

Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft

Om Medicinrådet

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

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

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

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

Om behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. maj 2020
Offentliggørelsesdato	13. maj 2020
Dokumentnummer	77626
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	28. august 2019

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. maj 2020

Formål

Medicinrådet udarbejder behandlingsvejledninger for terapiområder til regionerne, som skal danne grundlag for ensartet lægemiddelbehandling af høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet ønsker med denne behandlingsvejledning at:

- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC.
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC.
- vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem tilgængelige lægemidler til 1. linjebehandling af patienter med non-clearcelle mRCC.
- vurdere, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af pembrolizumab.
- vurdere, hvorvidt der er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab.

I dokumentet ”Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft” er evidensen for de væsentligste effekter gennemgået systematisk og sammenholdt med en klinisk vurdering. Dokumentet findes på Medicinrådets hjemmeside.

På baggrund af behandlingsvejledningen udarbejder Medicinrådet efterfølgende en lægemiddelrekommandation til regionerne, hvor eventuelle klinisk ligestillede lægemidler er prioriteret ud fra deres totalomkostninger.

Medicinrådets anbefaling vedrørende lægemidler til behandling af metastatisk nyrekræft

Fagudvalget vurderer, at der for lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend” ikke er klinisk betydende forskelle. De angivne lægemidler/behandlingsregimer kan derfor betragtes som ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater til behandling af metastatisk nyrekræft.

Fagudvalget vurderer derimod, at lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej” ikke kan betragtes som klinisk ligestillede sammenlignet med lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”anvend”, da det er vurderet, at der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne/behandlingsregimerne. Det anbefales derfor kun at anvende lægemidler/behandlingsregimer angivet under ”overvej”, hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede førstevalgspræparater.

Tabel 1: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib (tabel 1) er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og pris. Hvis forholdet mellem effekt og pris fortsat *ikke* er rimeligt for disse præparater efter det kommende udbud, hvori både præparaterne under ”anvend” og ”overvej” indgår, vil efterlevelseskrevet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Pembrolizumab/axitinib**† Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Sunitinib Pazopanib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.

**Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling. Anbefalingen af anvendelse som førstevalg til 80 % af populationen kan derfor tilfalde et af lægemidlerne listet under ”overvej”.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

Tabel 2: 1. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Nivolumab/ipilimumab†	Max 2 år
Overvej	Tivozanib Sunitinib Pazopanib Cabozantinib**	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt	Pembrolizumab/axitinib**† Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. **Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

†Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

Tabel 3: 2. linjebehandling til patienter med clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Det kommende udbud vedr. lægemidler til 2. linjebehandling af patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, omfatter både præparaterne under ”anvend” samt ”overvej”. Medicinrådet vil efter udbuddet vurdere forholdet mellem pris og effekt for hvert lægemiddel. Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt for præparatet angivet under ”anvend” (cabozantinib) efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Patienter som <u>ikke</u> har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje			Patienter som <u>har</u> modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje	
Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80% af populationen*	Nivolumab†	Max 2 år	Cabozantinib ^{§§}	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)

Overvej	Nivolumab/ipilimumab † [§] Pembrolizumab/axitinib**† Avelumab/axitinib**	Max 2 år for checkpoint-immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)	Axitinib Sorafenib Pazopanib Sunitinib Tivozanib	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt			Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke				

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. †Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10. **Lægemidlerne er *ikke* anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling.

[§]Der foreligger ikke evidens for anvendelse af nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Fagudvalget vil derfor opsamle data for danske patienter, der er checkpoint immunterapi-naive, og som behandles med nivolumab/ipilimumab i 2. linje. Indsamlingen af data vil udmunde i en afrapportering til Medicinrådet senest den 31. maj 2022.

^{§§} Hvis forholdet mellem effekt og pris ikke er rimeligt efter det kommende udbud, vil efterlevelsescravet på anvendelse til 80 % af populationen tilfalde det lægemiddel listet under ”overvej”, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Tabel 4: Behandling til patienter med non-clearcelle mRCC, som opfylder opstartskriterierne

Anbefaling	Lægemiddel [#]	Behandlingslængde
Anvend til 80 % af populationen*	Cabozantinib Pazopanib Sunitinib Tivozanib Axitinib Everolimus	Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Overvej	Nivolumab† Nivolumab/ipilimumab† Pembrolizumab/axitinib† Avelumab/axitinib	Max 2 år for checkpoint immunterapi Axitinib: Ingen tidsgrænse (gns. behandlingstid = PFS)
Anvend ikke rutinemæssigt		
Anvend ikke		

*Procentsatsen angiver, hvor stor en andel af populationen, der vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. †Se Medicinrådets anbefaling angående dosering af nivolumab og pembrolizumab. #Dosering fremgår af tabel 10.

Det anbefales, at patienter med non-clearcelle-mRCC i videst muligt omfang bør tilbydes protokolleret behandling.

Tabel 5: Medicinrådets konklusion vedrørende dosering og/eller doseringsinterval for nivolumab og pembrolizumab

Anbefaling
<p><i>Dosering af pembrolizumab til patienter med mRCC:</i> To tidligere godkendte behandlingsvejledninger fra Medicinrådet for henholdsvis lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft (godkendt august 2019) og lægemidler til adjuverende behandling af modermærkekræft (godkendt januar 2020) konkluderer, at der ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem vægtbaseret og fast justering af pembrolizumab samt dosering hver 3. eller 6. uge. Medicinrådets fagudvalg vedrørende nyrekræft vurderer, at den ovenstående konklusion kan overføres til de kliniske spørgsmål i denne behandlingsvejledning, der omhandler pembrolizumab i kombination med andre lægemidler. Dette gælder uanset hvilken type dosering, indikationen angiver. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder monoterapi i fast dosis hver 3. eller 6. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af pembrolizumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p> <p><i>Dosering af nivolumab til patienter med mRCC:</i> Fagudvalget vurderer, at der på det foreliggende datagrundlag, samt Medicinrådets behandlingsvejledning for lægemidler til 1. linjebehandling af uheldelig ikke-småcellet lungekræft, ikke er klinisk betydende forskelle mellem fast dosering og vægtbaseret dosering af nivolumab eller dosering hver 2. eller 4. uge. Fagudvalget gør opmærksom på, at vurderingen omfatter nivolumab som monoterapi, men vurderer ikke, der er noget, som tyder på, at kombinationsbehandling med ipilimumab vil ændre konklusionen. Medicinrådet er opmærksom på, at EMAs indikation alene gælder i fast dosering hver 2. og 4. uge, og anbefalingen af vægtbaseret dosering af nivolumab er derfor uden for godkendt indikation (off-label).</p>

Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af metastatisk nyrekræft.

Tabel 6: Medicinrådets anbefaling vedrørende 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-god prognosegruppe

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	
	<p>Fagudvalget vurderer, at pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib har klinisk bedre effekt end de øvrige lægemidler, og bivirkningsprofilerne er håndterbare. Lægemidlerne kan derfor ligestilles i 1. linje til behandling af 80 % af patienter med mRCC i IMDC-god prognosegruppe.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib og sunitinib kan ligestilles til patienter med mRCC i IMDC god prognosegruppe, som ikke tåler pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib. Fagudvalgets vurdering understøttes af Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidlerne.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de to kombinationsbehandlinger (pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib) har bedre effekt på samlet overlevelse end sunitinib. Dette er i overensstemmelse med tidligere vurderinger i Medicinrådet. Datagrundlaget indikerer, at effekten af pazopanib og sunitinib er den samme. Medicinrådet har tidligere vurderet, at effekten af hhv. tivozanib, sunitinib og pazopanib er ligeværdig. Tivozanib, pazopanib og sunitinib er tyrosinkinasehæmmere, og fagudvalget forventer, de har samme effekt fsva. samlet overlevelse.</p>

	<p>Fagudvalget vurderer, at der er klinisk betydende bedre ORR ved behandling med pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib end sunitinib. Fagudvalget forventer, at effekten af ORR for de øvrige TKI-hæmmere er sammenlignelig med sunitinib.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle i bivirkninger af grad 3-4 mellem lægemidlerne, hverken hvad angår frekvens eller typer af bivirkninger. Både for behandling med avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib forekommer der ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling. Bivirkninger for begge stofgrupper (checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere) er håndterbare i den kliniske hverdag.</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.</p>
Andre overvejelser	<p>Avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er for nuværende ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.</p> <p>Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten. Det endelige valg eller fravalg af behandling vil altid foregå som en fælles beslutningstagen og tage udgangspunkt i den enkelte patients forhold, herunder patientens præferencer.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet er lav til meget lav (Se afsnit 6.3.1)</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

Tabel 7: Medicinrådets anbefaling vedrørende 1. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC i IMDC-intermediær/dårlig prognosegruppe

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Der er sammenlignelig effekt- og sikkerhedsprofil mellem nivolumab/ipilimumab, pembrolizumab/axitinib og avelumab/axitinib, men fagudvalget vægter, at der er store forskelle i opfølgningstid mellem studierne (32,4 mdr., 12 mdr. og 19 mdr.). Indtil der foreligger data med længere opfølgningstid, som understøtter den forventede effekt, anses nivolumab/ipilimumab som det bedste behandlingsvalg. Fagudvalget vurderer, at nivolumab/ipilimumab kan anbefales i 1. linje til 80 % af patienterne med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, og at avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib ikke bør anvendes rutinemæssigt.</p>
---	---

	<p>Fagudvalget vurderer, at tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib kan ligestilles og tilbydes til patienter, der ikke tåler checkpoint immunterapi.</p> <p>Der kan ikke påvises forskelle mellem pembrolizumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab vedrørende OS, men begge lægemidler er signifikant bedre end sunitinib og pazopanib. Fagudvalget vurderer, at der er en niveauforskel mellem checkpoint immunterapibehandlingerne og de øvrige alternativer (sunitinib, pazopanib og cabozantinib). For PFS er der ikke signifikant forskel imellem cabozantinib, pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib og nivolumab/ipilimumab. Effekten af tivozanib kan ikke vurderes i en indbyrdes sammenligning. Fagudvalget forventer, at effekten er sammenlignelig med de øvrige TKI/VEGF-behandlinger.</p> <p>Nivolumab/ipilimumab har færrest bivirkninger af grad 3-4, mens cabozantinib har flest sammenlignet med de øvrige lægemidler. Der er ikke klinisk betydende forskelle mellem pembrolizumab/axitinib, avelumab/axitinib, tivozanib, sunitinib og pazopanib.</p> <p>Nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib og cabozantinib giver bedre ORR end sunitinib. Fagudvalget vægter, at en markant større andel af patienter behandlet med nivolumab/ipilimumab opnår komplet respons sammenlignet med de øvrige alternativer, hvilket underbygger, at der ikke kan foretages en ligestilling af de tre checkpoint immunterapibehandlinger.</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.</p>
Andre overvejelser	<p>Cabozantinib, avelumab/axitinib og pembrolizumab/axitinib er ikke anbefalet af Medicinrådet som mulig standardbehandling, da der ikke er et rimeligt forhold mellem pris og effekt.</p> <p>Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC.</p>
Patientværdier og præferencer	<p>I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så fålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.</p>
Evidensens kvalitet	<p>Evidensens kvalitet er moderat (Se afsnit 6.5.1).</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

Tabel 8: Medicinrådets anbefaling vedrørende 2. linjebehandling af patienter med clearcelle mRCC

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>I anbefalingen vedrørende 2. linjebehandling skelnes mellem checkpoint immunterapinaive og -erfarne patienter.</p> <p>Medicinrådet har tidligere vurderet (jf. protokollen), at lægemidler godkendt af EMA til 1. linjebehandling også kan vurderes i efterfølgende linjer, hvis behandlingen ikke har været givet tidligere, hvilket indgår i anbefalingen.</p> <p>Vedrørende patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at nivolumab har den bedste effekt og sikkerhedsprofil og bør anvendes som 1. valgsbehandling i 2. linje til 80 % af patienterne. Der foreligger ikke evidens herfor, men da nivolumab/ipilimumab, avelumab/axitinib, pembrolizumab/axitinib har samme virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt og bivirkningsprofil også vil være sammenlignelige, når de anvendes i 2. linje. Derfor kan behandlingerne ligestilles og overvejes i 2. linje til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Denne patientgruppe forventes, efter implementering af checkpoint immunterapi i 1. linje, at mindskes over de kommende år.</p> <p>Vedrørende patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje, vurderer fagudvalget, at cabozantinib har højere toksicitet men også en markant bedre effekt på samlet overlevelse, ORR og PFS. Fagudvalget vurderer, at bivirkningerne er håndterbare i klinisk praksis, og cabozantinib derfor er det mest effektive 1. valg i 2. linje til 80 % af de patienter, som har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje.</p> <p>Der foreligger ikke evidens herfor, men da flere af lægemidlerne har samme virkningsmekanisme, forventer fagudvalget, at effekt og bivirkninger vil være sammenlignelige mellem TKI/VEGF-behandlinger i 2. linje. Fagudvalget vurderer derfor, at sorafenib, axitinib, pazopanib, sunitinib og tivozanib kan ligestilles og overvejes til patienter, som ikke har modtaget checkpoint immunterapi i 1. linje. Fagudvalget vurderer, at everolimus ikke bør anvendes rutinemæssigt, da effekten på samlet overlevelse og ORR er dårligere end de øvrige alternativer.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at cabozantinib og nivolumab har en sammenlignelig og klinisk betydende bedre effekt på samlet overlevelse end de øvrige alternativer. Denne inddeling af lægemidlerne er baseret på både absolutte og relative effektforskelle og understøttes af resultaterne for PFS.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at frekvensen af bivirkninger er sammenlignelig for nivolumab, everolimus, sorafenib og axitinib, mens cabozantinib er det mest toksiske af lægemidlerne. For sorafenib og everolimus er der stor variation i frekvensen af bivirkninger mellem de respektive studier. Fagudvalget er bekendt med både de immunrelaterede og TKI/VEGF-associerede bivirkninger, og hvordan de håndteres. Der kan dog ses ikke-reversible immunrelaterede bivirkninger, som kræver efterfølgende livslang substitutionsbehandling.</p> <p>Cabozantinib og nivolumab har en klinisk betydende bedre effekt på ORR end de øvrige alternativer; axitinib, everolimus og sorafenib</p> <p>Vedrørende livskvalitet er der ikke anvendt samme værktøj, skala eller tidshorisont til vurdering på tværs af de vurderede studier. På baggrund af dette kan fagudvalget</p>
---	--

	ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle i effekten på livskvalitet mellem de inkluderede studier.
Andre overvejelser	Fagudvalget finder ikke, at data understøtter, at PD-L1-ekspression kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg i mRCC. PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC. Fagudvalget har i behandlingsvejledningen også taget stilling til efterfølgende behandlingslinjer (jf. afsnit 6.9).
Patientværdier og præferencer	I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.
Evidensens kvalitet	Evidensens kvalitet er moderat til meget lav (se afsnit 6.5.1).
Ressourceforbrug ved anvendelse	Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside. Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.

Tabel 9: Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af patienter med non-clearcelle mRCC

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Evidensen for behandling af non-clearcelle RCC er generelt sparsom og mest veldokumenteret, hvad angår sunitinib.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmere (cabozantinib, pazopanib, sunitinib, tivozanib, axitinib og everolimus) generelt er effektive og med sammenlignelig effekt til behandling af non-clearcelle mRCC. Fagudvalget vurderer, at lægemidlerne kan ligestilles til 80 % af patienter med non-clearcelle mRCC.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at der er undtagelser vedrørende behandlingsvalg, når man ser på specifikke histologiske undertyper. Således bør man overveje platinbaseret kemoterapi til behandling af patienter med samlerørs mRCC, da der er bedre evidens for effekt end ved behandling med targetterede lægemidler. Fagudvalget vurderer, at man til mRCC med sarkomatoid komponent bør overveje checkpoint immunterapi, da både evidensen og fagudvalgets erfaring tyder på, at nivolumab har bedre effekt sammenlignet med TKI/VEGF-hæmmerne.</p> <p>Vedrørende samlet overlevelse er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på samlet OS for den samlede population af non-clearcelle RCC er effekten af tivozanib, pazopanib, sunitinib og cabozantinib sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed. Fagudvalget vurderer, at TKI/VEGF-hæmmerne kan ligestilles med hensyn til effektmålet OS for den samlede gruppe af patienter med non-clearcelle mRCC.</p> <p>For effektmålet grad 3-4 bivirkninger findes der kun data for sammenligningen mellem everolimus og sunitinib, hvor everolimus har signifikant færre bivirkninger</p>
---	--

	<p>end sunitinib. Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget vedrørende grad 3-4 bivirkninger for patienter behandlet for clearcelle RCC (klinisk spørgsmål 3-5). Således indikerer data fra netværksmetaanalyserne, at cabozantinib ofte er forbundet med flere bivirkninger, mens tivozanib og nivolumab oftere er forbundet med færre bivirkninger end de øvrige lægemidler, som indgår i sammenligningerne. Der er dog overordnet ikke signifikante forskelle imellem lægemidlerne, hvad angår effektmålet grad 3-4 bivirkninger. Fagudvalget vurderer samlet, at bivirkninger for både checkpoint immunterapi og TKI-VEGF-hæmmere er håndterbare i den kliniske hverdag. I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt.</p> <p>Vedrørende ORR er den samlede evidens bedst for effekten af sunitinib til behandling af patienter med non-clearcelle mRCC, hvor data indikerer, at sunitinib har bedre effekt end everolimus. I den naive sammenstilling af effekten af de forskellige lægemidler på ORR for den samlede population af non-clearcelle mRCC har tivozanib den dårligste effekt, mens effekten af pazopanib, sunitinib og cabozantinib er sammenlignelig. Der er dog tale om meget forskellige studiedesign, og derfor er vurderingen behæftet med stor usikkerhed.</p> <p>Livskvalitet er ikke undersøgt for denne patientpopulation. Fagudvalget vurderer, at det er forsvarligt at tage udgangspunkt i de konklusioner, som er draget om livskvalitet for patienter behandlet for clearcelle mRCC (klinisk spørgsmål 3-5).</p>
Andre overvejelser	Fagudvalget har ikke fundet anledning til at inddrage forhold vedrørende andre overvejelser for denne patientgruppe.
Patientværdier og præferencer	I fagudvalgets vurdering er der lagt vægt på patientens perspektiv, som oftest vil være at få den mest effektive behandling med så få og så tålelige bivirkninger som muligt. Det er fagudvalgets vurdering, at effektiv behandling og bevarelse af bedst mulig livskvalitet er afgørende for patienten.
Evidensens kvalitet	Kan ikke vurderes.
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Ressourceforbrug ved anvendelse af de ligestillede lægemidler undersøges af Amgros og præsenteres i det udvidede sammenligningsgrundlag, som offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside.</p> <p>Det kliniske sammenligningsgrundlag præsenteres i afsnit 8.</p>

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

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

Kriterier for igangsættelse af behandling:

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

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

Monitorering af effekt og bivirkninger:

Scanning for sygdomsprogression foretages hver 12. uge under behandling med checkpoint immunterapi eller VEGF/TKI-hæmmer i både 1. og 2. linjebehandling. Blodprøver tages individuelt og oftest hyppigere de første 3 måneder (hver 4. uge) uanset behandlingsvalg.

Dosisreduktion, behandlingsophør og behandlingens længde

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

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

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

Antallet af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis vurderes ved TKI/VEGF-behandling at være nødvendig for ca. 75 % af patienterne. Fagudvalget skønner, at den gennemsnitlige dosis ved behandling med TKI/VEGF-hæmmere gennemsnitligt er 50 % af anbefalet opstartsdosis over hele behandlingsperioden. De fleste patienter dosisreduceres inden for de første 3 måneder. Patienten medinddrages med henblik på dosisjustering til individuel tolerabilitet for det givne lægemiddel.

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

Kriterier for skift af behandling

Patienter i god almen helbredstilstand (PS 0-2), som oplever svigt af 1. eller 2. linjebehandling, kan skifte til efterfølgende behandling.

Kriterier for seponering af behandling

Behandling med checkpoint immunterapi og TKI/VEGF/mTOR-hæmmere ophører ved tilbagefald, toksicitet eller patientønske. Retningslinjer for permanent seponering eller tilbageholdelse af samt håndtering af immunrelaterede bivirkninger er beskrevet i produktresuméet for de enkelte lægemidler. For checkpoint immunterapi er det oftest grad 4 eller derover immunrelaterede bivirkninger, som medfører seponering, bortset fra endokrinopatier, der kontrolleres med erstatningshormoner.

PD-L1 ekspresion hos patienter med mRCC:

Fagudvalget vurderer på tværs af de tre checkpoint immunterapibehandlinger, at forskellene i PD-L1-ekspresion hos patienter med mRCC alene bør betragtes som en prognostisk markør. Data understøtter ikke, at PD-L1 kan anvendes som en prædiktiv markør til behandlingsvalg, og PD-L1 bør derfor ikke testes rutinemæssigt hos patienter med mRCC

Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Se Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. nyrekræft.

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. maj 2020	Godkendt af Medicinrådet.