

Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbage- fald efter nefrektomi

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. oktober 2023

Ikrafttrædelsesdato 25. oktober 2023

Dokumentnummer 181190

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pembrolizumab (Keytruda)

Indikation Adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Lægemiddelfirma MSD

ATC-kode L01FXC18

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. december 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 4. juli 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 15. september 2023

Rådets anbefaling 25. oktober 2023

Sagsbehandlingstid 113 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende nyrekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi (fjernelse af nyre).

I forhold til nuværende standardbehandling, der alene består af kontrolbesøg, kan pembrolizumab nedsætte risikoen for sygdomstilbagefald hos en lille andel af patienterne. Der er kort opfølgningstid, og det er ikke dokumenteret, at behandlingen kan forlænge patienternes liv. Samtidig er behandling med pembrolizumab forbundet med betydelige bivirkninger, som kan være langvarige og behandlingskrævende.

Medicinerådet opfordrer lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage, når der foreligger data med længere opfølgningstid, som kan belyse, hvorvidt den nedsatte risiko for tilbagefald forbedrer patienternes overlevelse.

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 26. oktober 2023



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark ApS. Vurderingen er foretaget som en fast-track proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

Nyrekræft

Ifølge Dansk Renal Cancer Gruppens årsrapport var der 979 nye tilfælde af nyrekræft (RCC) diagnosticeret i 2020, hvoraf ca. 85 % havde lokaliseret eller lokalavanceret RCC [1]. Over 22 % af RCC-patienter behandlet med kurativt intenderet kirurgi oplever tilbagefald indenfor 5 år, og den øgede risiko for tilbagefald er vedvarende men dog aftagende over tid. For patienter med lokaliseret eller lokalavanceret RCC er 1- og 5-års overlevelsen henholdsvis 96,1 % og 78,3 % [2].

For at modtage pembrolizumab som adjuverende behandling skal patienterne have en clearcelle tumor, være i øget risiko for tilbagefald samt vurderes at kunne tåle behandlingen (komorbiditet, performance status osv.). Det vurderes, at der årligt er ca. 137 patienter, som er kandidater til behandlingen.

Pembrolizumab

Pembrolizumab er godkendt af EMA til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Pembrolizumab er immunterapi af typen checkpoint-hæmmere. I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret (2 mg/kg ved 3-ugers dosering eller 4 mg/kg ved 6-ugers dosering) som intravenøs infusion i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til 1 år efter nefrektomi.

Nuværende behandling i Danmark

Der gives ingen yderligere behandling til patienter med nyrekræft efter nefrektomi. Patienterne betragtes som sygdomsfrie og overgår til monitorering.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på Keynote-564, som er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af adjuverende pembrolizumab til RCC-patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi [3]. Patienter med øget risiko for tilbagefald defineres i studiet som 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).

Komparator i studiet er placebo med intravenøs saltvandsindsprøjtning samt monitorering, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor patienterne overgår til monitorering. Dette muliggør en direkte sammenligning.

Ansøger har indsendt data fra 2 forskellige data-cuts, med data fra interim analyse 1 (IA1) (median opfølgningstid 24,1 måneder) samt en opdateret analyse efterspurgt af EMA med 6-måneders yderligere opfølgning (median opfølgningstid 30,1 måneder). For de enkelte effektmål anvendes data med længst mulig opfølgningstid.

Adjuverende behandling med pembrolizumab kan nedsætte risikoen for tilbagefald. Median *disease-free survival* (DFS) var ikke nået i hverken interventions- eller komparatorarm og efter mediant 30,1-måneders opfølgning var der 114 hændelser i interventionsarmen (22 %) og 169 hændelser i komparatorarmen (30 %). 24-måneders DFS-raten var [redacted] % i pembrolizumab-armen og [redacted] % i placebo-armen, hvilket svarer til en absolut risikoreduktion på [redacted] og en HR på 0,63 (95 % CI 0,50; 0,89).

For effektmålet samlet overlevelse (OS) var der efter mediant 30,1 måneders opfølgning 23 hændelser i interventionsarmen (4,6 %) og 43 hændelser i komparatorarmen (8,6 %). Det er ikke muligt at konkludere, hvilken effekt pembrolizumab har på OS sammenlignet med placebo, pga. få hændelser i Keynote-564.

For effektmålet livskvalitet vurderes det, at livskvaliteten opretholdes for patienter behandlet med pembrolizumab, og at livskvaliteten målt ved EORTC QLQ-C30, FKSI-DSR og EQ-5D-5L for patienter behandlet med pembrolizumab er sammenlignelig med patienter, som modtog placebo.

For effektmålet sikkerhed vurderes det, at behandling med pembrolizumab er forbundet med betydeligt flere bivirkninger (grad 3-5 bivirkninger: 18,9 % overfor 1,2 %). Bivirkningerne kan være både langvarige og behandlingskrævende. *Numbers needed to treat* viser, at 10 patienter skal behandles for at undgå ét tilbagefald indenfor de første 24 måneder. Det er derfor væsentligt at tage med i betragtningen, at adjuverende pembrolizumab er en tillægsbehandling, og at hovedparten af patienterne vil modtage unødigt behandling og alene udsættes for bivirkninger. Det betyder, at der er risiko for overbehandling af nogle patienter.

Vurderingen af adjuverende pembrolizumab er forbundet med væsentlig usikkerhed. Studiets mediane opfølgningstid på ca. 2,5 år er kort set i lyset af patienternes relative gode prognose. Idet data for både DFS og OS er umodent, er grundlaget for at vurdere, om reduktionen i risikoen for tilbagefald vil øge patienternes overlevelse, usikkert. Trods sparsom evidens vedr. korrelationen mellem DFS og OS, er det sandsynligt, at en reduktion i risikoen for tilbagefald vil øge patienternes overlevelse, men størrelsen af overlevelsesgevinsten er meget usikker og kan endnu ikke påvises med det tilgængelige datagrundlag.



Det er ligeledes usikkert, hvordan adjuverende behandling med pembrolizumab påvirker valg og effekt af eventuelle efterfølgende behandlinger, som patienterne vil modtage ved tilbagefald af sygdommen.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Nyrekræft	9
1.2.1	Patienter som er kandidater til behandling med adjuverende pembrolizumab	9
1.2.2	Patienter i øget risiko for recidiv	11
1.3	Pembrolizumab	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	12
2.1	Litteratursøgning	12
2.2	Kliniske studier	12
2.2.1	Keynote-564	13
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	14
2.3.1	Population	14
2.3.2	Intervention	16
2.3.3	Komparator	16
2.3.4	Effektmål	17
2.4	Sammenligning af effekt	17
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	17
2.4.2	Oversigt over effektestimater	17
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival (DFS))	18
2.4.4	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i> (OS))	20
2.4.5	Livskvalitet	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	27
3.	Referencer	28
4.	Sammensætning af fagudvalg	30
5.	Versionslog	31



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 30.



Begreber og forkortelser

DFS:	Disease free survival
ECOG PS:	Eastern Cooperative Oncology Group Performance score
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OS:	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
RCC	<i>Renal Cell Carcinoma</i> (nyrekræft)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
TNM:	<i>Tumor-node-metastasis</i>
TRAE:	<i>Treatment-related-adverse-event</i> (bivirkninger)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pembrolizumab som adjuverende til behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner.

Vurderingen omfatter effekt og sikkerhed med udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden MSD Danmark. Vurderingen er foretaget som en fast-track proces, hvilket betyder, at der ikke indgår en sundhedsøkonomisk analyse.

MSD fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa i januar 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Nyrekræft

Kræft i nyrene udgør 2-3 % af alle kræfttilfælde i Danmark [1], og antallet af tilfælde har været stigende fra 12,8/100.000 indbyggere i 2010/11 til 16,0/100.000 indbyggere i 2018/19 [1]. Den stigende incidens kan til dels forklares af en øget anvendelse af billeddiagnostisk udstyr. På tværs af stadier viste DaRenCas årsrapport fra 2020, at den observerede 1-års overlevelse var 89 %, og den observerede 5-års overlevelse var 63 % [1]. For patienter med lokaliseret eller lokalavanceret RCC var 1- og 5-års overlevelsen henholdsvis 96,1 % og 78,3 % [2].

I Danmark blev 979 nye tilfælde af nyrekræft diagnosticeret i 2020, hvoraf nyrecellekarcinomer (RCC (*renal cell carcinoma*)) udgør mere end 95 % af tilfældene [1]. Nyrecellekarcinom debuterer hyppigst i 60-70-årsalderen og sjældent hos personer yngre end 40 år. Fordelingen mellem mænd og kvinder er ca. 2:1. Ca. 15 % af patienterne har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet, mens resten af patienterne har lokaliseret eller lokalavanceret RCC og er som udgangspunkt kandidater til nefrektomi. Ifølge Dansk Renal Cancer gruppes årsrapport fra 2022 gennemgik 815 patienter kirurgisk behandling [1].

1.2.1 Patienter som er kandidater til behandling med adjuverende pembrolizumab

Ansøger estimerer, at ca. 137 patienter vil være kandidater til behandlingen årligt. Heraf vurderer ansøger, at 46 % af kandidaterne vil modtage behandling.

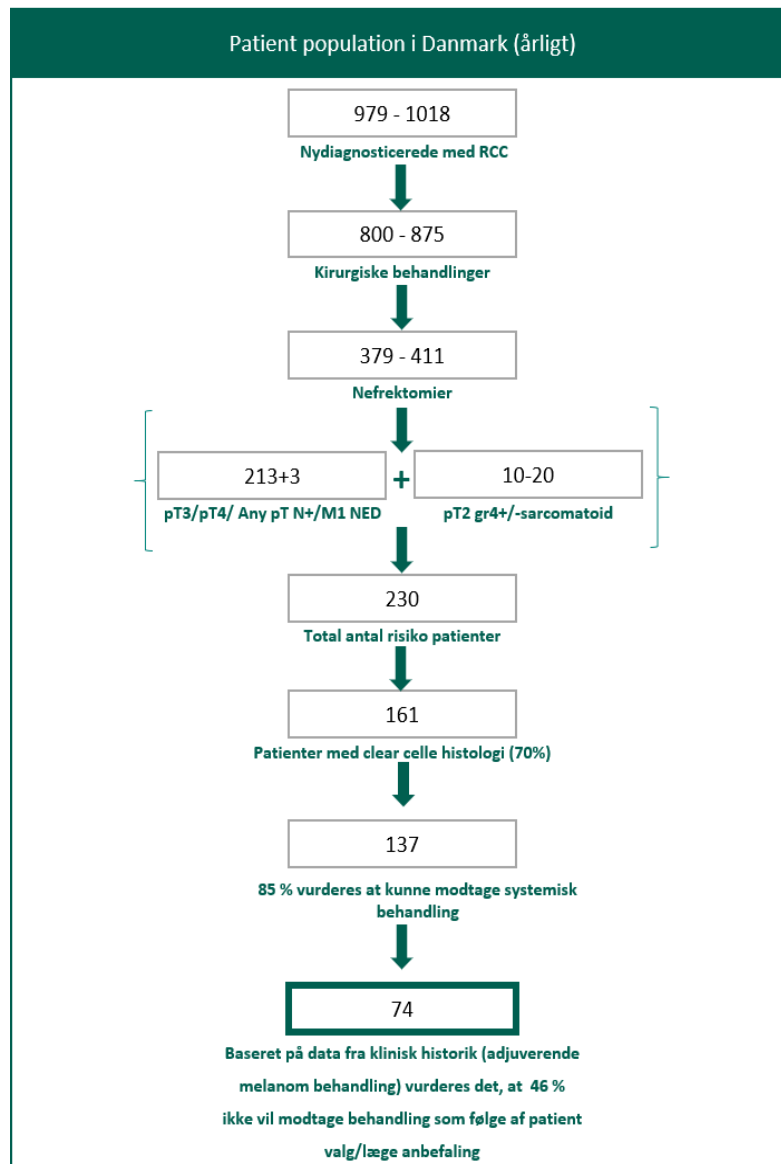
Grundlaget for dette estimat er:

- at patienterne skal have gennemgået kirurgisk fjernelse af nyretumoren (radikal nefrektomi eller partiel nefrektomi).
- at patienterne skal vurderes at være i øget risiko for tilbagefald (se afsnit 2.2.1).



- at patienterne har clearcelle histologi.
- at patienterne skal kunne tåle systemisk behandling, hvorfor patienter med komorbiditeter, høj alder, dårlig performance status, patientønske eller kontraindikerende årsager ekskluderes.

Figur 1 præsenterer ansøgers estimering af antal patienter, som er kandidater til behandlingen. Medicinrådet vurderer, at dette er et retvisende estimat.



Figur 1. Ansøgers estimering af antal patienter som er kandidater til behandling



1.2.2 Patienter i øget risiko for recidiv

Behandling med adjuverende pembrolizumab er målrettet patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.

I dansk klinisk praksis vurderes patientens risiko for tilbagefald ud fra Leibovich-scoren samt en række andre kliniske faktorer, herunder typen af kirurgisk behandling [4]. Leibovich-scoren inkluderer tumorstørrelse, patologisk t-stadie, regional lymfeknude status, histologisk gradering og nekrose [5]. Leibovich-score opdeles i lav, mellem og høj risiko for recidiv. I dansk klinisk praksis bruges inddelingen til at planlægge forløbet for monitorering.

Der findes ingen danske opgørelser over, hvad recidivraten er i gruppen af patienter med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. Et dansk enkelt-center studie viste, at 5-års recidivraten for 367 RCC-patienter (alle histologityper inkluderet dvs. clearcelle og andre) nefrektomeret med kurativt sigte i perioden 2005-2013 var 22 %. Efter opdeling på Leibovich-score viste resultaterne, at recidivraten var 12,0 %, 26,6 % og 52,9 % for hhv. lav, mellem og høj Leibovich-score [2]. På baggrund af den sparsomme litteratur, vurderer ansøger, at selvom hovedparten af tilbagefald forekommer indenfor de første 3-5 år, er der også efter 10 år en forøget risiko for tilbagefald.

Medicinerådet er enige i vurderingen af, at den øgede risiko for tilbagefald er vedvarende men dog aftagende over tid.

1.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1-receptorerne og derigennem øger immunsystemets antineoplastiske respons. Pembrolizumab tilhører gruppen af immunterapier, som også kaldes "check-point hæmmere".

Pembrolizumab er godkendt af det Europæiske lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) til behandling af en lang række kræftsygdomme inklusiv som kombinationsbehandling med lenvatinib og axitinib i metastatisk nyrekræft.

EMA godkendte den 17. december 2021 en indikationsudvidelse for pembrolizumab til adjuverende behandling af voksne med renalcellekarcinom med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi eller efter nefrektomi og resektion af metastatiske læsioner [6].

Hos EMA er den anbefalede dosis hos voksne 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 op til 1 år efter nefrektomi. Ved uønskede bivirkninger kan behandlingen stoppes eller pauseres. Behandlingen kan genoptages efter pausering grundet bivirkninger, hvis disse igen er i bero [6].

Formålet med adjuverende behandling er at nedsætte risikoen for, at patienterne får tilbagefald af nyrekræft.



1.4 Nuværende behandling

Patienter med lokaliseret eller lokalavanceret clearcelle nyrekræft tilbydes kirurgi med kurativt sigte som henholdsvis partiel eller radikal nefrektomi samt evt. radikal metastasektomi. Efter kirurgi er patienterne sygdomsfri og overgår til monitorering.

Adjuverende behandling til denne patientgruppe er ikke en del af nuværende dansk klinisk praksis.

Ved lokalrecidiv eller solitære/resektable oligometastaser genbehandles patienten med kirurgi, stereotaktisk strålebehandling eller observation. Ved ikke resektable eller multiple metastaser vil patienten blive tilbudt systemisk behandling afhængigt af prognosegruppe [7]. Nuværende standardbehandling til patienter i god prognosegruppe er sunitinib og nivolumab i kombination med ipilimumab til patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ([Medicinrådets behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation for metastatisk nyrekræft](#)).

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Denne vurdering er baseret på et direkte sammenlignende studie af pembrolizumab og placebo, da studiets komparatorarm er tilsvarende dansk klinisk praksis. Dermed har ansøger ikke udført en systematisk litteratursøgning.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

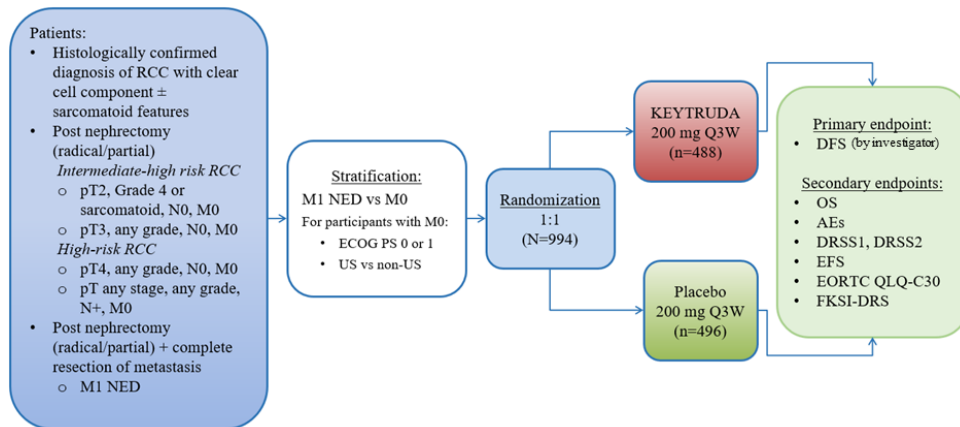
Tabel 1. Studie anvendt i vurderingen

Studienavn	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål
Keynote-564 [NCT03142 334] [3]	Patienter med RCC i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi	Adjuverende behandling med pembrolizumab. Behandlingen gives i op til et år.	Placebo med saltvandsindsprøjtning	DFS OS Sikkerhed Livskvalitet



2.2.1 Keynote-564

Keynote-564 er et dobbeltblindet randomiseret placebokontrolleret fase III-studie med formålet at evaluere effekt og sikkerhed af adjuverende pembrolizumab til RCC-patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi. Figur 2 giver en oversigt over studiedesign [3].



Figur 2. Oversigt over studiedesign i Keynote-564

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 3. Risikogrupper, der indgik i Keynote-564

Keynote-564 inkluderede RCC-patienter med clearcelle histologi, der har fået foretaget nefrektomi, og som er i øget risiko for recidiv. Øget risiko for tilbagefald defineres i Keynote-564 ud fra patientens TNM-stadie og tumor grad (Figur 3). Patienterne risikostratificeres til at være i intermediær/høj, høj eller M1 NED. Patienter, som vurderes at være i lav risiko for tilbagefald eller har fjernrecidiv (med undtagelse af M1 NED), er ikke inkluderet i studiet (Figur 3).

Patienterne måtte ikke have modtaget systemisk medicinsk- eller strålebehandling for deres nyrekraft, ikke have hjerne- eller knoglemetastaser, være tumorfri, have ECOG-performance status 0-1 og have normal organfunktion.

Studiets randomisering var stratificeret ud fra M0 vs. M1 NED ECOG-performance status og region.



Patienter blev randomiseret 1:1 med hhv. 488 patienter i pembrolizumab-armen og 496 patienter i placebo-armen. Langt størstedelen af studiepopulationen var i intermedier/højrisikogruppen (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.

Patienterne blev scannet for evt. tilbagefald hver 12. uge fra randomisering, og behandling fortsatte op til 17 cykler (1 år) eller indtil sygdoms tilbagefald eller opfyldelse af kriterier til at afbryde behandling.

Studiets primære endepunkt var DFS (blindet uafhængigt review (BICR)). Sekundære endepunkter inkluderede blandt andet overlevelse (OS), bivirkninger og livskvalitet (EORTC Quality of life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), EQ-5D-3L og FKSI-DRS).

Interim analyse 1 (IA1) blev foretaget i december 2020 med en median opfølgningstid på 24,1 måneder. Yderligere 6-måneders opfølgning blev efterspurgt af EMA, hvilket resulterede i en median opfølgningstid på 30,1 måneder.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tablet 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering
Population	Patienter med RCC i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.	Populationen i ansøgningen svarer overordnet til patientpopulationen i dansk klinisk praksis.
Intervention	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 kirurgi.	I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret (2 mg/kg ved 3-ugers interval eller 4 mg/kg ved 6-ugers interval)
Komparator	Placebo (monitorering)	Ingen aktiv behandling svarer til dansk klinisk praksis.
Effektmål	DFS, OS, sikkerhed, livskvalitet	De anvendte effektmål vil indgå i Medicinrådets vurdering.

2.3.1 Population

Populationen i Keynote-564 inkluderer patienter i øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi.



I Tabel 3 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i Keynote-564 for ITT-populationen. Blandt de 994 patienter var median alder 60 år (interval: 25 til 84). Ligeledes ses en velafbalanceret fordeling mellem interventions- og komparatorarm for køn, alder, performance status, fjernrecidiv og typen af kirurgi.

Tabel 3. Baseline karakteristika af patienter i Keynote-564-studiet (ITT-Population)

	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)	Total (n=994)
Køn			
Mand, n (%)	347 (70,0)	359 (72,1)	706 (71,0)
Alder			
Median, år (range)	60,0 (27-81)	60,0 (25-84)	60,0 (25-84)
≥ 65, n (%)	158 (31,9)	172 (34,5)	330 (33,2)
Etnicitet			
Kaukasisk, n (%)	372 (75,0)	377 (75,7)	749 (75,4)
Asiatisk, n (%)	63 (12,7)	75 (15,1)	138 (13,9)
Region, n (%)			
Nordamerika	133 (26,8)	125 (25,1)	258 (26,0)
Europa	188 (37,9)	187 (37,6)	375 (37,7)
Øvrige	175 (35,3)	186 (37,3)	361 (36,3)
ECOG PS			
0, n (%)	421 (84,9)	426 (85,5)	847 (85,2)
1, n (%)	75 (15,1)	72 (14,5)	147 (14,8)
Nefrektomi			
Partial, n (%)	37 (7,5)	38 (7,6)	75 (7,5)
Radikal, n (%)	459 (92,5)	460 (92,4)	919 (92,5)
Stadie på primær tumor			
T1, n (%)	11 (2,2)	15 (3,0)	26 (2,6)
T2, n (%)	27 (5,4)	33 (6,6)	60 (6,0)
T3, n (%)	444 (89,5)	437 (87,8)	881 (88,6)
T4, n (%)	14 (2,8)	13 (2,6)	27 (2,7)
Metastatisk stadie			
M0, n (%)	467 (94,2)	469 (94,2)	936 (94,2)
M1 NED, n (%)	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
Risikogruppe, 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)



	Pembrolizumab (n=496)	Placebo (n=498)	Total (n=994)
M1 NED	29 (5,8)	29 (5,8)	58 (5,8)
Lymfeknude stadie			
NO, n (%)	465 (93,8)	467 (93,8)	932 (93,8)
N1, n (%)	31 (6,3)	31 (6,2)	62 (6,2)

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at patienterne i intervention og komparator-arm i ITT-populationen er velafbalancerede, og at studiepopulationen overordnet svarer til danske patienter. Medicinrådet er opmærksomme på, at definitionen af patienter med øget risiko for tilbagefald er forskellig i studiet og dansk klinisk praksis, da Leibovich-scoren ikke indgik i Keynote-564 [5].

Der findes flere metoder til at vurdere patienter med RCCs risiko for recidiv, og vigtigst for definitionen af risikoen for tilbagefald er TNM-klassificeringen. Da disse udgør rygraden i både Leibovich-scoren og Keynote-564 vurderer Medicinrådet, at de forskellige metoder ikke har større betydning for risikostratificeringen af patienterne og vurderer, at populationen i Keynote-564 er sammenlignelig med de patienter, som bliver vurderet at være i mellem og høj risiko for tilbagefald ifølge Leibovich-scoren i dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Den anbefalede dosis pembrolizumab hos voksne er 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 op til 1 år efter nefrektomi eller nefrektomi med radikal resektion af metastaser.

Medicinrådets vurdering af intervention

I dansk klinisk praksis gives pembrolizumab vægtbaseret i en dosis på 2 mg/kg hver 3. uge eller 4 mg/kg hver 6. uge. Dosis må dog ikke overstige 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge. Pembrolizumab gives i op til 17 serier (9 serier ved 6-ugers dosering) eller op til et 1 år efter kirurgi.

Pembrolizumab dosisreduceres ikke.

2.3.3 Komparator

Komparator i studiet er placebobehandling med intravenøs saltvandsindsprøjtning samt monitorering.

Medicinrådets vurdering af komparator

Komparator er i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis, hvor patienterne overgår til monitorering.



2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for DFS, OS, sikkerhed og livskvalitet.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at de inkluderede effektmål er tilstrækkelige for vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har indsendt en direkte sammenligning af adjuverende pembrolizumab overfor placebo på baggrund af Keynote-564. Data stammer fra studiets ITT-population.

Ansøger har indsendt data fra 2 forskellige data-cuts, nemlig interim analyse 1 (median opfølgningstid 24,1 måneder) samt en opdateret analyse efterspurgt af EMA med 6-måneders yderligere opfølgning (median opfølgningstid 30,1 måneder).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers indsendte datagrundlag kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen svarer til dansk klinisk praksis, og der foreligger en direkte sammenligning med en komparator, som svarer til dansk klinisk praksis.

Medicinerådet har valgt at præsentere data med længst mulig opfølgningstid.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra Keynote-564.

Tabel 4. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Pembrolizumab	Placebo	Forskel
DFS			Absolut forskel: ■
Median:	ikke nået	ikke nået	Relativ forskel:
24 mdr. rate:	■	■	HR=0,63 (95 % CI: 0,50;0,80)
OS			Absolut forskel: 2,4 %-point
Median:	ikke nået	ikke nået	Relativ forskel:
24 mdr. rate:	96,2 %	93,8 %	HR: 0,52 (0,31; 0,86)
Livskvalitet			



Effekt mål	Pembrolizumab	Placebo	Forskel
EORTC-QLQ-C30 ændring fra baseline (95 % CI)	-4,25 (-6,32; -2,19)	1,68 (-3,69; 0,32)	-2,57 (-5,22; 0,08)
FKSI-DSR ændring fra baseline (95 % CI)	-1,2 (-1,53; -0,71)	-0,45 (-0,84; -0,05)	-0,67 (-1,23; -0,12)
EQ-5D-5L ændring fra baseline (95 % CI)	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,02 (-0,03; -0,00)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Sikkerhed			
Bivirkninger af grad 3-5 n (%)	92 (18,9)	6 (1,2)	17,7 %-point
Behandlingsophør pga. bivirkninger. n (%)	86 (17,6)	3 (0,6)	Ikke opgjort
Dødsfald pga bivirkninger. n (%)	0 (0)	0 (0)	Ikke opgjort

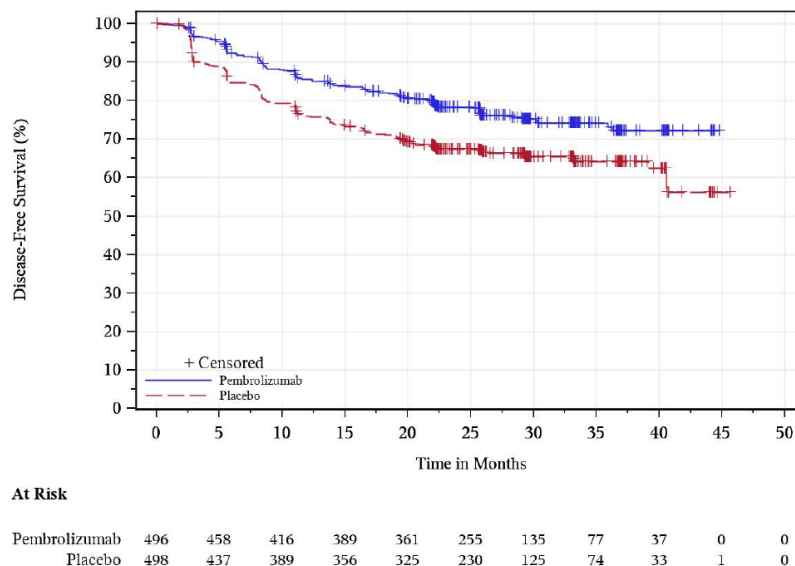
2.4.3 Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival (DFS))

Sygdomsfri overlevelse (DFS) defineres som tiden fra randomisering til første dokumentation af tilbagefald eller dødsfald. DFS blev analyseret i ITT-population efter 30,1 måneders median opfølgningstid (Tabel 5). Figur 4 viser Kaplan-Meier-kurven for pembrolizumab (blå kurve) og placebo (rød kurve).

22 % af patienterne, som modtog behandling med pembrolizumab, oplevede en DFS-hændelse i opfølgningstiden, mens dette var tilfældet for 34 % af patienterne i placebo-armen. DFS-raten ved 24-måneder var [redacted] % og [redacted] % i henholdsvis pembrolizumab og placebo-armen, hvilket giver en absolut forskel på [redacted]. For DFS-raten ved 12 måneder var den absolutte forskel 9,5 %-point. Data viste en HR på 0,63 (95 % CI 0,50; 0,80) ved behandling med pembrolizumab sammenlignet med placebo.



Numbers needed to treat er baseret på 24-måneders raten for DFS og hazardratioer fra studiet. Beregningen estimerer, at 10 patienter skal behandles for at undgå ét tilbagefald indenfor de første 24 måneder.



Figur 4. Kaplan-Meier-estimer af DFS fra Keynote-564 (ITT-population) ved median 30,1-måneders opfølgningstid

Tabel 5. DFS-data fra Keynote-564 ved median 30,1-måneders opfølgning (ITT-population)

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser, n (%)	114 (23 %)	169 (34 %)
Død uden tilbagefald	6	3
Tilbagefald	108	166
Median	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,63 (0,50; 0,80)	
DFS-rate, 12 mdr.	85,5 %	76,0 %
DFS-rate, 24 mdr.	█ %	█ %

Tabel 6 viser en oversigt over lokation af tilbagefald. Den hyppigste hændelse var i begge arme fjernrecidiv.



Tabel 6. Oversigt over lokation af tilbagefald hos patienter i Keynote-564 ved median 30,1-måneders opfølgning (ITT-population)

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser, n (%)	■	■
Lokalt/regionalt, n (%)	■	■
Fjernrecidiv, n (%)	■	■
Da patienter først kan få lokalt/regionalt tilbagefald og efterfølgende fjernrecidiv, er summen af de specificerede rækker ikke lig med antal hændelser.		

Medicinerådets vurdering af DFS

Figur 4 viser, at kurverne adskilles hurtigt og forbliver adskilt i hele opfølgningstiden.

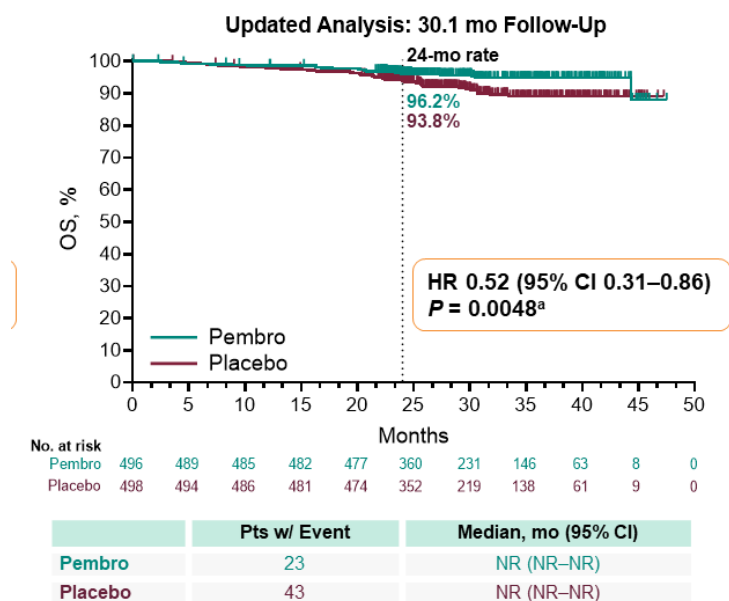
Medicinerådet vurderer, at komparator-armen for DFS ikke er væsentlig forskellig fra, hvad man har set i andre studier og i dansk klinisk praksis [8–11].

Samlet set vurderer Medicinerådet, at pembrolizumab reducerer risikoen for tilbagefald sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis. Det skal understreges, at data er umodent, da opfølgningstiden er kort set i lyset af patienternes relative gode prognose.

Ansøger vurderer på baggrund af to studier, at DFS og OS er korrelerede, idet studier har påvist en positiv sammenhæng mellem tilbagefald og død blandt nyrekræftpatienter [12,13]. Medicinerådet bemærker, at korrelationen kun var beskeden i det ene af studierne. På baggrund af den begrænsede evidens vurderer Medicinerådet, at en korrelation mellem forbedret DFS og forbedret overlevelse ikke er veldokumenteret. På trods af den sparsomme evidens og data er det rimeligt at antage, at den observerede reduktion i tilbagefald sandsynligvis vil medføre forbedret overlevelse, om end størrelsen af overlevelsesgevindsten er usikker.

2.4.4 Samlet overlevelse (Overall Survival (OS))

Tabel 5 og Tabel 7 viser OS-data i Keynote-564 efter median opfølgningstid på 30,1 måneder.



Figur 5. Kaplan-Meier-estimer for OS fra KN564 (ITT-population) ved median 30,1-måneders opfølgningstid

Tabel 7. OS-data fra Keynote-564 ved median 30,1-måneders opfølgning (ITT-population)

Intervention	Pembrolizumab	Placebo
N	496	498
Hændelser	23	43
Median OS	Ikke nået	Ikke nået
HR (95 % CI)	0,52 (0,31; 0,86)	
OS-rate, 24 mdr.	96,2 %	93,8 %

Medicinerådets vurdering af OS

Medicinerådet vurderer, at det ikke er muligt at konkludere, hvilken effekt pembrolizumab har på den samlede overlevelse sammenlignet med placebo, pga. få hændelser i Keynote-564. Overlevelseskurvene viser ingen adskillelse af de to arme de første 24 måneder, hvilket er forventeligt set i lyset af patienternes relativt gode prognose med nuværende standardbehandling og studiets korte opfølgningstid. Efter 24 måneder ses en tendens til, at kurverne adskilles, om end data er usikkert grundet mange censoreringer.



2.4.5 Livskvalitet

Til at måle livskvalitet blev spørgeskemaerne FKSI-DSR¹, EORTC QLQ-C30² (global health score) og EQ-5D-5L³ anvendt. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling), hver 12. uge til og med uge 48, ved uge 52, ved seponering, ved 30-dages opfølgning efter sidste dosis og årligt under opfølgning efter endt behandling, indtil tilbagefald eller ny anticancerbehandling var indledt. Livskvalitet blev opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline og bygger på IA1 med en median opfølgningstid på 24,1 måneder.

Besvarelsesraten var generelt høj for måleinstrumenterne ved baseline (ca. 90 %) og ved uge 52 (ca. 60 %). Complianceraten beskriver andel af patienter, der udfyldte mindst et af spørgsmålene på det givne indsamlingstidspunkt ud af antal patienter, som stadig ikke er udgået af studiet (fx pga. bivirkninger eller recidiv) på det givne tidspunkt. Det ses, at complianceraten er sammenlignelige over tid, og at der ikke er forskel på, hvor mange der besvarer spørgeskemaerne blandt tilbageværende patienter trods større frafald i interventionsarmen over tid.

I Tabel 9 vises den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 52 for de tre livskvalitetsmål EORTC-QLQ-C30, FKSI-DRS og EQ-5D-5L. Figur 6 og Figur 7 viser den gennemsnitlige ændring i EORTC-QLQ-C30 og FKSI-DRS over tid grafisk (ansøger har ikke kunne levere denne graf for EQ-5D-5L).

Tabel 8 viser ændringer i livskvalitet for de forskellige måleinstrumenter. For den globale livskvalitetsskala i EORTC-QLQ-C30 var forskellen i den gennemsnitlige ændring efter 52 uger 2,57 point, mens den var 0,67 point for FKSI-DRS og 0,01 point for EQ-5D-5L.

Tabel 8. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 52

	Pembrolizumab	Placebo
EORTC-QLQ-C30	Baseline n=438 Uge 52 n=301	Baseline n=450 Uge 52 n=325
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-4,25 (-6,32; -2,19)	1,68 (-3,69; 0,32)
Forskel	-2,57 (-5,22; 0,08)	
FKSI-DRS	Baseline n=435 Uge 52 n=300	Baseline n=447 Uge 52 n=328
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-1,12 (-1,53; -0,71)	-0,45 (-0,84; -0,05)

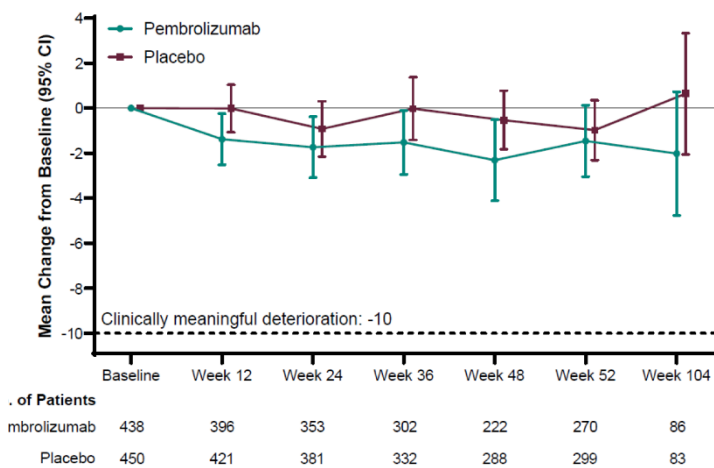
¹ Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index - Disease Related Symptoms

² European Organisation for Research and Treatment of Cancer

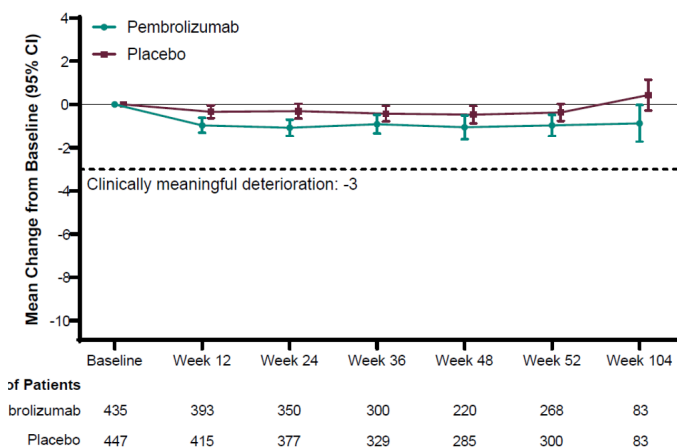
³ European Quality of Life – 5 Dimensions



	Pembrolizumab	Placebo
Forskel		-0,67 (-1,23; -0,12)
EQ-3D-5L	Baseline n=446 Uge 52 n=301	Baseline n=460 Uge 52 n=327
Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 52	-0,02 (-0,04; -0,01)	0,02 (-0,03; -0,00)
Forskel	-0,01 (-0,03; 0,01)	



Figur 6. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 104 for EORCT-30 (global Health Status)



Figur 7. Ændring i livskvalitet fra baseline til uge 104 for FKSI-DRS



Medicinrådets vurdering af EORTC-QLQ-C30, FKS-DRS og EQ-5D-5L

Data fra EORTC QLQ-C30, FKS-DRS og EQ-5D-5L viser, at livskvaliteten ved baseline tilnærmelsesvis opretholdes for patienter behandlet med pembrolizumab. Derudover vurderer Medicinrådet, at livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30, FKS-DRS og EQ-5D-5L er sammenlignelig for patienter, som modtager pembrolizumab og patienter, som modtager placebo.

Medicinrådet er opmærksomme på, at besvarelsesprocenten falder lidt mere i pembrolizumab-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen over tid.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er rapporteret for patienter, som har modtaget minimum én dosis af pembrolizumab (*as-treated* populationen; pembrolizumab n=488 og placebo n= 496).

Sikkerhedsdata er opgjort ved seneste data-cut efter median opfølgningstid på 24,1 måneder. Den mediane behandlingstid var i begge grupper 11,1 måneder. I Tabel 9 beskrives en oversigt af bivirkninger i Keynote-564 ved AI1.

Tabel 9. Sikkerhedsdata i Keynote-564 ved mediant 24,1-måneders opfølgning

	Pembrolizumab (N=488)	Placebo (N=496)	Forskel
Uønskede hændelser			
Alle uønskede hændelser (af enhver årsag, AE) (≥ 1), n (%)	470 (96,3)	452 (91,1)	
Grad 3-5, n (%)	158 (32,4)	88 (17,7)	Absolut forskel: 14,7 RR: ████
Førte til dødsfald, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)	
Behandlingsophør grundet uønsket hændelse, n (%)	101 (20,7)	10 (2,0)	
Bivirkninger (TRAE)			
Alle, n (%)	386 (79,1)	265 (53,4)	
Grad 3-5, n (%)	92 (18,9)	6 (1,2)	
Alvorlige, n (%)	59 (12,1)	1 (0,2)	
Førte til dødsfald, n (%)	0	0	
Førte til behandlingsophør, n (%)	86 (17,6)	3 (0,6)	



Af patienter behandlet med pembrolizumab oplevede 96,3 % en uønsket hændelse (af enhver årsag) sammenlignet med 91,1 % af patienterne, der modtog placebo. Antallet af patienter, der oplever grad 3-5 uønskede hændelser (af enhver årsag) er 32,4 % ved pembrolizumab og 17,7 % ved placebo, dvs. en absolut forskel på 14,7 %-point mellem de to grupper og en relativ risiko for grad 3-5 bivirkninger på

████████████████████. Blandt patienter behandlet med pembrolizumab var der to dødsfald grundet uønskede hændelser (lungebetændelse og multiorgan dysfunktionssyndrom), og i placebogruppen var der et dødsfald (intrakraniell blødning). Ingen af dødsfaldene blev vurderet behandlingsrelaterede.

Bivirkninger blev registreret hos 79,1 % i pembrolizumabgruppen og 53,4 % i placebogruppen, mens behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 sås hos henholdsvis 18,9 % og 1,2 %. Andelen af patienter, der stoppede behandlingen pga. en bivirkning, var henholdsvis 17,6 % og 0,6 %.

Tabel 10 viser de bivirkninger, som optræder i ≥ 10 % af patienterne (alle grader). De tre hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger i begge grupper er fatigue, kløe (pruritus) og diarré. Bivirkningerne med størst forskel var hypothyroidisme, hyperthyroidisme, kløe (pruritus) og udslæt, som er kendte immunrelaterede bivirkninger for pembrolizumab [6].

Immunrelaterede bivirkninger af grad 3-4, som var præspecificerede af ansøger, viste sig hos henholdsvis 8,6 % og 0,6 % af patienterne behandlet med pembrolizumab eller placebo. Der forekom ingen dødsfald grundet immunrelaterede bivirkninger. Der blev ikke observeret nye typer af immunmedierede bivirkninger ift. tidligere pembrolizumab studier.

Tabel 10. Bivirkninger i Keynote-564

	Pembrolizumab (N = 488)	Placebo (N = 496)
Patienter, n (%)	Alle grader	Alle grader
Fatigue	145 (29,7)	120 (24,2)
Diarré	124 (25,4)	111 (22,4)
Pruritus (kløe)	111 (22,7)	65 (13,1)
Artralgi	108 (22,1)	93 (18,8)
Hypothyroidisme	103 (22,1)	18 (3,6)
Udslæt	98 (21,1)	53 (10,7)
Kvalme	80 (16,4)	48 (9,7)



	Pembrolizumab (N = 488)	Placebo (N = 496)
Patienter, n (%)	Alle grader	Alle grader
Hoste	76 (15,6)	50 (10,1)
Hovedpine	69 (14,1)	62 (12,5)
Hyperthyroidisme	58 (11,9)	1 (0,2)
Asteni	50 (10,2)	36 (7,3)
Blood creatinine increased	50 (10,2)	42 (8,5)
Smerter i ryg	49 (10,0)	64 (12,9)
Opkast	41 (8,4)	28 (5,6)
Forstoppelse	35 (7,2)	40 (8,1)
Nedsat appetit	35 (7,2)	10 (2,0)
Dyspnø	35 (6,4)	27 (5,4)
Pyrexia	31 (6,4)	23 (4,6)
Anæmi	31 (4,1)	18 (3,6)

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra Keynote-564 viser, at der er flere grad ≥ 3 bivirkninger samt alvorlige bivirkninger ved behandling med pembrolizumab end ved behandling med placebo. Medicinerådet bemærker dog, at forekomsten af bivirkninger i komparator-armen er relativ høj taget i betragtning af, at patienterne ikke modtog aktiv behandling men alene infusion med saltvandsopløsning (f.eks. pruritus og diarré). Data med opfølgningstid på 30,1 måned viste, at 61% patienter gennemførte pembrolizumab behandlingen mens 73,7 % patienter gennemførte placebo-behandlingen. Langt de fleste patienter som afbrød behandlingen med pembrolizumab var grundet bivirkninger.

Generelt vurderes bivirkningsprofilen fra Keynote-564 at være sammenlignelig med den kendte bivirkningsprofil for pembrolizumab ved fjernrecidiv.

Medicinerådet fremhæver en bekymring for, at den adjuverende behandling med pembrolizumab for hovedparten af patienterne giver øget risiko for bivirkninger, heriblandt svære, længerevarende eller kroniske bivirkninger. Det er væsentligt at tage med i betragtningen, at adjuverende pembrolizumab er en tillægsbehandling, og at



hovedparten af patienterne vil modtage unødigt behandling og alene udsættes for bivirkninger. Det betyder, at der er risiko for overbehandling af nogle patienter.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af adjuverende pembrolizumab er forbundet med væsentlig usikkerhed, hvor nogle af de primære usikkerheder beskrives nedenfor.

Studiets opfølgningstid på ca. 2,5 år er kort taget patienternes prognose i betragtning, hvor tre års overlevelsen for patienter med lokaliseret eller lokalavanceret RCC er 88,2 % [2], og den øgede risiko for tilbagefald forventes at være størst de første 5 år efter nefrektomi, men dog vedvarende. Dette har betydning for vurderingen af både DFS- og OS-data, hvor data for OS er så umodent, at det ikke kan anvendes til at vurdere, hvilken effekt behandlingen har på overlevelsen. En anden væsentlig usikkerhed er, at korrelationen mellem forbedret DFS og forbedret overlevelse ikke er veldokumenteret. På trods af den sparsomme evidens, vurderer Medicinrådet, at det er sandsynligt, at en reduktion i risikoen for tilbagefald vil øge patienternes overlevelse, men størrelsen af overlevelsesgevinsten er meget usikker og kan endnu ikke påvises med det tilgængelige datagrundlag.

Det er usikkert, hvordan adjuverende behandling med pembrolizumab påvirker valg og effekten af eventuelle efterfølgende behandlinger, som patienterne vil modtage ved tilbagefald af sygdommen.



3. Referencer

1. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Årsrapport 2020 - Dansk Renal Cancer Database. 2021;
2. Azawi NH, Tesfalem H, Mosholt KSS, Høyerup 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).
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. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - kirurgisk behandling. 2023.
5. 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.
6. EMA - European Medicines Agency. Keytruda - EPAR . [citeret 24. januar 2022]; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/keytruda-epar-medicine-overview_da.pdf
7. Dansk Renal Cancer Gruppe (DaRenCa). Kliniske retningslinjer. Renalcellekarcinom - onkologisk behandling. 2021.
8. 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. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2098–104.
9. 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.
10. Motzer RJ, Russo P, Haas N, Doehn C, Donskov F, Gross-Goupil M, et al. Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of the Phase 3 PROTECT Trial. *Eur Urol.* 2021;79(3):334–8.



11. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371–8.
12. Haas NB, Song Y, Willemann Rogerio J, 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. *Int J Urol.* 2023;30(3):272–9.
13. Harshman LC, Xie W, Moreira RB, Bossé 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.



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende nyrekræft

Medicinerådets fagudvalg vedr. nyrekræft

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

Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



5. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25.oktober 2023	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk