

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_079

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon
med lenvatinib (Kisplyx) til
førstelinjebehandling av avansert
nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne

Oppsummering av innsendt
dokumentasjon

22-03-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Keytruda (pembrolizumab) i kombinasjon med Kisplyx (lenvatinib). Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av Keytruda og Kisplyx i henhold til bestilling ID2021_079: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD på vegne MSD og Eisai (MT-innehaver av Kisplyx).

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Keytruda i kombinasjon med Kisplyx til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC) hos voksne. Den generelle kliniske effekten av Keytruda og Kisplyx ved behandling av aRCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Pasientestimatet er noe usikkert, men mellom 250 – 350 pasienter kan være aktuelle for førstelinjebehandling av aRCC hvert år i Norge.

Behandling av avansert nyrecellekarsinomer (aRCC) i norsk klinisk praksis

De nyeste LIS-anbefalingene for onkologiske og kolonistimulerende legemidler beskriver immunterapi med nivolumab + ipilimumab som førstevalg ved avansert nyrecellekarsinom for behandlingsnaive pasienter med intermedieær eller høy risiko. For pasienter med god prognose eller en gunstig risikoprofil er nivolumab + kabozantinib førstevalg. For pasienter som ikke er aktuelle for immunterapi er førstevalget tyrosinkinasehemmeren pazopanib (1).

Effektdokumentasjon

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + lenvatinib i Norge og EU er KN-581/CLEAR-studien. Dette er en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie med 1069 inkluderte pasienter. Pasientene ble randomisert til behandling med enten pembrolizumab + lenvatinib eller tyrosinkinasehemmeren sunitinib som monoterapi hos voksne pasienter med ubehandlet klarcellet aRCC. Studien inkluderte i tillegg en behandlingsarm med lenvatinib + everolimus. Denne behandlingsgruppen er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen.

Det primære effektendepunktet er progresjonsfri overlevelse (PFS). CLEAR-studien viste at kombinasjonen pembrolizumab + lenvatinib hadde en signifikant forbedret median PFS sammenlignet med sunitinib (23,9 måneder versus 9,2 måneder (HR=0,39; [95% KI: 0,32-0,49])).

Resultatene for totaloverlevelse (OS) i studien var umodne ved analysetidspunktet, og median OS var ikke nådd i noen av behandlingsarmene. Overlevelsen var signifikant lengre (HR=0,66; 95% KI [0,49 – 0,88]) for pasienter behandlet med pembrolizumab + lenvatinib sammenlignet med sunitinib, og ved 12 måneder var 91,4 % av pasientene i pembrolizumab + lenvatinib-armen fortsatt i live og 80,2 % av sunitinib-armen i live. Ved 24 måneder var 79,2 % av pasientene i pembrolizumab + lenvatinib-armen i live og 70,4 % av sunitinib-armen i live. Siste OS-analyse ble gjort etter 36 måneder, da var 65,5 % av pasientene i pembrolizumab + lenvatinib-armen og 61,8 % av sunitinib-armen fortsatt i live. Objektiv responsrate (ORR) var fordelaktig for pembrolizumab + lenvatinib (71,0 %) versus sunitinib (36,1 %). Det var også

høyere andel av pasientene som oppnådde komplett respons i pembrolizumab + lenvatinib-gruppen (16,1 %) versus sunitinib-gruppen (4,2%).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som i denne metodevurderingen, har legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 12-14 QALYs(2).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING	8
1.2 AVANSERT NYRECELLEKARSINOM	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM	9
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab+lenvatinib</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av pembrolizumab + lenvatinib i behandlingstilbudet</i>	13
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	14
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	14
REFERANSER.....	23
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT	24

LOGG

Bestillings-ID:	ID2021_079
Ordlyd i bestilling:	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	MSD + Eisai
Preparat:	Keytruda + Kispplx
Virkestoff:	Pembrolizumab + lenvatinib
Indikasjon:	Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne
ATC-nr:	L01XC18 (pembrolizumab) L01EX08 (lenvatinib)
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	Keytruda: 17-07-2015 Kispplx: 25-08-2016 Indikasjonsutvidelse kombinasjon: 15-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26-06-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-11-2021
Klinikere kontaktet for første gang	-
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	24-02-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	22-03-2022
Saksbehandlingstid:	103 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 103 dager.
Saksutredere:	Monica H Akerholdt

ORDLISTE

AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse event)
APT	Absolutt prognosetap
aRCC	Avansert nyrecellekarsinom
EAU	European Association of Urology
HRQoL	Helserelatert livskvalitet/Health-Related Quality of Life
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
OS	Totaloverlevelse
ORR	Objektiv responsrate
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious adverse event)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab (Keytruda) + lenvatinib (Kispplx) sammenlignet med sunitinib (Sutent) monoterapi i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum: ID2021_079 : En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne (3). Oppsummeringen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra MSD på vegne av MSD og Eisai og godkjente preparatomtaler.

Pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Kispplx) fikk markedsføringstillatelse (MT) henholdsvis 17.07.2015 og 25.08.2016. European Medicines Agency (EMA) godkjente indikasjonsutvidelsen for kombinasjonen til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 15.11.2021(4).

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av kombinasjonen pembrolizumab + lenvatinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med aRCC vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

1.2 AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

Nyrecellekarsinomer utgjør ca 90 % av alle maligne nyresvulster og ca. 2 % av årlige antall nye krefttilfeller i Norge. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer som utgjør ca. 70-80 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Kirurgi er eneste kurative behandling ved nyrecellekreft, og standardbehandling ved ikke-avansert sykdom.

Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er de viktigste prognostiske faktorene. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser (5). Median alder ved diagnose er ca. 67 år og rundt 2 av 3 av pasientene er menn. Sykdommen er sjelden før 40-års alder (6).

Klassifisering av kliniske faktorer og prognose ved RCC kan gjøres ved hjelp av et system fra The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). IMDC-systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (høy risiko) (≥3 risikofaktorer).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2020 var det 894 pasienter som fikk nyrekreft i Norge ifølge Kreftregisteret. Det tilsier at ca. 800 pasienter fikk påvist nyrecellekarsinom. MSD estimerer at omtrent 220 av disse pasientene har sykdom i

avansert stadium, og at 70 % av dem vil være aktuelle for førstelinjebehandling med pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib, dvs. omtrent 160-170 nye pasienter hvert år.

I tidligere metodevurderinger for samme sykdomsområde har klinikere Legemiddelverket kontaktet estimert pasientpopulasjonen til å ligge mellom 290-350 pasienter (7). Legemiddelverket har ikke konferert med kliniske eksperter i forbindelse med denne metodevurderingen.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + lenvatinib vil brukes til behandling av avansert nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår.

I tidligere metodevurderinger av legemidler for førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 12-14 QALYs (2) (7). Anslått gjennomsnittsalder var 65 år i relevant norsk pasientpopulasjon for begge metodevurderingene.

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab+lenvatinib

- Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib er indisert som førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC).

Pembrolizumab er også indisert i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av aRCC. Pembrolizumab har i tillegg en rekke andre indikasjoner som ikke er relevant for denne metodevurderingen.

Lenvatinib er i tillegg indisert til aRCC i kombinasjonsbehandling med everolimus etter en tidligere vaskulær endotelvektsfaktor (VEGF)-rettet behandling.

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-1 (PD1)-reseptorer. PD-1 er uttrykt i antigenpresenterende celler og kan være uttrykt i tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 og dermed øker immunforsvarets respons mot kreften(8).

Lenvatinib:

Lenvatinib er en selektiv reseptortyrosinkinase (RTK)-hemmer som kan hemme endotelvektfaktor (VEGF)-reseptor VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) og VEGFR3 (FLT4), i tillegg til andre RTKs forbundet med proangiogene og onkogene prosesser, inkludert fibroblastvektfaktor (FGF)-reseptor FGFR1, 2, 3 og 4, platederivert vekstfaktor (PDGF)-reseptor PDGFRalfa, KIT og RET. Ved å blokke disse, så kan lenvatinib hemme dannelsen av nye blodårer, hemme blodtilførsel til voksende kreftceller og dermed redusere veksten av kreften (9).

- **Dosering**
Den anbefalte dosen av lenvatinib er 20 mg (to 10 mg kapsler) oralt én gang daglig i kombinasjon med pembrolizumab, enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Lenvatinib kapsler kan tas med eller uten mat. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- **Bivirkninger**
Pembrolizumab
De vanligste bivirkningene er hodepine, gastrointestinale bivirkninger, kortpustethet/hoste, muskel- og leddsmerter, fatigue, mindre sultfølelse, redusert aktivitet i skjoldbruskkjertelen og reduserte antall blodceller (8).

Lenvatinib

De hyppigst rapporterte bivirkningene er hypertensjon, fatigue, hypotyreose, nedsatt appetitt, kvalme, stomatitt, proteinuri, dysfoni, muskel -og leddsmerter (9).

Det henvises til preparatomtalen for Keytruda og Kisplyx for utfyllende informasjon om henholdsvis pembrolizumab og lenvatinib (8, 9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet publiserte i 2015 «Nyrecellekreft – Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging». I tidligere metodevurderinger for legemidler til behandling av aRCC henvises det til at retningslinjene er utdatert og under revidering. I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nylig bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. De nyeste LIS-anbefalingene for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (oppdatert 25.11.2021) beskriver mer oppdaterte anbefalinger (tabell 1-3) for behandling av aRCC, og samsvarer med de oppdaterte europeiske retningslinjene. I norsk klinisk

praksis gjøres medikamentvalg etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologikompetanse, men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene. LIS-anbefalingene differensieres ut ifra pasientens prognosestatus, basert på risikofaktorer (IMDC-kriterier). Førstevalg ved metastatisk/avansert nyrecellekarsinom for pasienter med intermedier eller høy risiko er nivolumab + ipilimumab. For pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil er førstevalg nivolumab + kabozantinib. For pasienter som ikke kan motta immunterapi er tyrosinkinasehemmeren pazopanib førstevalg (1).

1.linjebehandling ved metastatisk/avansert nyrekreft (mRCC) for pasienter med intermedier eller høy risiko – immunterapi

*Tabell 1: LIS anbefalinger. Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: *behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. ** i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) kan innføres til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. ***Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon innføres til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.*

Rangering	Anbefalt behandling	Dosering
Førstevalg	nivolumab (Opdivo)* + ipilimumab (Yervoy)	4 første doser: Opdivo 3 mg/kg, Yervoy 1 mg/kg hver 3. uke. Deretter 6 uker etter siste kombidose: 480 mg Opdivo hver 4. uke.
Andrevalg	nivolumab (Opdivo)* + ipilimumab (Yervoy)	4 første doser: Opdivo 3 mg/kg, Yervoy 1 mg/kg hver 3. uke. Deretter 3 uker etter siste kombidose: 240 mg Opdivo hver 2. uke.
Tredjevalg	nivolumab (Opdivo) + kabozantinib (Cabometyx)***	Nivolumab 480 mg q4w + 60 mg kabozantinib daglig
Fjerdevalg	pembrolizumab (Keytruda) + aksitinib (Inlyta) **	Pembrolizumab 400 mg infusjon q6w og aksitinib 5 mg tablett 2 ganger daglig
Femtevalg	nivolumab (Opdivo) + kabozantinib (Cabometyx)***	Nivolumab 240 mg q2w + 60 mg kabozantinib daglig
Sjettevalg	pembrolizumab (Keytruda) + aksitinib (Inlyta) **	Pembrolizumab 200 mg infusjon q3w og aksitinib 5 mg tablett 2 ganger daglig

1.linjebehandling ved metastatisk/avansert nyrekreft (mRCC) for pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil – immunterapi

Tabell 2: LIS anbefalinger. Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: * i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom til pasientgruppen med god prognose/gunstig risikoprofil **Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon innføres til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Rangering	Anbefalt behandling	Dosering
Førstevalg	nivolumab (Opdivo) + kabozantinib (Cabometyx)**	Nivolumab 480 mg q4w + 60 mg kabozantinib daglig
Andrevalg	pembrolizumab (Keytruda)* + aksitinib (Inlyta) *	Pembrolizumab 400 mg infusjon q6w og aksitinib 5 mg tabletter 2 ganger daglig
Tredjevalg	nivolumab (Opdivo) + kabozantinib (Cabometyx)**	Nivolumab 240 mg q2w + 60 mg kabozantinib daglig
Fjerdevalg	pembrolizumab (Keytruda)* + aksitinib (Inlyta) *	Pembrolizumab 200 mg infusjon q3w og aksitinib 5 mg tabletter 2 ganger daglig

1.linjebehandling ved metastatisk/avansert nyrekreft (mRCC) – tyrosinkinasehemmere

Tabell 3: LIS anbefalinger 1.linjebehandling ved metastatisk/avansert nyrekreft (mRCC) – tyrosinkinasehemmere

Rangering	Anbefalt behandling	Dosering
Førstevalg	Pazopanib (Votrient)	800 mg 1 gang daglig (p.o.)
Andrevalg	Sunitinib (Sutent)	50 mg daglig i 4 uker, deretter 2 ukers pause (p.o.)

European Association of Urology oppdaterte sine retningslinjer i 2021. Disse er også differensiert på bakgrunn av IMDC-kriterier. Her finner vi pembrolizumab + aksitinib til behandling ved gunstig risikoprofil og nivolumab + ipilimumab til behandling ved intermediær/høy risiko slik som ved LIS anbefalingene. Pembrolizumab + lenvatinib er inkludert i begge kategoriene (Figur 1)(10).

	Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]

Figur 1: Anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom fra European Association of Urology fra 2021 (10).

1.4.3 Plassering av pembrolizumab + lenvatinib i behandlingstilbudet

På tidspunktet MSD/Eisai gjennomførte den pivotale kliniske CLEAR-studien som ligger til grunn for MT for indikasjonsutvidelsen, var sunitinib fortsatt ansett som relevant komparator. I de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for metodevurderinger innenfor samme terapiområde (ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/aksitinib, avelumab/aksitinib og nivolumab/kabozantinib) var sunitinib også brukt som komparator. Flere av disse terapikombinasjonene er nå besluttet innført av Beslutningsforum for avansert nyrecellekarsinom. Kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab + lenvatinib er allerede tatt inn i de nyeste EAU-retningslinjene som vist i figur 1 og er aktuell for pasienter i begge risikoprofilene. Dagens LIS-anbefalinger for pasienter med intermediær/høy risiko beskriver nivolumab + ipilimumab som førstevalg, og nivolumab + kabozantinib for pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil. Indikasjonsutvidelsen for pembrolizumab + lenvatinib spesifiserer ikke risikoprofil, slik at kombinasjonen kan være et aktuelt alternativ i begge kategoriene. Pembrolizumab + lenvatinib vil derfor fungere som nok et behandlingstilbudet for tilsvarende pasientpopulasjoner.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen, er den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien CLEAR (KN-581), som er samme studie som også ligger til grunn for godkjenningen av den aktuelle indikasjonsutvidelsen (11).

CLEAR-studien oppsummeres i tabell 4 og kapittel 2.1 under.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	CLEAR (KN-581), NCT02811861, EudaCTnr. 2016-000916-14; E7080-G000-307
Design	Internasjonal, multisenter, randomisert (1:1:1), åpen, fase III
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med tidligere ubehandlet avansert nyrecellekarsinom med klarcellet histologi, minst en målbar lesjon (ifølge RECIST 1.1), KPS ≥ 70
Intervensjon	To grupper: Gruppe 1: Pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke + lenvatinib 20 mg oralt en gang daglig (n=355) Gruppe 2: Lenvatinib 18 mg + everolimus 5 mg, begge oralt en gang daglig (n=357)
Komparator	Sunitinib 50 mg oralt daglig i 4 uker, så 2 uker pause (n=357)
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR) Bivirkninger (AEs) Helserelatert livskvalitet (HRQoL)

Studier som pågår

Den aktuelle CLEAR-studien er så langt ikke meldt avsluttet, men er lukket for nye deltagere. Studien er estimert til å være ferdig 31. juli 2022 (ifølge nettstedet ClinicalTrials.gov).

Et søk på nettstedet ClinicalTrials.gov viser at det foregår flere studier med kombinasjonsbehandlingen lenvatinib + pembrolizumab til behandling av både aRCC og andre typer kreft. Studiene er i regi av ulike aktører/sponsorer.

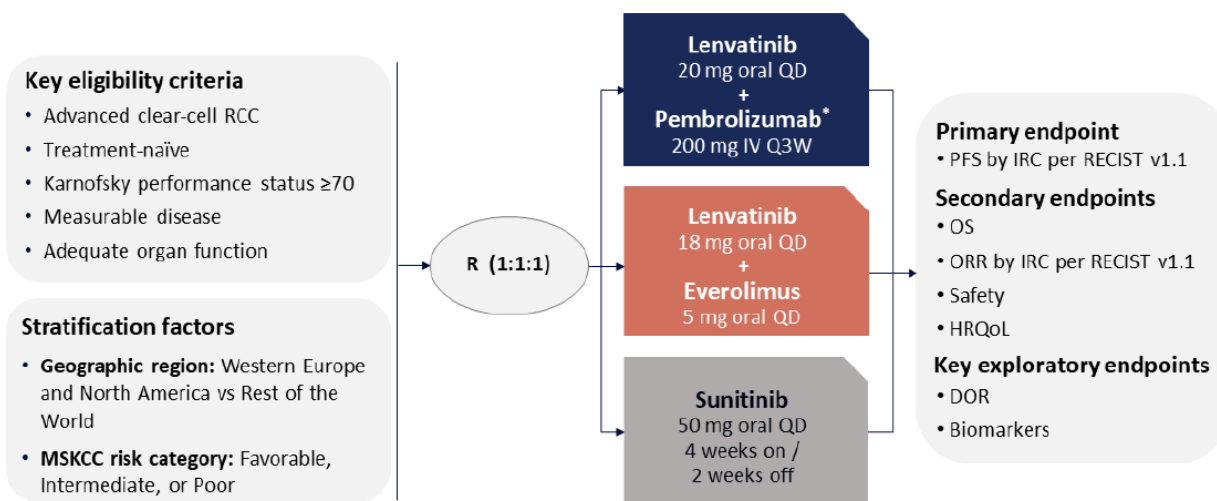
Innenfor aRCC pågår bl.a. to studier i tidligere fase;

[NCT04267120](#): enarmet, åpen, fase II-studie av kombinasjonen lenvatinib + pembrolizumab til behandling av avansert eller metastatisk ikke-klarcellet nyrecellekarsinom. Studien er estimert til å være ferdig juli 2024.

[NCT04704219](#): enarmet, åpen, fase II-studie av kombinasjonen lenvatinib + pembrolizumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert/metastatisk ikke-klarcellet nyrecellekarsinom. Estimert ferdig oktober 2025.

Innsendt klinisk dokumentasjon

CLEAR (KN-581)-studien er en randomisert, åpen fase III-studie hvor kombinasjonsbehandlingene lenvatinib + pembrolizumab og lenvatinib + everolimus sammenlignes med sunitinib monoterapi hos voksne pasienter med klarcellet avansert nyrecellekarsinom (aRCC), som tidligere ikke har mottatt behandling for sykdommen (førstelinjebehandling) (13). Totalt ble 1069 pasienter randomisert 1:1:1 til behandling med enten lenvatinib + pembrolizumab (n=355), lenvatinib + everolimus (n=357) eller sunitinib (n=357). Med hensyn til IMCD-kriteriene for risikoprofil hadde 32,6 % av disse pasientene god risikoprofil, 55,8 % hadde intermediær risikoprofil og 10,5 % hadde dårlig risikoprofil. Medianalder i studiepopulasjonen var 62 år, og 99 % av pasientene av metastatisk sykdom. Studiedesign er illustrert i figur 1. Videre blir i hovedsak resultater relevant for denne metodevurderingen nevnt, dvs. studieresultater for lenvatinib + pembrolizumab sammenlignet med sunitinib.

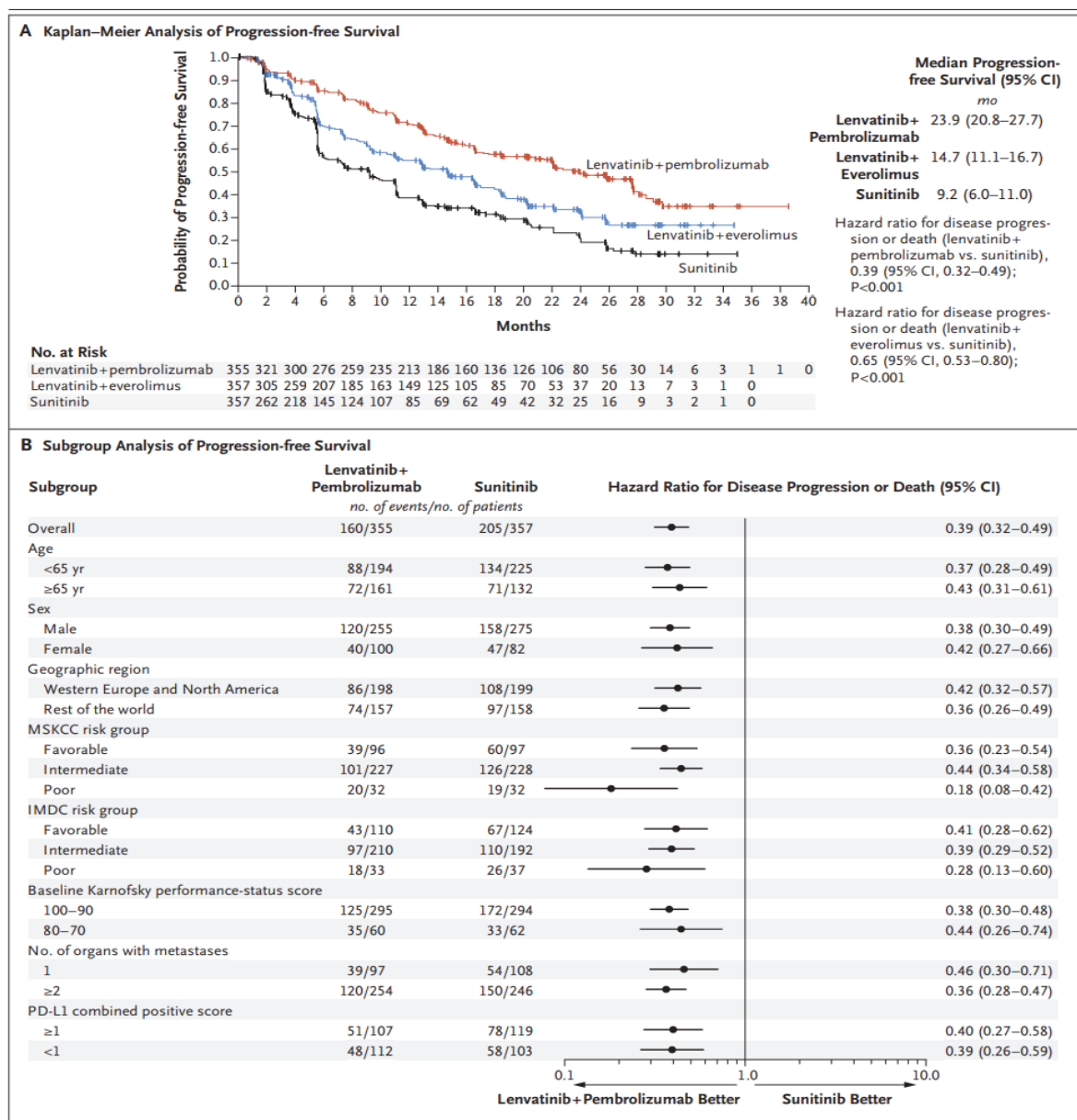


Figur 2: Studiedesign av CLEAR (KN-581). Kilde: Innsendt dokumentasjon

Progresjonsfri overlevelse (PFS) i ITT-populasjonen (alle randomiserte pasienter, intention?-to-treat) var det primære effektendepunktet i studien. Andre relevante sekundære endepunkter i studien inkluderte totaloverlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), sikkerhet med hensyn på bivirkninger og toksisitet og helserelatert livskvalitet (HRQoL). PFS og ORR ble vurdert av en sentralisert, uavhengig

undersøkelseskomite, blindet mht. til behandlingsgruppe, ved bruk av «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors» (RECIST) versjon 1.1.

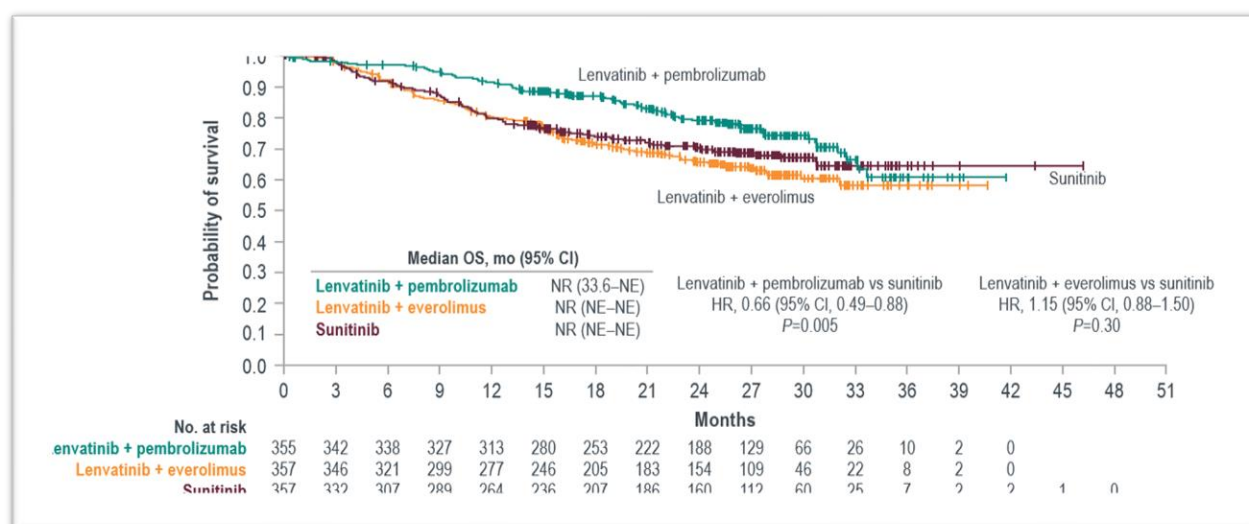
Datakutt for den primære analysen var 28. august 2020. Studien møtte sitt primærendepunkt (PFS) og viste signifikant bedre median PFS for pembrolizumab + lenvatinib (23,9 måneder 95% KI: 20,8 – 27,7) sammenlignet med sunitinib (9,2 måneder 95% KI: 6,0 – 11,0 (HR=0,39 [95% KI: 0,32, 0,49]; p<0,001). PFS-resultatene viste seg å være i favør av pembrolizumab + lenvatinib for alle IMCD risikoprofilene (figur 3). Ved datakutt var 40 % av pembrolizumab + lenvatinib-gruppen og 18,8 % av sunitinib-gruppen fortsatt under behandling.



Figur 3: Kaplan-Meier analyse for progresjonsfri overlevelse (PFS) (datakutt 28.08.20) (12).

OS-data var umodne ved analysetidspunktet, og median OS var ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Ved 12 måneder var 91,4 % av pasientene i pembrolizumab + lenvatinib-gruppen fortsatt i live og 80,2 % av sunitinib-gruppen i live. Totaloverlevelsen var signifikant lengre for pasienter behandlet med pembrolizumab + lenvatinib sammenlignet med sunitinib. (hazard ratio for død, 0,66 [95% KI, 0,49 – 0,88] $P=0,005$) (tabell 5).

Hazard ratio for totaloverlevelse var fordelaktig for pembrolizumab + lenvatinib over sunitinib i de fleste subgrupper, inkludert pasienter som var PD-L1-positive eller negative. Eneste unntaket var pasienter med god prognose/positiv risiko med hensyn til IMCD risikoprofil. Det presiseres at studien ikke var designet for statistiske analyser av subgrupper.



Data cutoff date: August 28, 2020

Median is estimated by K-M method, and the 95% CIs are estimated with a generalized Brookmeyer and Crowley method. HR is estimated from Cox Proportional Hazard Model including treatment group as a factor and stratified by IxRS stratification factors. Efron method is used for ties. p value is calculated using log-rank test stratified by IxRS stratification factors +censored observations.

Figur 4: Kaplan-Meier kurve for total overlevelse. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Tabell 5: Sammenstilling av data for totaloverlevelse. Kilde: innsendt dokumentasjon

	Pembrolizumab + lenvatinib (N=355)	Sunitinib (N=357)
Death	80 (22.5)	101 (28.3)
OS (months)^a		
Median (95% CI)	NE (33.6, NE)	NE (NE, NE)
Q1 (95% CI)	27.8 (22.9, 32.4)	17.6 (12.4, 24.0)
Q3 (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Pembrolizumab + lenvatinib vs. Sunitinib		
Stratified HR (95% CI) ^{b,c}	0.66 (0.49, 0.88)	
Stratified Log-rank test p value ^c	0.0049	
OS rate (%) (95%CI)^d at		
12 months	91.4 (87.9, 93.9)	80.2 (75.5, 84.1)
18 months	87.1 (83.1, 90.3)	74.4 (69.3, 78.8)
24 months	79.2 (74.1, 83.3)	70.4 (65.0, 75.2)

Data cutoff date: August 28, 2020

Only results for the Keytruda plus lenvatinib and the sunitinib treatment groups are presented in table. The full dataset presenting all three treatment groups, including lenvatinib plus everolimus, can be found in **Section 6.0**.

Percentages are based on the total number of patients in the FAS within the relevant treatment group

^aQuartiles are estimated by K-M method, and the 95% CIs are estimated with a generalized Brookmeyer and Crowley method

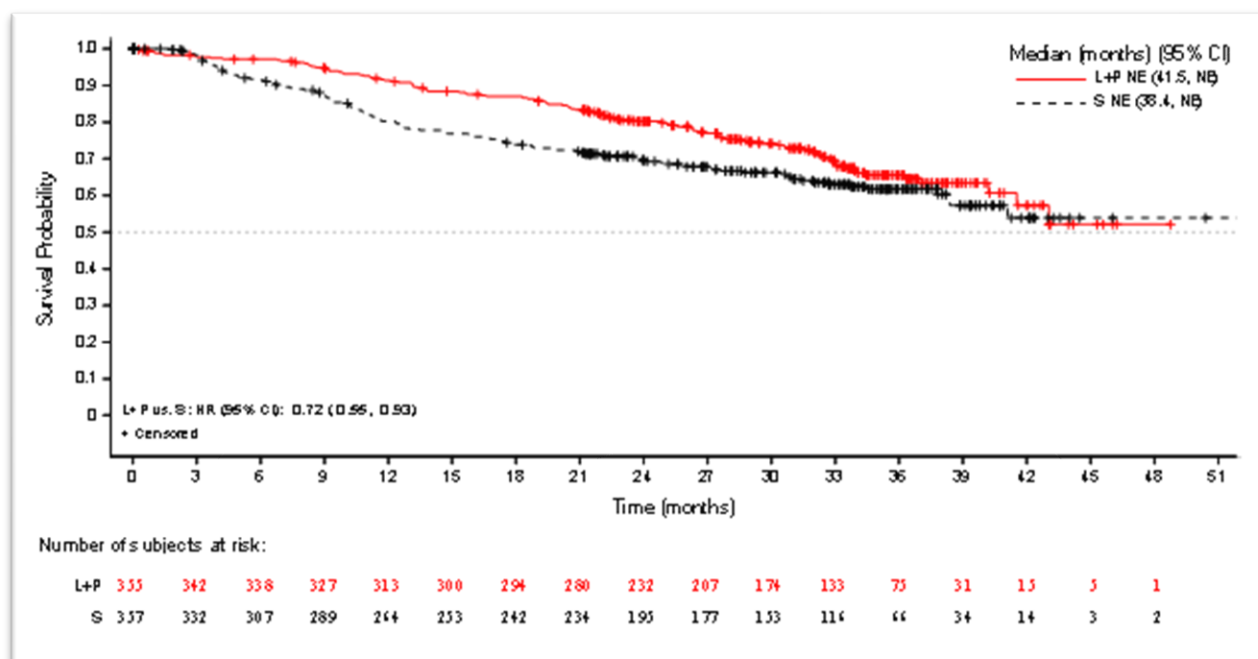
^bHR is based on a Cox Proportional Hazard Model including treatment group as a factor, Efron method is used for ties

^cStratified by geographic region (Region 1: Western Europe and North America or Region 2: rest of the world) and MSKCC prognostic groups (favorable, intermediate, and poor risk) in IxRS.

^dOverall survival rate and 95% CIs are calculated using K-M product-limit method and Greenwood Formula.

Abbreviations: CI: Confidence interval; FAS: Full analysis set; HR: Hazard ratio; IA3: Interim analysis 3; IxRS: Interactive voice and web response system; K-M: Kaplan-Meier; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; N: Number; NE: Not estimable; OS: Overall survival; Q: Quartile

Siste oppfølgingsanalyse for OS ble utført etter 36 måneder med datakutt 31. mars 2021. De fordelaktige resultatene for OS med pembrolizumab + lenvatinib sammenlignet med sunitinib ble opprettholdt i oppfølgingsanalysen. Etter 36 måneder var 65,5 % av pasientene i pemrolizumab + lenvatinib-armen fortsatt i live og 61,8 % av sunitinib-armen i live. (HR=0,72[95% KI;0,55 – 0,93]).



Source: Motzer, R., et al., Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 2021.

Data cutoff date: March 31, 2021

Median is estimated by K-M method, and the 95% CIs are estimated with a generalized Brookmeyer and Crowley method. HR is estimated from Cox Proportional Hazard Model including treatment group as a factor and stratified by IxRS stratification factors. Efron method is used for ties. +censored observations

Abbreviations: CI: Confidence interval; FAS: Full set analysis; HR: Hazard ratio; IA4: Interim analysis 4; IxRS: Interactive voice and web response system; K-M: Kaplan-Meier; L+E: Lenvatinib + everolimus; L+P: Lenvatinib + pembrolizumab; OS: Overall survival; S: Sunitinib

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for estimater av OS ved oppfølgingsanalyse. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Ved primæranalysen var objektiv responsrate (ORR) fordelaktig for pembrolizumab + lenvatinib, 71,0 % versus 36,1 % for sunitinib (95% KI: 28,0 - 41,7). Komplet respons ble nådd hos 16,1 % av pembrolizumab + lenvatinib-pasientene og for 4,2 % av sunitinib-pasientene (tabell 7).

Tabell 7: Bekreftet tumorrespons (12)

Measure	Lenvatinib plus Pembrolizumab (N=355)	Lenvatinib plus Everolimus (N=357)	Sunitinib (N=357)
Objective response (95% CI) — %†	71.0 (66.3–75.7)	53.5 (48.3–58.7)	36.1 (31.2–41.1)
Relative risk vs. sunitinib (95% CI)	1.97 (1.69–2.29)	1.48 (1.26–1.74)	Reference
Best overall response — no. (%)			
Complete response	57 (16.1)	35 (9.8)	15 (4.2)
Partial response	195 (54.9)	156 (43.7)	114 (31.9)
Stable disease	68 (19.2)	120 (33.6)	136 (38.1)
Progressive disease	19 (5.4)	26 (7.3)	50 (14.0)
Unknown or could not be evaluated‡	16 (4.5)	20 (5.6)	42 (11.8)
Median time to response (range) — mo	1.94 (1.41–18.50)	1.91 (1.41–14.36)	1.94 (1.61–16.62)
Median duration of response (95% CI) — mo	25.8 (22.1–27.9)	16.6 (14.6–20.6)	14.6 (9.4–16.7)

* Responses were assessed by an independent review committee with Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. Percentages may not total 100 due to rounding.

† Additional details of the statistical analysis and the results of interim analysis 2 (a prespecified interim analysis that had been planned as the final analysis of objective response) are provided in the Supplementary Appendix.

‡ The best overall response was unknown or could not be evaluated for patients who had no baseline or no postbaseline tumor assessments, at least one lesion that could not be evaluated, or early stable disease (occurring <7 weeks after randomization).

Bivirkninger

Bivirkninger ble dokumentert under hele behandlingen og 30 dager etter siste dosering. Uønskede bivirkninger (AE) (uansett årsak) forekom hos nesten alle pasientene i CLEAR-studien (datakutt 28.08.20); 99,7 % av pasientene som mottok pembrolizumab + lenvatinib og 98,5 % av pasientene som mottok sunitinib opplevde minst en AE. AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere (uansett årsak) forekom hos 82,4 % av pasientene mottok pembrolizumab + lenvatinib og hos 71,8 % av de som mottok sunitinib.

Avslutning av behandling på grunn av AE (uansett årsak) forekom hos totalt 13,4 % av pasientene i pembrolizumab + lenvatinib-gruppen; 25,6 % seponerte på grunn av lenvatinib, 28,7% seponerte på grunn av pembrolizumab. Tilsvarende var det 14,4 % av pasientene i sunitinib-gruppen som avsluttet behandlingen som følge av AE (uansett årsak).

Behandlingsrelaterte AE ble meldt fra 96,9 % av pasienter i pembrolizumab + lenvatinib -gruppen og 92,1 % av sunitinib-gruppen. Behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere forekom hos 71,6 % av de i pembrolizumab + lenvatinib-gruppen og 58,8 % i sunitinib-gruppen. Antall som avsluttet behandlingen pga behandlingsrelaterte AE var lik i begge gruppene, 9,7 % i pembrolizumab + lenvatinib-gruppen versus 10,0% i sunitinib-gruppen. Median behandlingstid var 17 måneder (intervall 0,1 – 39,1) for pembrolizumab + lenvatinib-gruppen og 7,8 måneder (intervall 0,1-37) for sunitinib-gruppen.

Rapporterte bivirkninger i studien samsvarer godt med tidligere dokumenterte bivirkninger av pembrolizumab og lenvatinib som monoterapi.

Tabell 7 viser en oversikt over AE som forekom hos minst 25 % av pasientene i hver behandlingsarm.

Tabell 7: Oversikt over de mest vanlige forekommende bivirkninger (adverse events, AE) i CLEAR-studien. Datakutt 28.08.20. (AEs Occurring in at Least 25% of Participants in Either Treatment Group by Preferred Term – SAS). Kilde: innsendt dokumentasjon.

Preferred Term	Pembrolizumab + lenvatinib (N=352) n (%)		Sunitinib (N=340) n (%)	
	Any Grade	Grade $\geq 3^a$	Any Grade	Grade $\geq 3^a$
Participants with Any AEs, n (%)	351 (99.7)	290 (82.4)	335 (98.5)	244 (71.8)
Diarrhea	216 (61.4)	34 (9.7)	168 (49.4)	18 (5.3)
Hypertension	195 (55.4)	97 (27.6)	141 (41.5)	64 (18.8)
Hypothyroidism	166 (47.2)	5 (1.4)	90 (26.5)	0
Decreased appetite	142 (40.3)	14 (4.0)	105 (30.9)	5 (1.5)
Fatigue	141 (40.1)	15 (4.3)	125 (36.8)	15 (4.4)
Nausea	126 (35.8)	9 (2.6)	113 (33.2)	2 (0.6)
Stomatitis	122 (34.7)	6 (1.7)	131 (38.5)	7 (2.1)
Dysphonia	105 (29.8)	0	14 (4.1)	0
Decreased weight	105 (29.8)	28 (8.0)	31 (9.1)	1 (0.3)
Proteinuria	104 (29.5)	27 (7.7)	43 (12.6)	10 (2.9)
PPE syndrome	101 (28.7)	14 (4.0)	127 (37.4)	13 (3.8)
Arthralgia	99 (28.1)	5 (1.4)	52 (15.3)	1 (0.3)
Rash	96 (27.3)	13 (3.7)	47 (13.8)	2 (0.6)
Vomiting	92 (26.1)	12 (3.4)	68 (20.0)	5 (1.5)
Constipation	89 (25.3)	3 (0.9)	64 (18.8)	0
Dysgeusia	43 (12.2)	1 (0.3)	95 (27.9)	1 (0.3)

Data cutoff date: August 28, 2020. a Of the 15 participants in the pembrolizumab plus lenvatinib group who had grade 5 adverse events during treatment, 11 had fatal events not attributed to disease progression (acute renal failure, uncontrolled hypertension, complications from myasthenic syndrome, complications from autoimmune hepatitis, cardiac arrest, and death—cause not specified in 1 participant each; hemorrhagic events in 2 participants; and sepsis in 3 participants). Among the 11 participants in the sunitinib group with grade 5 adverse events during treatment, fatal events not attributed to disease progression occurred in 2 participants (respiratory failure and acute kidney injury in 1 participant and death—cause not specified in 1 participant). 41 Confidential bHypothyroidism is an adverse event of interest associated with pembrolizumab Abbreviations: AE: Adverse event; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PPE: Palmar–plantar erythrodysesthesia; SAS: Safety analysis set

Avsluttende merknader

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med virkestoff.

En oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 22-03-2022.

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Monica Hallem Akerholdt
saksbehandler

REFERANSER

1. LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler 2021. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende-legemidler.pdf>.
2. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2020.
3. Nye Metoder. Lenvatinib (Kispalyx) / pembrolizumab (Keytruda) - ID2021_079 - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne. 2021. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/lenvatinib-kispalyx-pembrolizumab-keytruda>.
4. European Medicine Agency. Assessment history 2022 .Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
5. Kappelin J, Green AC, Ingvar A, Ahnlide I, Nielsen K. Incidence and trends of basal cell carcinoma in Sweden: A population-based registry study. Br J Dermatol. 2021.
6. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2020 2020 . Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2020/cin-2020.pdf>.
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2019_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) i førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) - vurdering av innsendt dokumentasjon 2020.
8. Preparatomtale - Keytruda. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf.
9. Preparatomtale - Kispalyx. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kispalyx-epar-product-information_no.pdf.
10. Urology EAo. Guidelines Renal Cell Carcinoma 2021. Tilgjengelig fra: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
11. European Medicines Agency. Assessment report - Kispalyx 2021. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kispalyx-h-c-004224-ii-0045-epar-assessment-report_en.pdf.
12. 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.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT



VEDLEGG 1

Beslutningsforum for Nye Metoder

Drammen, 8. mars 2022

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2021_079

MSD takker Legemiddelverket for muligheten til å kommentere på rapporten pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.

Data som støtter den godkjente indikasjonen for kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib er basert på effekt- og sikkerhetsresultater fra KN-581/ E7080-G000-307, også kjent som CLEAR-studien.

Komparator i studien var sunitinib 50 mg en gang daglig i 4 uker, etterfulgt av en 2 ukers hvileperiode.

MSD antar at ca 157 pasienter i dag kan være aktuelle for behandling med kombinasjonen pembrolizumab og lenvatinib.

Dette er en forenklet metodevurdering, og en oppsummering av innsendt dokumentasjon. MSD hadde initiale kommentarer på at rapporten ikke fullstendig dekket den dokumentasjonen som var innsendt, og setter stor pris på at Legemiddelverket har hensyntatt våre kommentarer og implementert overlevelsesdata (OS-data) også fra 36 mnd (cut-off mars 2021). MSD mener dette er viktig for å se trenden i OS-dataene fra 12, 24 og 36 mnd.

Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib er en svært aktiv immunterapibasert førstelinje behandling av avansert nyrecellekarsinom og har en signifikant forlenget overlevelse og progresjonsfri

overlevelse sammenlignet med sunitinib. Kombinasjonen gir behandlende lege et nytt behandlingsalternativ for sine pasienter.

Vi håper på raskest mulig beslutning slik at pasientene med nyrecellekarsinom får tilgang til ytterligere en type behandling.

Med vennlig
hilsen MSD
(Norge) AS



Nina Berg