renal Cell Carcinoma: Evidence to Date. *Onco Targets Ther*. 2020;13:12301-16.
74. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4559-66.
75. DaRenCa. Renalcellecarcinomer – onkologisk behandling. Kliniske retningslinjer version 1.0. 25 januar 2021. . https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_onkologi_v1.0_AdmGodk_140621.pdf2021.
76. DaRenCa. Renalcellecarcinomer – Billeddiagnostik, Kliniske Retningslinjer. 1,0 ed. https://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Nyrecancer/DaRenCa_klinisk_retningslinje_billeddiagnostik_111019_Adm_godk.pdf2019.
77. Sorup S, Darvalics B, Khalil AA, Nordmark M, Haege M, Donskov F, et al. Treatment and Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial, Ovarian, Gastric and Kidney Cancer: A Nationwide Comprehensive Evaluation. *Clin Epidemiol*. 2021;13:871-82.
78. Ellebæk E BL, Svane IM, Schmidt H, Kjøhler UH, Madsen K. Danish Metastatic Melanoma Database- Report on the Medical Treatment of Danish Patients with Melanoma. DAMMED; 2021.
79. Nordcan. Nordcan prevalence tables, Kidney Cancer, Denmark [Online Database]. https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/prevalence_table?cancers=270&years=2018&sexes=1&populations=208&years_available=2022 [
80. Ho D, Kim HL. The potential role for neoadjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(12):777-82.
81. DaRenCa. Renalcellecarcinomer – onkologisk behandling. Kliniske retningslinjer version 1.0. 25 januar 2021. https://ducg.dk/fileadmin/ingen_mappe_valgt/DaRenCa_onkologi_v1.0_AdmGodk_140621.pdf2021.
82. Lee CH, Shah AY, Rasco D, Rao A, Taylor MH, Di Simone C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):946-58.
83. Berger B, Harrison M, Labriola M. Treatment of Recurrent Metastatic Renal Cell Carcinoma After Adjuvant Immunotherapy. *Kidney Cancer Journal*. 2022;20(4):99-105.
84. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, Duda DG, Jain RK. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):325-40.
85. Grunwald V, Powles T, Choueiri TK, Hutson TE, Porta C, Eto M, et al. Lenvatinib plus everolimus or pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: study design and rationale. *Future Oncol*. 2019;15(9):929-41.
86. Bimbatti D, Maruzzo M, Pierantoni F, Diminutto A, Dionese M, Deppieri FM, et al. Immune checkpoint inhibitors rechallenge in urological tumors: An extensive review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;170:103579.
87. Merck & Co. Inc. KEYTRUDA (pembrolizumab) Prescribing Information. 2021 [Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf].
88. Merck & Co. Inc. Data on File. KEYNOTE-564: Clinical Study Report - Data cutoff: December 14, 2020. 2021.
89. Soerensen AV, Donskov F, Hermann GG, Jensen NV, 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(3):553-62.
90. European Medicines Agency. KEYTRUDA Summary of Product Characteristics. 2021.
91. Sundaram M, Song Y, Rogério JW, Zhang S, Bhattacharya R, Adejoro O, et al. Clinical and economic burdens of recurrence following nephrectomy for intermediate high- or high-risk renal cell carcinoma: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare data. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2022;28(10):1149-60.
92. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-80.
93. European Medicines Agency E. EPAR-Keytruda-h-c-003820-ii-0110. 2022.

94. Haas NB, Song Y, Willemann Rogerio J, Zhang S, Adejoro O, Carley C, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma (RCC) following first nephrectomy. *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):4581-.
95. Haas NB, Song Y, Rogerio JW, Zhang S, Carley C, Zhu J, et al. Disease-free survival as a predictor of overall survival in localized renal cell carcinoma following initial nephrectomy: A retrospective analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare data. [Submitted manuscript under review]. 2021.
96. Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4064-75.

Appendiks A – Litteratursøgning efter effekt og sikkerhed ved intervention og komparator(er)

Da der i KN564 studiet er foretaget en direkte sammenligning mellem den nye behandling og den relevante komparator, er der ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere relevant dokumentation for effekt og sikkerhed for både intervention og komparator.

Det relevante studie der ligger til grund for denne ansøgning blev publiceret i New England Journal of Medicine og er: Choueiri TK, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694. doi: 10.1056/NEJMoa2106391(1). NCT-nummer: NCT03142334. Studiestart den 9. Juni 2017 og primær studie slutdato 14. december 2020. Estimeret endelig slutdato 28. december 2025. For fuld liste af studiekarakteristika, se appendix B.

Data brugt til denne ansøgning er data on file fra ovenstående publikation (1). Desuden den fra EMA udarbejdede EPAR samt den opdaterede analyse med 6 måneders ekstra opfølgning (European updated report; EUR) og den fra KN564 udarbejdede clinical study report (CSR) (30, 32, 88).

Til den opdaterede ansøgning om revurdering er data fra IA3, publiceret i New England Journal of Medicine ved Choueiri et al (2) og desuden data on file fra det danske RWE studie ved Sjællands Universitetshospital ledt af Nessn Azawi (14).

Appendiks B Hovedkarakteristika ved inkluderede undersøgelser

Forsøgets navn: Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564)		NCT-nummer: NCT03142334
Objektiv	<p><i>The purpose of this study is to evaluate the safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in the adjuvant treatment of adult participants who have undergone nephrectomy and have intermediate-high risk, high risk, or M1 no evidence of disease (M1 NED) renal cell carcinoma (RCC) with clear cell component.</i></p> <p><i>The primary study hypothesis is that pembrolizumab is superior to placebo with respect to Disease-free Survival (DFS) as assessed by the Investigator in male and female participants with intermediate-high risk, high risk and M1 NED RCC.</i></p>	
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, årstal	<p><i>Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma, Choueiri K et al., N Engl J Med. 2021 Aug 19;385(8):683-694</i></p> <p><i>Prevalence, Disease-free, and Overall Survival of Contemporary Patients With Renal Cell Carcinoma Eligible for Adjuvant Checkpoint Inhibitor Trials, Marconi L et al., Clin Genitourin Cancer. 2021 Apr;19(2):e92-e99.</i></p>	
Studietype og design	<p><i>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy Eligible patients were randomized 1:1 to receive either 200 mg pembrolizumab or placebo (normal saline) by intravenous (i.v.) infusion every 3 weeks. The intervention model was a parallel assignment and masking was quadruple (participant, care provider, investigator, and outcomes assessor). Participants was assigned to receive study treatment until disease recurrence, unacceptable adverse events (AEs), intercurrent illness that prevents further administration of treatment, Investigator's decision to withdraw the participant, noncompliance with study treatment or procedural requirements, administrative reasons requiring cessation of treatment, or until the participant has received 17 cycles of study treatment (approximately 1 year). Each cycle is 3 weeks long.</i></p> <p><i>With Protocol Amendment 02 (dated 04 Sep 2019), the secondary study objectives for the evaluation of pharmacokinetic (PK) parameters and the presence of pembrolizumab antidrug antibodies (ADA) were reclassified as tertiary study objectives.</i></p>	
Stikprøvestørrelse (n)	994 participants	
De vigtigste inklusions- og eksklusionskriterier	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Has histologically confirmed diagnosis of renal cell carcinoma (RCC) with clear cell component with or without sarcomatoid features</i> • <i>Female participants of childbearing potential must be willing to use an adequate method of contraception, for the course of the study through 120 days after the last dose of study treatment</i> • <i>Male participants of childbearing potential must agree to use an adequate method of contraception, starting with the first dose of study treatment through 120 days after the last dose of study treatment</i> • <i>Has intermediate-high risk, high risk, or M1 no evidence of disease (NED) RCC as defined by the following pathological tumor-node-metastasis and Fuhrman grading status:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Intermediate-high risk RCC: pT2, Grade 4 or sarcomatoid, N0, M0; pT3, Any Grade, N0, M0</i> 2. <i>High risk RCC: pT4, Any Grade N0, M0; pT Any stage, Any Grade, N+, M0</i> 3. <i>M1 NED RCC participants who present not only with the primary kidney tumor but also solid, isolated, soft tissue metastases that can be completely resected at one of the following: the time of nephrectomy (synchronous) or, ≤1 year from nephrectomy (metachronous)</i> • <i>Has received no prior systemic therapy for advanced RCC</i> 	

-
- *Has undergone a partial nephroprotective or radical complete nephrectomy (and complete resection of solid, isolated, soft tissue metastatic lesion(s) in M1 NED participants) with negative surgical margins*
 - *Must have undergone a nephrectomy and/or metastasectomy ≥ 28 days prior to signing informed consent and ≤ 12 weeks prior to randomization*
 - *Must be tumor-free as assessed by the Investigator and validated by either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan of the brain and chest, abdomen, and pelvis and a bone scan ≤ 28 days from randomization*
 - *Must have provided adequate tissue per the following: Nephrectomy only: tissue from nephrectomy (required); Synchronous M1 NED: tissue from nephrectomy (required) AND, metastasectomy tissue (if available); Metachronous M1 NED: tissue from metastasectomy (required) AND, nephrectomy tissue (if available)*
 - *Has an Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) score of 0 or 1*
 - *Has adequate organ function*

Exclusion Criteria:

- *Has had major surgery, other than nephrectomy and/or resection of pre-existing metastases for M1 NED participants, within 12 weeks prior to randomization*
 - *Has received prior radiotherapy for RCC*
 - *Has pre-existing brain or bone metastatic lesions*
 - *Has residual thrombus post nephrectomy in the vena renalis or vena cava*
 - *Has a diagnosis of immunodeficiency or is receiving chronic systemic steroid therapy (in dosing exceeding 10 mg daily of prednisone equivalent) or any other form of immunosuppressive therapy within 7 days prior the first dose of study treatment*
 - *Has an active autoimmune disease that has required systemic treatment in past 2 years (i.e., with use of disease modifying agents, corticosteroids, or immunosuppressive drugs). Replacement therapy is allowed*
 - *Has a known additional malignancy that is progressing or required active treatment ≤ 3 years ago. Exceptions include early-stage cancers (carcinoma in situ or Stage 1) treated with curative intent, basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, in situ cervical cancer, in situ prostate cancer, or in situ breast cancer that has undergone potentially curative therapy*
 - *Has a history of (non-infectious) pneumonitis that required steroids or has current pneumonitis*
 - *Has an active infection requiring systemic therapy*
 - *Has a history of, or is currently on, dialysis*
 - *Has a known history of human immunodeficiency virus (HIV) infection*
 - *Has known active hepatitis B or hepatitis C virus infection*
 - *Has a known history of active tuberculosis (Bacillus tuberculosis)*
 - *Has had a prior solid organ transplant*
 - *Has severe hypersensitivity (\geq Grade 3) to pembrolizumab and/or any of its excipients*
 - *Is pregnant or breastfeeding, or expecting to conceive or father children within the projected duration of the study, starting with the Screening visit through 120 days after the last dose of study treatment*
 - *Has received prior therapy with an anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD-1), anti-programmed cell death-ligand 1 (anti-PD-L1), or anti-programmed cell death-ligand 2 (anti-PD-L2) agent or with an agent directed to another co-inhibitory T-cell receptor*
-

	<p>(i.e., cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 [CTLA-4], OX-40, CD137 [tumor necrosis factor receptor superfamily member 9 (TNFRSF9)]) or has previously participated in a Merck pembrolizumab (MK-3475) clinical trial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Has received prior anticancer therapy, monoclonal antibody, chemotherapy, or an investigational agent or device within 4 weeks or 5 half-lives (whichever is longer) before first dose of study treatment or not recovered (i.e., must be \leq Grade 1 or at Baseline) from AEs due to previously administered agents • Has received a live vaccine within 30 days prior to the first dose of study treatment • Is currently participating in or has participated in a study of an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to the first dose of study treatment
Indgreb	496 participants started in the experimental arm. 488 participants treated: Participants receive pembrolizumab 200 mg via intravenous (IV) infusion on Day 1 of each 3-week cycle for up to 17 cycles (up to approximately 1 year).
Komparator(er)	498 participants started in the placebo arm. 496 participants treated. Participants receive placebo (saline solution) via IV infusion on Day 1 of each 3-week cycle for up to 17 cycles (up to approximately 1 year).
Opfølgningstid	Median follow up of 24,1 months (range 14,9 to 41,5).
Anvendes undersøgelsen i den sundhedsøkonomiske model?	Ja
Primære, sekundære og sonderende endepunkter	<p>Primary Endpoints</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disease-free Survival (DFS) as Assessed by the Investigator [Time Frame: Up to approximately 42 months (database cutoff date 14 Dec 2020)] DFS, as assessed by the investigator, is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence, distant kidney cancer metastasis(es), or death due to any cause, whichever occurs first. Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 no evidence of disease (NED) by investigator) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 versus 1), United States (US) participant (Yes versus No) within M0 group by investigator was used to report hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs). <p>Key Secondary Endpoint</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Overall Survival (OS) [Time Frame: Up to approximately 72 months] OS was defined as the time from randomization to death due to any cause. <p>Other Secondary Endpoints</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Number of Participants Who Experienced an Adverse Event (AE) [Time Frame: Nonserious AEs: Up to 30 days after last dose of study treatment (Up to approximately 13 months); Serious AEs: Up to 90 days after last dose of study treatment (Up to approximately 15 months)] An AE is defined as any unfavorable and unintended change in the structure, function, or chemistry of the body temporally associated with the use of the study treatment, whether or not considered related to the use of study treatment. Participants are monitored for the occurrence of nonserious AEs for up to 30 days after last dose of study treatment and of serious AEs for up to 90 days after last dose of study treatment. The number of participants who experience an AE will be assessed. 4. Number of Participants Who Discontinued Study Drug Due to an AE [Time Frame: Up to approximately 12 months]An AE is defined as any unfavorable and unintended change in the structure, function, or chemistry of the body temporally associated with the use of the study treatment, whether or not considered related to the use of study treatment. The number of participants who discontinue study treatment due to an AE will be assessed.

5. **First Local Disease Recurrence-specific Survival (DRSS1) as Assessed by the Investigator [Time Frame: Up to approximately 72 months]** DRSS1 is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence of RCC as assessed by the investigator. For DRSS1, only local recurrence is counted as an event.
6. **Second Disease Recurrence-Specific Survival (DRSS2) as Assessed by the Investigator [Time Frame: Up to approximately 72 months]** DRSS2 is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence with visceral lesion or occurrence of distant kidney cancer metastasis(es) with visceral lesion, whichever occurs first, as assessed by the investigator.
7. **Event-Free Survival (EFS) as Assessed by the Blinded Independent Central Review (BICR) [Time Frame: Up to approximately 72 months]** EFS is defined as time from randomization to the first documented local recurrence or occurrence of distant kidney cancer metastasis(es) among participants which by BICR were considered disease-free at baseline (M0/M1 NED); or disease progression among participants which by BICR were considered to have baseline disease (M1), or death due to any cause, whichever occurs first.
8. **DFS According to Participant Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression Status (Positive, Negative) as Assessed by the Investigator [Time Frame: Up to approximately 72 months]** DFS, as assessed by the investigator, is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence, or occurrence of distant kidney cancer metastasis(es), or death due to any cause, whichever occurs first. The PD-L1 expression status is based on combined positive score (CPS). If CPS is ≥ 1 , PD-L1 expression status is positive and if the CPS is <1 , PD-L1 expression status is negative.
9. **OS According to Participant PD-L1 Expression Status (Positive, Negative) [Time Frame: Up to approximately 72 months]** OS is defined as the time from randomization to death due to any cause. The PD-L1 expression status is based on combined positive score (CPS). If CPS is ≥ 1 , PD-L1 expression status is positive and if the CPS is <1 , PD-L1 expression status is negative.
10. **Change From Baseline in the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) Total Score [Time Frame: Baseline and Week 52]** The QLQ-C30 quality of life (QOL) questionnaire contains 5 functioning scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), 3 symptom scales (fatigue, nausea and vomiting, and pain) and single symptom items (dyspnoea, loss of appetite, insomnia, constipation and diarrhoea) and perceived financial impact of the disease. Items are scored on a 4-point scale (1=not at all, 2=a little, 3= quite a bit, 4=very much). The QLQ-C30 also contains 2 global health status scales that use 7-point scale scoring (1=very poor and 7=excellent). The change from baseline in the 2-item global health status/QOL life scale (range: 2-14) will be presented, with a higher score representing a higher QOL.
11. **Change From Baseline in the Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) Index Score [Time Frame: Baseline and Week 52]** The FKSI-DRS index consists of a 9-item questionnaire that assesses the extent of participant symptoms from kidney cancer over the previous 7 days. Responses are scored on a 5-point scale (0=Not at all to 4=Very much) and summed to generate an index symptom score. These scores can range from 0 to 36, with a higher score indicating more favorable kidney cancer symptom status. The change from baseline in the FKSI-DRS index score will be presented.

Primary endpoints included in the current application:

1. **Disease-free Survival (DFS) as Assessed by the Investigator [Time Frame: Up to approximately 42 months (database cutoff date 14 Dec 2020)]** DFS, as assessed by the

investigator, is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence, distant kidney cancer metastasis(es), or death due to any cause, whichever occurs first. Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 no evidence of disease (NED) by investigator) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 versus 1), United States (US) participant (Yes versus No) within M0 group by investigator was used to report hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs).

2. **Overall Survival (OS) [Time Frame: Up to approximately 72 months]** OS was defined as the time from randomization to death due to any cause.
3. **Adverse Events**
4. **QoL defined by Least means squares from baseline to week 52 using FKSI-DRS and EORTC-QLQ-C30**

Efficacy will be assessed in the intent-to-treat population (all randomly assigned patients) and analyzed by randomized treatment group. Safety will be assessed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug and will be analyzed by treatment received (APaT population).

Kaplan–Meier method is used to estimate rates of progression-free survival and overall survival.

Analysér af undergrupper

In the current application subgroup analyses were performed for the primary efficacy outcome measure (DFS). The study was not powered to show a statistical difference in these subgroups and as such these analyses are of post hoc nature, any given p-values nominal and results hypothesis driving.

Andre relevante oplysninger

Stratificering:

- M0 vs M1 NED
- For M0 gælder yderligere:
 - ECOG Performance status 0 vs 1
 - Patienter fra USA vs patienter ikke fra USA (5, 11)

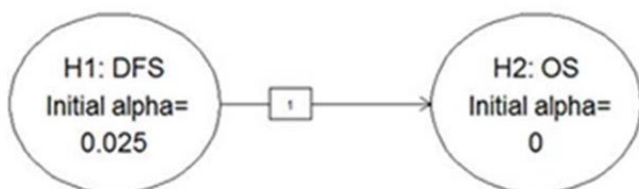
Statistisk analyseplan

I den statistiske analyseplan for KN564 var hypotese 1 (H1): Der er i højere grad forbedret DFS ved adjuverende behandling med pembrolizumab end ved placebo, og H2 ligeledes at der i højere grad er forbedret OS ved adjuverende behandling med pembrolizumab end ved placebo(1). Det primære endepunkt (DFS) har allokeret 2.5% alpha (1-sidet test), og hvis H0 forkastes, kan alpha recirkuleres til OS-analysen, som er det vigtigste sekundære endepunkt. Dette betyder også, at hvis det primære endepunkt, DFS, er signifikant bedre for pembrolizumab-armen versus placebo-armen, vil det understøtte studiets overordnede hypotese og studiet vil konkluderes som et positivt studie. Studiet har 95% power til at vise en effekt på DFS på HR=0.7 med en 1-sidet alpha på 2,5%.

Andre sekundære endepunkter var antal patienter med hhv. alle bivirkninger, alvorlige bivirkninger og bivirkninger der ledte til afbrydelse af behandling. Desuden hhv. antal patienter med lokal og fjern recidiv (kaldet disease recurrence-specific survival 1 (DRSS1) og -2), event free survival (EFS) ved BICR, DFS og OS stratificeret på PD-L1 status (CPS \leq / $>$ 1), samt QoL (gennemsnitlig ændring fra baseline ved EORTC-QLQ-C30 global sundhedsstatus og fysisk funktion samt FKSI-DRS score).

For IA1 blev der udført analyser af effekt på 'intention-to-treat' (ITT) populationen, og der blev udført analyser af sikkerhed på 'All Participants as Treated' (APaT) populationen, som omfattede alle randomiserede deltagere, der modtog mindst 1 dosis af studieintervention (1). DFS og OS blev evalueret ved at sammenligne pembrolizumab med placebo ved hjælp af en stratificeret log-rangeringstest. Estimering af hazard ratioen (HR) blev udført ved hjælp af en

stratificeret Cox regressionsmodel. Event-rater over tid blev estimeret inden for hver behandlingsgruppe ved hjælp af Kaplan-Meier (KM)-metoden. Maurer- og Bretz-multiplicitetsstrategien for gruppe-sekventielt design blev anvendt til det primære slutpunkt DFS og det vigtigste sekundære endepunkt OS med henblik på at have en stærk kontrol for type I-fejl (28, 88).



DFS blev testet ved efter IA1 og var præspecificeret ved ca. 265 tilfælde af recidiv svarende til 80% af det estimerede antal recidiv ved den endelige analyse (final analysis). Desuden vises DFS fra 6 måneders yderligere opfølgning efter IA1 efterspurgt af EMA i forbindelse med processen om godkendelse herfra(28). OS-data er stadig præmature med kun 51 events (26% af de planlagte OS-events der forventes til final analysis) i den oprindelige publikation(1) samt 66 ved de ekstra 6 måneders opfølgning svarende til 33% af de 200 events der er præspecificeret ved den endelige OS analyse.

Appendiks C Baselinekarakteristika hos patienter i undersøgelser, der anvendes til sammenlignende analyse af effekt og sikkerhed

Baseline karakteristika for ITT populationen som blev anvendt ved effekt sammenligninger. Der er ikke angivet særskilte baseline karakteristika for APaT populationen, der dog kun tæller 10 færre patienter end ITT og derfor anses nedenstående tabel for at være dækkende for begge populationer.			
	KEYTRUDA (n=496)	Placebo (n=498)	Total (N=994)
Male, n (%)	347 (70.0)	359 (72.1)	706 (71.0)
Age			
Median (range), years	60.0	60.0	60.0
≥65, n (%)	158 (31.9)	172 (34.5)	330 (33.2)
Race			
White race, n (%)	372 (75.0)	377 (75.7)	749 (75.4)
Asian, n (%)	63 (12.7)	75 (15.1)	138 (13.9)
American Indian or Alaska Native	10 (2.0)	2 (0.4)	12 (1.2)
Black or African American	7 (1.4)	5 (1.0)	12 (1.2)
Multiple	8 (1.6)	5 (.0)	13 (1.3)
Missing	36 (7.3)	34 (6.8)	
Region, n (%)			
North America	133 (26.8)	125 (25.1)	258 (26.0)
European Union	188 (37.9)	187 (37.6)	375 (37.7)
Rest of the world	175 (35.3)	186 (37.3)	361 (36.3)
ECOG PS, n (%)			
0	421 (84.9)	426 (85.5)	847 (85.2)
1	75 (15.1)	72 (14.5)	147 (14.8)
Type of nephrectomy, n (%)			
Partial	37 (7.5)	38 (7.6)	75 (7.5)
Radical	559 (92.5)	460 (92.4)	919 (92.5)
PD-L1 status, n (%)			
CPS <1	124 (25.0)	113 (22.7)	237 (23.8)
CPS ≥1	365 (73.6)	383 (76.9)	748 (75.3)
Missing	7 (1.4)	2 (0.4)	9 (0.9)
Primary tumor, n (%)			
T1	11 (2.2)	15 (3.0)	26 (2.6)
T2	27 (5.4)	33 (6.6)	60 (6.0)
T3	444 (89.5)	437 (87.8)	881 (88.6)

Baseline karakteristika for ITT populationen som blev anvendt ved effekt sammenligninger. Der er ikke angivet særskilte baseline karakteristika for APaT populationen, der dog kun tæller 10 færre patienter end ITT og derfor anses nedenstående tabel for at være dækkende for begge populationer.

T4	14 (2.8)	13 (2.6)	27 (2.7)
Tumor Grade			
Grade 1	19 (3,8)	16 (3,2)	35 (3,5)
2	153 (30,8)	150 (30,1)	303 (30,5)
3	219 (44,2)	213 (42,8)	432 (43,5)
4	103 (20,8)	119 (23,9)	222 (23,2)
Missing	2 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,2)
Metastatic Staging, n (%)			
M0	467 (94.2)	469 (94.2)	936 (94.2)
M1 NED	29 (5.8)	29 (5.8)	58 (5.8)
RCC Risk Category, n (%)			
M0-Intermediate-High Risk	422 (85.1)	433 (86.9)	855 (86.0)
M0-High Risk	40 (8.1)	36 (7.2)	76 (7.6)
M0-Others	5 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.5)
M1 NED	29 (5.8)	29 (5.8)	58 (5.8)
Lymph node stage, n (%)			
N0	465 (93.8)	467 (93.8)	932 (93.8)
N1	31 (6.3)	31 (6.2)	62 (6.2)
Sarcomatoid Feature			
Presence	52 (10.5)	59 (11.8)	111 (11.2)
Absence	417 (84.1)	415 (83.3)	832 (83.7)
Unknown	27 (5.4)	24 (4.8)	51 (5.1)

Source: EPAR (30). Note: Participants in M0-Intermediate-high risk are pT2 (Grade 4 or sarcomatoid), N0, M0 or pT3 (Any Grade), N0, M0. Participants in M0-high risk are pT4 (Any Grade), N0, M0 or pT Any (Any Grade), N1 or greater, M0. Participants in M1 NED are participants who present not only with the primary kidney tumor but also solid, isolated, soft tissue metastases that were completely resected at the time of nephrectomy (synchronous) or <=1 year from nephrectomy (metachronous). Participants in M0-Others are T2 (grade <= 3)N0 M0 or T1 N0 M0.

CPS: Combined positive score; ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Score; ITT: Intention-to-treat; NED: No evidence of disease; PD-L1: Programmed death ligand 1; RCC: Renal cell carcinoma

Sammenlignelighed af patienter på tværs af studier

N/A

Sammenlignelighed af undersøgelsespopulationerne med danske patienter, der er berettiget til behandling

KN564 var et internationalt studie med deltagelse af 21 lande. Ovenfor ses at populationen der indgik havde en stor overvægt af patienter med kaukasiske oprindelse (>75%), samt at over 1/3 af patienterne var fra Europa, hvorfor patientgruppen overordnet vurderes til fint at repræsentere den danske patientpopulation. Derudover ses at medianalderen i KN564 var 60 år mod 66 år for kirurgisk behandlede RCC patienter i Danmark, der dog ikke kan sammenlignes direkte da medianalderen for danske patienter for de præcise inklusionskriterier i KN564 ikke findes. Dog har flere eksperter vurderet KN564 populationen til at være yngre end tilsvarende patienter der opereres i dansk klinisk praksis, men da både danske og internationale eksperter har udtalt at der vil være en tendens til at behandle flere yngre patienter med adjuverende immunterapi da risikoen for at dø af sin nyrecancer frem for af andre årsager (cardiovaskulære etc.) stiger med alderen, og derfor vil en anslået risk/benefit analyse af adjuverende behandling forskydes jo ældre patienten er. Derfor er det ikke overraskende at median alderen i KN564 er lidt lavere end den generelle median alder for alle danske patienter der behandles med kurativt intenderet kirurgi, da eksperter vurderer at ikke alle patienter der er egnede til adjuverende pembrolizumab ifølge KN564 kriterier vil blive behandlet i Danmark, ligesom det også har været tilfældet for adjuverende behandling mod melanom (78). I et nyligt endnu ikke publiceret dansk studie var medianalderen for danske patienter, der havde fået foretaget nefrektomi, også 66 år ligesom i DaRenCas årsrapport (11, 14)

I KN564 har langt hovedparten af inkluderede patienter pT3, hvilket også er tilfældet i Danmark når pT1 patienter sorteres fra de kirurgisk behandlede patienter. Den næstmest hyppige patientgruppe ifht. pT-stadie i KN564 er pT2, hvilket også afspejles i den danske population af kirurgisk behandlede patienter i DarenCas seneste årsrapport (1, 11).

Appendiks D Effektivitets- og sikkerhedsresultater pr. undersøgelse

Definition, validitet og klinisk relevans af inkluderede resultatmål

Outcome measure	Definition
Disease Free Survival (DFS). Primary endpoint	<p>DFS, as assessed by the investigator, is defined as the time from randomization to the first documented local recurrence, distant kidney cancer metastasis(es), or death due to any cause, whichever occurs first. Cox regression model with Efron's method of tie handling with treatment as a covariate stratified by metastasis status (M0 versus M1 no evidence of disease (NED) by investigator) and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 versus 1), United States (US) participant (Yes versus No) within M0 group by investigator was used to report hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs).</p> <p>For RCC patients after nephrectomy the fear of recurrence is a major contributor to negative QoL. Patients with recurrence experience symptoms, 3 times increased risk of death, shorter OS, poorer QoL and impose higher costs on health systems compared to patients with no recurrence. As many patients are still in the labor force and have good performance status, physical/psychological wellbeing in the form of delaying/preventing recurrence is the key clinical endpoint, whereas OS is secondary due to the relatively long life expectancy of these patients.</p>
Overall Survival (OS) Key secondary endpoint	<p>OS was defined as the time from randomization to death due to any cause. The goal of cancer treatment is to prolong overall survival a t minimal AE burden, so despite DFS being the preferred primary endpoint OS is still a key endpoint</p>
Safety, Adverse Events (AE)	<p>An AE is defined as any unfavorable and unintended change in the structure, function, or chemistry of the body temporally associated with the use of the study treatment, whether or not considered related to the use of study treatment. Participants are monitored for the occurrence of nonserious AEs for up to 30 days after last dose of study treatment and of serious AEs for up to 90 days after last dose of study treatment. The number of participants who experience an AE will be assessed:</p> <p>Number of Participants Who Experienced an Adverse Event (AE) [Time Frame: Nonserious AEs: Up to 30 days after last dose of study treatment (Up to approximately 13 months); Serious AEs: Up to 90 days after last dose of study treatment (Up to approximately 15 months)]</p> <p>Number of Participants Who Discontinued Study Drug Due to an AE [Time Frame: Up to approximately 12 months]</p>

Outcome measure	Definition
Quality of Life (QoL)	<p>The EORTC QLQ-C30 was developed to assess the quality of life of patients with cancer. It contains 30 questions (items), 24 of which aggregate into nine multi-item scales representing various aspects, or dimensions, of quality of life (QOL): one global scale, five functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), 3 symptom scales (fatigue, nausea, pain), and six additional single-symptom items assessing additional symptoms commonly reported by cancer patients (dyspnea, loss of appetite, insomnia, constipation and diarrhea) and perceived financial impact of the disease. Individual items are scored on a 4-point scale (1=not at all, 2=a little, 3=quite a bit, 4=very much). Raw scores for each scale are standardized into a range of 0 to 100 by linear transformation; a higher score on the global and functional scales represents a higher ("better") level of functioning, and a higher score on the symptom scale represents a higher ("worse") level of symptoms</p> <p>The FKSI-DRS is a reliable, valid, and responsive brief index of the most important symptoms associated with advanced kidney cancer – it was developed to follow the symptoms particularly caused by the disease and not the treatment by answering 9 questions found via clinician and patient interviews. Individual items are scored on a 5-point scale (0=not at all, 1=a little bit, 2=somewhat, 3=quite a bit, 4=very much). Scores fall between 0-36 with higher scores meaning less symptoms and expectedly higher QoL.</p> <p>It is important to bear in mind that these instruments have been developed for patients with active cancer disease and also in an era where chemotherapy was a predominant treatment regimen. Hence, they are not developed nor validated for adjuvant treatment of disease free patients, and the results should be viewed in that light.</p>

Resultater pr. undersøgelse

Tabel A3a Resultater af KN564 (NCT03142334) – IA1 follow up 24,1 months

Outcome	Study arm	N	Estimated absolute difference in effect				Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
			Result (CI)	Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	1-sided P value		
(DFS) rates	Pembrolizumab	496	109 events (22,0%)	42 events (8,3%)	N/A	N/A	HR: 0,68	0,53-0,87	0.001	The disease free survival (DFS) rates are based on the Kaplan-Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification and study arm.	1
	Placebo	498	151 events (30,3%)								
24 month (DFS)	Pembrolizumab	496	77,3% (72,8–81,1)	9,2% ARR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	The disease free survival (DFS) rates are based on the Kaplan-	1
	Placebo	498	68,1% (63,5–72,2)								

Tabel A3a Resultater af KN564 (NCT03142334) – IA1 follow up 24,1 months

<i>Overall survival (OS)</i>	Pembrolizumab	496	18 events (3,6%)	15 events (3,0%)	N/A	N/A	HR: 0,54	0,30-0,96	0,0164	<i>Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification and study arm.</i>	1	
	Placebo	498	33 events (6,6%)							<i>The survival rates are based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.</i>		
<i>24 month OS</i>	Pembrolizumab	496	96,6% (94,3-98,0)	3,1% ARR	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<i>The survival rates are</i>	1	

Tabel A3a Resultater af KN564 (NCT03142334) – IA1 follow up 24,1 months

	Placebo	498	93,5 (90,5- 95,6)								
											based on the Kaplan–Meier estimator. The HR is based on a Cox proportional hazards model with adjustment for stratification, and study arm.
All cause safety grade 3-4 as-treated population	Pembrolizum ab	488	158 events (32,4%)	-14,7 absolute risk reduction	N/A	N/A					Safety will be assessed in all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug and will be analyzed by treatment received. Safety will be monitored throughout the study and for 30 days
	Placebo	496	88 events (17,7%)								1, (88)

Tabel A3a Resultater af KN564 (NCT03142334) – IA1 follow up 24,1 months

after the end of treatment (90 days for serious adverse events). Safety analysis will include the incidence, causality and outcome of adverse events; changes in vital signs; and changes in laboratory values. Adverse events will be graded and recorded throughout the trial and follow-up period per the National Cancer Institute Common

Tabel A3a Resultater af KN564 (NCT03142334) – IA1 follow up 24,1 months

Terminology
Criteria for
Adverse
Events version
4

Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	1-sided P value		
EORTC QLQ-C30 global health status/QoL scores Baseline – week 52	Pembrolizumab	484	-4,25 (-6,32, -2,19)	-2,57	-5,22, 0,08	0,0571	N/A	N/A	N/A	PROs were assessed at Cycles 1, 5, 9, 13, and 17, as well as at discontinuation, 30-day follow-up, and annually during post-treatment follow-up until disease recurrence or new anticancer treatment was initiated for all patients receiving at least 1 dose of study treatment. The 3 prespecified PRO endpoints were mean change from baseline in FKSI-DRS score, EORTC-QLQC30 global health status/quality of life scores, and EORTC-QLQ-C30 physical functioning scale. Nominal p-values were computed for between-treatment group comparisons. Results were not adjusted for multiplicity, and therefore should be interpreted with caution. Pairwise comparisons of least square means differences were performed.	(30)
	Placebo	492	-1.68 (-3.69, 0.32)								
EORTC QLQ-C30	Pembrolizumab	484	-1,81 (-3,19, -0,43)	-0,91	[redacted]	[redacted]	N/A	N/A	N/A	PROs were assessed at Cycles 1, 5, 9, 13, and 17, as well as at discontinuation, 30-day follow-up, and annually during post-treatment follow-up	1, (88)
	Placebo	492	-0,9 (-2,23, 0,44)								

physical
functioning
scale
Baseline –
week 52

until disease recurrence or new anticancer treatment was initiated for all patients receiving at least 1 dose of study treatment. The 3 prespecified PRO endpoints were mean change from baseline in FKSI-DRS score, EORTC-QLQC30 global health status/quality of life scores, and EORTC-QLQ-C30 physical functioning scale. Nominal p-values were computed for between-treatment group comparisons. Results were not adjusted for multiplicity, and therefore should be interpreted with caution. Pairwise comparisons of least square means differences were performed.

FKSI-DRS	Pembrolizumab	483	-1,12 (-1,53, -0,71)	-0,67	-1,23,	0,017	N/A	N/A	N/A
Baseline – week 52	Placebo	492	-0,45 (-0,84, 0,05)		-0,12				

PROs were assessed at Cycles 1, 5, 9, 13, and 17, as well as at discontinuation, 30-day follow-up, and annually during post-treatment follow-up until disease recurrence or new anticancer treatment was initiated for all patients receiving at least 1 dose of study treatment. The 3 prespecified PRO endpoints were mean change from baseline in FKSI-DRS score, EORTC-QLQC30 global health status/quality of life scores, and EORTC-QLQ-C30 physical functioning scale. Nominal p-values were computed for between-treatment group comparisons. Results were not adjusted for multiplicity, and therefore should be interpreted with caution. Pairwise comparisons of least square means differences were performed.

Appendiks E Sikkerhedsdata for intervention og komparator(er)

Adverse event summary

AEs were coded using MedDRA (Version 23.1). AEs were monitored throughout the study and graded in severity according to the guidelines outlined in the NCI CTCAE Version 4.0. AEs were coded using MedDRA (Version 23.1). AEs were monitored throughout the study and graded in severity according to the guidelines outlined in the NCI CTCAE Version 4.0.

Table 13 Adverse Event Summary (APaT Population)

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496		5,884		9,218	
with one or more adverse events	470	(96.3)	452	(91.1)	5,690	(96.7)	8,890	(96.4)
with no adverse event	18	(3.7)	44	(8.9)	194	(3.3)	328	(3.6)
with drug-related ^a adverse events	386	(79.1)	265	(53.4)	4,132	(70.2)	6,375	(69.2)
with toxicity grade 3-5 adverse events	158	(32.4)	88	(17.7)	2,829	(48.1)	4,444	(48.2)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	92	(18.9)	6	(1.2)	913	(15.5)	1,490	(16.2)
with serious adverse events	100	(20.5)	56	(11.3)	2,266	(38.5)	3,449	(37.4)
with serious drug-related adverse events	59	(12.1)	1	(0.2)	656	(11.1)	1,049	(11.4)
who died	2	(0.4)	1	(0.2)	312	(5.3)	484	(5.3)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	39	(0.7)	66	(0.7)
discontinued drug due to an adverse event	101	(20.7)	10	(2.0)	790	(13.4)	1,215	(13.2)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	86	(17.6)	3	(0.6)	410	(7.0)	676	(7.3)
discontinued drug due to a serious adverse event	49	(10.0)	5	(1.0)	572	(9.7)	855	(9.3)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	37	(7.6)	0	(0.0)	245	(4.2)	392	(4.3)

^a Determined by the investigator to be related to the drug.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Most common Adverse Events

The most frequently reported AEs (incidence $\geq 20\%$) in the pembrolizumab arm of study KN564 were fatigue, diarrhoea, pruritus, arthralgia, hypothyroidism, and rash. The AEs with greatest percentage difference (risk difference of approximately $\geq 10\%$) between the pembrolizumab and placebo groups were hypothyroidism, hyperthyroidism, pruritus, and rash (see Figure "Between-treatment Comparisons in Grade 3-5 Adverse Events Selected Adverse Events ($\geq 1\%$ Incidence) and Sorted by Risk Difference").

The observed incidences of hypothyroidism (21.1% vs 11.1%) and hyperthyroidism (11.9% vs 4.2%) were higher in the Indication Dataset than in the RSD; all hypothyroidism and hyperthyroidism events in the Indication Dataset were Grade 1 and Grade 2 except for 1 participant each with Grade 3 hypothyroidism and Grade 3 hyperthyroidism. Blood creatinine increased (10.2% vs 4.4%) were also higher in the Indication Dataset than in the RSD; however, participants in study KN564 had prior nephrectomy (rate of blood creatinine increase was 8.5% in the placebo arm).

Table 14 Participants With Adverse Events (Incidence $\geq 10\%$ in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term (APaT Population)

	KN564 Data for Pembrolizumab ^a		KN564 Data for Placebo ^b		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ^c		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab ^d	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
Participants in population with no adverse events	470	(96.3)	452	(91.1)	5,690	(96.7)	8,890	(96.4)
Fatigue	145	(29.7)	120	(24.2)	1,884	(32.0)	2,789	(30.3)
Diarrhoea	124	(25.4)	111	(22.4)	1,200	(20.4)	1,870	(20.3)
Pruritus	111	(22.7)	65	(13.1)	1,060	(18.0)	1,591	(17.3)
Arthralgia	108	(22.1)	93	(18.8)	1,104	(18.8)	1,593	(17.3)
Hypothyroidism	103	(21.1)	18	(3.6)	651	(11.1)	1,034	(11.2)
Rash	98	(20.1)	53	(10.7)	904	(15.4)	1,291	(14.0)
Nausea	80	(16.4)	48	(9.7)	1,213	(20.6)	1,861	(20.2)
Cough	76	(15.6)	50	(10.1)	1,148	(19.5)	1,639	(17.8)
Headache	69	(14.1)	62	(12.5)	711	(12.1)	989	(10.7)
Hyperthyroidism	58	(11.9)	1	(0.2)	247	(4.2)	435	(4.7)
Asthenia	50	(10.2)	36	(7.3)	666	(11.3)	1,051	(11.4)
Blood creatinine increased	50	(10.2)	42	(8.5)	256	(4.4)	455	(4.9)
Back pain	49	(10.0)	64	(12.9)	662	(11.3)	1,023	(11.1)
Vomiting	41	(8.4)	28	(5.6)	732	(12.4)	1,173	(12.7)
Constipation	35	(7.2)	40	(8.1)	995	(16.9)	1,530	(16.6)
Decreased appetite	35	(7.2)	10	(2.0)	1,136	(19.3)	1,749	(19.0)
Dyspnoea	31	(6.4)	27	(5.4)	989	(16.8)	1,323	(14.4)
Pyrexia	31	(6.4)	23	(4.6)	746	(12.7)	1,135	(12.3)
Anaemia	20	(4.1)	18	(3.6)	836	(14.2)	1,340	(14.5)

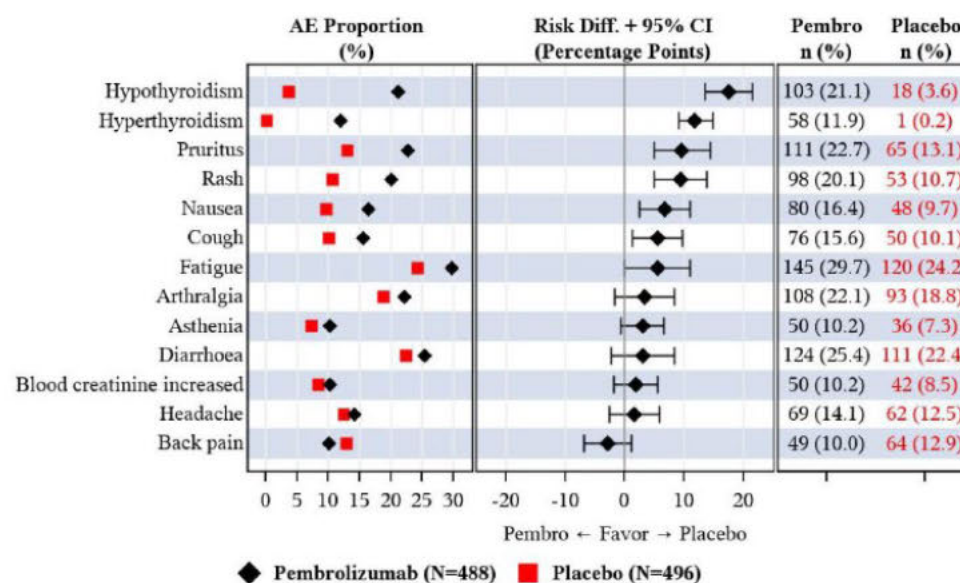
Every participant is counted a single time for each applicable row and column.

A specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

Non-serious adverse events up to 30 days of last dose and serious adverse events up to 90 days of last dose are included.

MedDRA preferred terms "Neoplasm Progression", "Malignant Neoplasm Progression" and "Disease Progression" not related to the drug are excluded.

Figure 20 Between-treatment Comparisons in AEs; Selected AEs ($\geq 10\%$ Incidence) and Sorted by Risk



	KN564 Data for Pembrolizumab ^a		KN564 Data for Placebo ^b		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ^c		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab ^d	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
	386	(79.1)	265	(53.4)	4,132	(70.2)	6,375	(69.2)

with no adverse events	102	(20.9)	231	(46.6)	1,752	(29.8)	2,843	(30.8)
Fatigue	99	(20.3)	71	(14.3)	1,170	(19.9)	1,686	(18.3)
Pruritus	91	(18.6)	57	(11.5)	836	(14.2)	1,230	(13.3)
Hypothyroidism	86	(17.6)	13	(2.6)	565	(9.6)	895	(9.7)
Diarrhoea	77	(15.8)	51	(10.3)	630	(10.7)	956	(10.4)
Rash	73	(15.0)	36	(7.3)	676	(11.5)	957	(10.4)
Hyperthyroidism	50	(10.2)	0	(0.0)	219	(3.7)	384	(4.2)
Arthralgia	46	(9.4)	43	(8.7)	464	(7.9)	673	(7.3)
Nausea	39	(8.0)	23	(4.6)	535	(9.1)	748	(8.1)
Myalgia	30	(6.1)	20	(4.0)	232	(3.9)	341	(3.7)
Asthenia	28	(5.7)	23	(4.6)	363	(6.2)	545	(5.9)
Decreased appetite	15	(3.1)	2	(0.4)	461	(7.8)	657	(7.1)

Grade ≥ 3 Adverse Events

Table 15 Participants With Grade 3-5 Adverse Events (Incidence $\geq 1\%$ in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
	158	(32.4)	88	(17.7)	2,829	(48.1)	4,444	(48.2)
with no adverse events	330	(67.6)	408	(82.3)	3,055	(51.9)	4,774	(51.8)
Hypertension	14	(2.9)	13	(2.6)	102	(1.7)	152	(1.6)
Alanine aminotransferase increased	11	(2.3)	1	(0.2)	61	(1.0)	120	(1.3)
Aspartate aminotransferase increased	8	(1.6)	1	(0.2)	65	(1.1)	141	(1.5)
Diarrhoea	8	(1.6)	1	(0.2)	79	(1.3)	129	(1.4)
Hyperglycaemia	7	(1.4)	3	(0.6)	64	(1.1)	111	(1.2)
Pneumonia	7	(1.4)	1	(0.2)	242	(4.1)	351	(3.8)
Adrenal insufficiency	6	(1.2)	1	(0.2)	18	(0.3)	32	(0.3)
Lipase increased	6	(1.2)	0	(0.0)	16	(0.3)	27	(0.3)
Acute kidney injury	5	(1.0)	0	(0.0)	51	(0.9)	86	(0.9)
Diabetic ketoacidosis	5	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.2)	17	(0.2)
Fatigue	5	(1.0)	0	(0.0)	144	(2.4)	224	(2.4)
Colitis	4	(0.8)	0	(0.0)	60	(1.0)	93	(1.0)
Pulmonary embolism	3	(0.6)	3	(0.6)	91	(1.5)	133	(1.4)
Vomiting	3	(0.6)	0	(0.0)	42	(0.7)	89	(1.0)
Abdominal pain	2	(0.4)	1	(0.2)	42	(0.7)	106	(1.1)
Arthralgia	2	(0.4)	2	(0.4)	58	(1.0)	75	(0.8)
Hypokalaemia	2	(0.4)	1	(0.2)	58	(1.0)	89	(1.0)
Hyponatraemia	2	(0.4)	6	(1.2)	153	(2.6)	231	(2.5)
Pneumonitis	2	(0.4)	0	(0.0)	83	(1.4)	109	(1.2)
Urinary tract infection	2	(0.4)	3	(0.6)	73	(1.2)	104	(1.1)
Anaemia	1	(0.2)	0	(0.0)	233	(4.0)	427	(4.6)
Asthenia	1	(0.2)	1	(0.2)	58	(1.0)	108	(1.2)
Back pain	1	(0.2)	1	(0.2)	64	(1.1)	97	(1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(0.2)	0	(0.0)	48	(0.8)	95	(1.0)
Decreased appetite	1	(0.2)	0	(0.0)	74	(1.3)	120	(1.3)
Dehydration	1	(0.2)	0	(0.0)	62	(1.1)	102	(1.1)

Dyspnoea	1	(0.2)	0	(0.0)	131	(2.2)	177	(1.9)
Pleural effusion	1	(0.2)	1	(0.2)	68	(1.2)	100	(1.1)

Figure 21 Between-treatment Comparisons in Grade 3-5 Adverse Events Selected Adverse Events ($\geq 1\%$ Incidence) and Sorted by Risk Difference

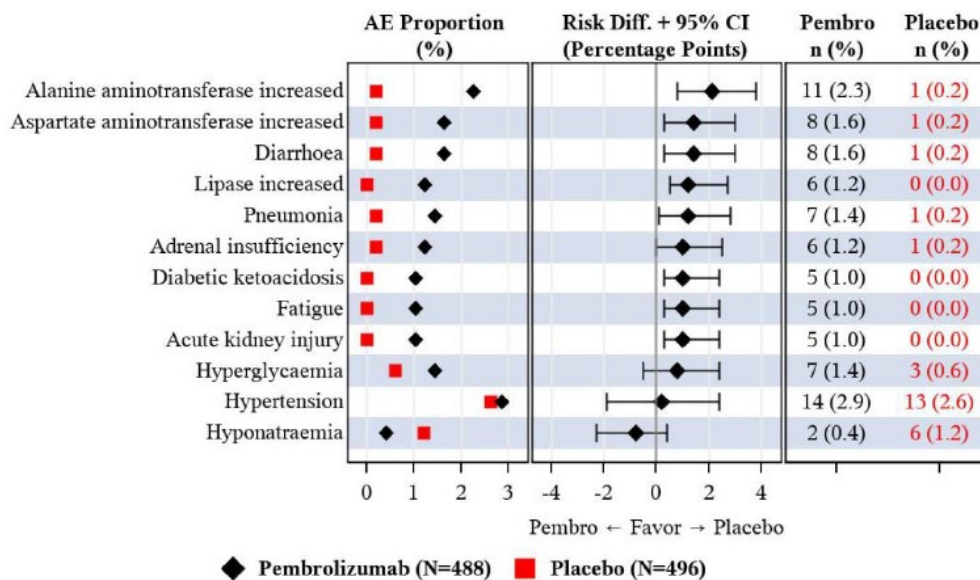


Table 16 Treatment-related Grade ≥ 3 Adverse Events Participants With Grade 3-5 Drug-Related Adverse Events (Incidence $\geq 1\%$ in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
	92	(18.9)	6	(1.2)	913	(15.5)	1,490	(16.2)
Participants in population with no adverse events	396	(81.1)	490	(98.8)	4,971	(84.5)	7,728	(83.8)
Alanine aminotransferase increased	9	(1.8)	1	(0.2)	35	(0.6)	68	(0.7)
Diarrhoea	8	(1.6)	0	(0.0)	55	(0.9)	86	(0.9)
Adrenal insufficiency	6	(1.2)	0	(0.0)	13	(0.2)	25	(0.3)
Aspartate aminotransferase increased	6	(1.2)	0	(0.0)	35	(0.6)	69	(0.7)
Diabetic ketoacidosis	5	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	16	(0.2)
Fatigue	4	(0.8)	0	(0.0)	63	(1.1)	100	(1.1)
Pneumonitis	2	(0.4)	0	(0.0)	78	(1.3)	103	(1.1)

Serious adverse event/deaths/other significant events

Serious Adverse Events (SAEs)

Table 17 Participants With Serious Adverse Events Up to 90 Days of Last Dose (Incidence \geq 1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term

	KN564 Data for Pembrolizumab ^a		KN564 Data for Placebo ^b		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ^c		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab ^d	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
	100	(20.5)	56	(11.3)	2,266	(38.5)	3,449	(37.4)
Participants in population with no adverse events	388	(79.5)	440	(88.7)	3,618	(61.5)	5,769	(62.6)
Acute kidney injury	6	(1.2)	0	(0.0)	50	(0.8)	95	(1.0)
Adrenal insufficiency	6	(1.2)	0	(0.0)	18	(0.3)	32	(0.3)
Pneumonia	6	(1.2)	1	(0.2)	246	(4.2)	348	(3.8)
Colitis	5	(1.0)	1	(0.2)	59	(1.0)	88	(1.0)
Diabetic ketoacidosis	5	(1.0)	0	(0.0)	9	(0.2)	17	(0.2)
Pneumonitis	3	(0.6)	0	(0.0)	117	(2.0)	157	(1.7)
Diarrhoea	1	(0.2)	0	(0.0)	59	(1.0)	84	(0.9)
Dyspnoea	1	(0.2)	0	(0.0)	81	(1.4)	97	(1.1)
Pleural effusion	1	(0.2)	1	(0.2)	83	(1.4)	113	(1.2)
Pulmonary embolism	1	(0.2)	3	(0.6)	71	(1.2)	99	(1.1)
Urinary tract infection	1	(0.2)	2	(0.4)	59	(1.0)	83	(0.9)
Anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	59	(1.0)	101	(1.1)
Pyrexia	0	(0.0)	1	(0.2)	67	(1.1)	102	(1.1)

Drug-related Serious Adverse Events (SAEs)

Table 18 Participants With Drug-related SAEs Up to 90 Days of Last Dose (Incidence \geq 1% in One or More Treatment Groups) By Decreasing Frequency of Preferred Term

	KN564 Data for Pembrolizumab ^a		KN564 Data for Placebo ^b		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ^c		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab ^d	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more adverse events	488		496		5,884		9,218	
	59	(12.1)	1	(0.2)	656	(11.1)	1,049	(11.4)
Participants in population with no adverse events	429	(87.9)	495	(99.8)	5,228	(88.9)	8,169	(88.6)
Adrenal insufficiency	6	(1.2)	0	(0.0)	14	(0.2)	26	(0.3)
Colitis	5	(1.0)	1	(0.2)	51	(0.9)	78	(0.8)
Diabetic ketoacidosis	5	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.1)	16	(0.2)
Pneumonitis	3	(0.6)	0	(0.0)	111	(1.9)	150	(1.6)

Deaths

The incidence of deaths (up to 90 days after the last dose of study intervention) due to AEs was 0.4% (n=2) in the Indication Dataset compared with 5.3% in the RSD.

The two deaths in the Indication Dataset were reported due to AEs with PTs of pneumonia and multiple organ dysfunction syndrome; and 1 death due to AEs was reported in the placebo group (PT: hemorrhage intracranial). None of the deaths were considered treatment related by the investigator. Other significant events - Adverse Events of Special Interest (AEOSI) AEOSI are immune-related events and infusion-related reactions associated with pembrolizumab.

Table 19 Adverse Event Summary AEOSI (APaT Population)

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizumab	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496		5,884		9,218	
with one or more adverse events	173	(35.5)	34	(6.9)	1,475	(25.1)	2,295	(24.9)
with no adverse event	315	(64.5)	462	(93.1)	4,409	(74.9)	6,923	(75.1)
with drug-related adverse events	155	(31.8)	22	(4.4)	1,282	(21.8)	2,005	(21.8)
with toxicity grade 3-5 adverse events	44	(9.0)	3	(0.6)	381	(6.5)	603	(6.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	43	(8.8)	0	(0.0)	331	(5.6)	532	(5.8)
with serious adverse events	41	(8.4)	1	(0.2)	381	(6.5)	583	(6.3)
with serious drug-related adverse events	39	(8.0)	1	(0.2)	337	(5.7)	522	(5.7)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.2)	20	(0.2)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.2)	20	(0.2)
discontinued drug due to an adverse event	39	(8.0)	0	(0.0)	232	(3.9)	372	(4.0)
discontinued drug due to a drug-related adverse event	38	(7.8)	0	(0.0)	228	(3.9)	367	(4.0)
discontinued drug due to a serious adverse event	21	(4.3)	0	(0.0)	156	(2.7)	238	(2.6)
discontinued drug due to a serious drug-related adverse event	21	(4.3)	0	(0.0)	154	(2.6)	236	(2.6)

Table 20 Participants With AEOSI (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) By AEOSI Category (APaT Population)

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ¹	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496		5,884	
with one or more adverse events	173	(35.5)	34	(6.9)	1,475	(25.1)
with no adverse events	315	(64.5)	462	(93.1)	4,409	(74.9)
Adrenal Insufficiency	10	(2.0)	1	(0.2)	47	(0.8)
Colitis	8	(1.6)	1	(0.2)	110	(1.9)
Encephalitis	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
Guillain-Barre Syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.1)
Hepatitis	5	(1.0)	0	(0.0)	56	(1.0)
Hyperthyroidism	58	(11.9)	1	(0.2)	247	(4.2)
Hypophysitis	2	(0.4)	0	(0.0)	36	(0.6)
Hypothyroidism	103	(21.1)	18	(3.6)	652	(11.1)
Infusion Reactions	7	(1.4)	5	(1.0)	138	(2.3)
Myasthenic Syndrome	3	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.1)
Myocarditis	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
Myositis	2	(0.4)	1	(0.2)	19	(0.3)

Nephritis	3 (0.6)	0 (0.0)	23 (0.4)
Pancreatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.3)
Pneumonitis	11 (2.3)	5 (1.0)	264 (4.5)
Sarcoidosis	4 (0.8)	0 (0.0)	10 (0.2)
Severe Skin Reactions	8 (1.6)	2 (0.4)	97 (1.6)
Thyroiditis	6 (1.2)	1 (0.2)	58 (1.0)
Type 1 Diabetes Mellitus	9 (1.8)	0 (0.0)	20 (0.3)
Uveitis	0 (0.0)	1 (0.2)	21 (0.4)
Vasculitis	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.0)

Table 21 Participants With grade 3-4 AEOI (Incidence >0% in Indication Dataset)

	KN564 Data for Pembrolizumab		KN564 Data for Placebo		Reference Safety Dataset for Pembrolizumab ¹	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population with one or more Grade 3-4 adverse events	488		496		5,884	
	44	(9.0)	3	(0.6)	370	(6.3)
Adrenal Insufficiency	6	(1.2)	1	(0.2)	23	(0.4)
Colitis	5	(1.0)	0	(0.0)	67	(1.1)
Encephalitis	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.0)
Hepatitis	4	(0.8)	0	(0.0)	44	(0.7)
Hyperthyroidism	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)
Hypophysitis	2	(0.4)	0	(0.0)	20	(0.3)
Hypothyroidism	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.1)
Infusion Reactions	2	(0.4)	0	(0.0)	14	(0.2)
Myocarditis	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.1)
Nephritis	1	(0.2)	0	(0.0)	16	(0.3)
Pneumonitis	4	(0.8)	0	(0.0)	82	(1.4)
Severe Skin Reactions	8	(1.6)	2	(0.4)	74	(1.3)
Thyroiditis	2	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.0)
Type 1 Diabetes Mellitus	9	(1.8)	0	(0.0)	19	(0.3)
Vasculitis	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.0)

Table 22 Time to Onset and Duration of AEOSI

	KN564 Data for Pembrolizuma ^b		KN564 Data for Placebo ^d		Reference Safety Dataset for Pembrolizuma ^b		Cumulative Running Safety Dataset for Pembrolizuma ^b	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Participants in population	488		496		5884		9218	
Participants with AEOSI	173	(35.5)	34	(6.9)	1475	(25.1)	2295	(24.9)
Time to Onset of First AEOSI (days) ^a								
Mean (Std)	100.9	(94.8)	146.4	(89.1)	117.9	(121.0)	116.5	(123.1)
Median	64.0		147.5		79.0		71.0	
Range	1 to 426		1 to 364		1 to 787		1 to 787	
Total episodes of AEOSI	292		39		2105		3297	
Average Episodes per participant	1.69		1.15		1.43		1.44	
Episode duration (days) ^b								
Median	101.0		42.0		86.0		88.0	
Range	1 to 1148+		1 to 1022+		1 to 1640+		1 to 1640+	
(%) = Number of participants with AEOSI / Number of participants in population. ^a Time to onset statistics are based on number of participants with AEOSI. ^b From product-limit (Kaplan-Meier) method for censored data. If an adverse event is not resolved at the time of analysis or the participant died without adverse event resolved, the duration is censored at either data cutoff date or date of death, whichever occurred first. + indicates the AE episode is not recovered/resolved by the time of the cutoff date or date of death. Std = Standard Deviation.								

Appendiks F Sammenlignende analyse af effektivitet og sikkerhed

Da en direkte sammenligning af de to grupper, adjuverende pembrolizumab vs. placebo fra KN564 studiet blev anvendt, og der ikke har været lavet indirekte sammenligninger eller metaanalyser, er dette appendix ikke relevant for ansøgningen da en litteratursøgning ikke forventes at bringe yderligere information frem.

Appendiks M, DaRenCa kliniske retningslinjer for kirurgi ved renalcellecarcinom, opsummeret

Danske kliniske guidelines fra DaRenCa (13):

Udredning

1. Sygdommen stadiendeles ud fra billeddiagnostik med flerfaset CT-skanning af thorax og abdomen i henhold til (76)(A)
2. Hvis biopsi skønnes relevant, anbefales grovnålsbiopsi med 18 G kanyle (B)
3. Hos patienter med primær metastatisk sygdom, som er uegnede til kirurgi, men kandidater til medicinsk behandling, anbefales biopsi af tumor samt evt. metastase (B)
4. Patienter under udredning skal have taget følgende blodprøver, hvoraf resultaterne skal indrapporteres til DaRenCaData: hæmoglobin, neutrofile granulocytter, C-reaktivt protein, ioniseret calcium, lactatdehydrogenase og natrium (D)
5. Alle patienter med nyrecancer skal drøftes på multidisciplinær team (MDT) konference (D)

Kirurgi ved lokaliseret tumor

6. Lokaliseret renalcellecarcinom (RCC) skal fjernes kirurgisk, når det er muligt og klinisk relevant (A)
7. Partiel nefrektomi foretrækkes, når det er teknisk muligt, ellers foretages nefrektomi (A)

Ablativ behandling

8. Ablationsbehandling kan tilbydes selekterede patienter med cT1A tumorer, når partiel nefrektomi er uhensigtsmæssig (B). **NB – disse patienter er ikke inkluderet i nærværende ansøgning**

Aktiv overvågning

9. Aktiv overvågning kan tilbydes patienter med små solide tumorer (≤ 3 cm), høj alder, dårlig almen tilstand og/eller betydende co-morbiditet, såfremt behandling kan blive relevant (B)
10. Patienter i aktiv overvågning anbefales CT-scanning af thorax og abdomen hver 6.måned de første 2 år og derefter årligt (D). **NB – disse patienter er ikke inkluderet i nærværende ansøgning**

Kirurgi ved lokalavanceret RCC

11. Ved lokalavanceret RCC foretages laparoskopisk nefrektomi, når det er teknisk muligt (A)
12. Tumortromber i vena renalis og vener centralt herfor fjernes sammen med primærtumor, når det er teknisk muligt (B)
13. Embolisering anbefales kun som palliation hos patienter med klinisk betydende blødning, som er uegnede til kirurgi (B). **NB – disse patienter er ikke inkluderet i nærværende ansøgning**

Lymfeknudedissektion og fjernmetastaser

14. Lymfadenektomi anbefales ikke hos patienter med lavrisikotumorer (cT1-cT2, cN0, cM0) (A)
15. Lymfadenektomi anbefales ved mistanke om regionale lymfeknudemetastaser, enten radiologisk påvist (korteste akse > 10 mm) eller peroperativt fundne suspekter lymfeknuder, med henblik på staging og lokal kontrol (B)
16. Adrenalektomi foretages ved mistanke om metastase eller direkte indvækst (B)
17. Solitære fjernmetastaser/oligometastaser fjernes, og der tilstræbes radikalitet, når det er teknisk muligt (B)