

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020\_105: Kabozantinib  
(Cabometyx) / Nivolumab (Opdivo) -  
Kreft i nyrer og urinveier -  
Førstelinjebehandling av avansert  
nyrecellekarsinom

Oppsummering av innsendt  
dokumentasjon

25-10-2021

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](http://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](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemidlene Opdivo (nivolumab) og Cabometyx (kabozantinib) gitt i kombinasjon. Legemiddelverket har *oppsummert* (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjonen Opdivo/Cabometyx i henhold til bestilling (ID2020\_105: Kabozantinib (Cabometyx) / Nivolumab (Opdivo) - KREFT I NYRER OG URINVEIER - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom), og godkjente preparatomtaler.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (BMS).

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler kombinasjonen Opdivo/Cabometyx til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Den generelle kliniske effekten av kombinasjonen Opdivo/Cabometyx til førstelinjebehandling av aRCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 290-350 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling av aRCC hvert år i Norge.

### Behandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC) i norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis har standardbehandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nylig bestått av tyrosinkinasehemmerne Sutent (sunitinib) eller Votrient (pazopanib). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje. Votrient er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere).

Immunterapi med kombinasjonsbehandlingen Yervoy (ipilimumab)/Opdivo (nivolumab) er innført til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. Kombinasjonsbehandlingen Keytruda (pembrolizumab)/Inlyta (aksitinib) er også innført til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, men er uavhengig av prognosegruppe. Begge disse kombinasjonsbehandlingene er tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (for gruppen immunterapi). For pasienter med intermediær/høy risiko er det Yervoy/Opdivo som er førstevalg, alternativt Keytruda/Inlyta. For pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil er det Keytruda/Inlyta som er førstevalg.

Legemiddelverket har i forbindelse med tidligere og beslektede metodevurderinger innenfor terapiområdet blitt orientert om at norske klinikere i stor grad forholder seg til europeiske behandlingsretningslinjer (fra European Association of Urology; EAU), i fravær av oppdaterte norske retningslinjer, men forholder seg samtidig til de gjeldende LIS-anbefalingene. I EAU-retningslinjene listes kombinasjonsbehandling med immunterapi som førstevalg (standardbehandling) ved førstelinjebehandling av alle prognosegrupper, mens tyrosinkinasehemmere blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi.

### Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på CheckMate 9ER-studien, en randomisert, åpen, fase III-studie som sammenlikner kombinasjonsbehandlingen Opdivo/Cabometyx med Sutent monoterapi hos voksne

pasienter med klarcellet aRCC, som ikke tidligere har mottatt behandling for aRCC (dvs. førstelinje-behandling).

Det primære effektendepunktet er progresjonsfri overlevelse (PFS). CheckMate 9ER-studien viste at kombinasjonen Opdivo/Cabometyx forlenger PFS sammenliknet med Sutent (16,6 måneder versus 8,3 måneder) (primært analysetidspunkt). Kombinasjonen Opdivo/Cabometyx hadde også høyere ORR sammenliknet med Sutent (55,7 % versus 27,1 %), og det var også en høyere andel pasienter som hadde komplett respons i Opdivo/Cabometyx-gruppen (8,0 %) sammenliknet med Sutent-gruppen (4,6 %) (primært analysetidspunkt).

OS-data var umodne ved primært analysetidspunkt (IA1) (median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene). Ved det foreløpig siste analysetidspunktet (IA2) var OS-data fortsatt umodne for kombinasjonen Opdivo/Cabometyx, mens median OS var 29,5 måneder for Sutent. Sannsynligheten for OS ved 18 måneder ble estimert til 79 % i Opdivo/Cabometyx-gruppen sammenliknet med 69 % i Sutent-gruppen (median OS-oppfølging 23,5 måneder).

#### **Alvorlighet og helsetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av kombinasjonen Opdivo/Cabometyx. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere og beslektede metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen (aRCC), har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12-14 QALYs.

#### **Budsjettkonsekvenser**

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

#### **LIS-anbud**

BMS har levert tilbud på Opdivo (nivolumab) til LIS-anbudet for PD1/PD-L1. Tilsvarende har også Ipsen Pharma levert tilbud på Cabometyx (kabozantinib) til dette anbudet. Ytterligere informasjon vil framkomme i et separat notat fra LIS.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE.....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 NYRECELLEKARSINOM .....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	9
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM.....	9
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med nivolumab/kabozantinib</i> .....	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Plassering av nivolumab/kabozantinib i behandlingstilbudet</i> .....	14
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>16</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	16
2.1.1 <i>Studier som pågår</i> .....	17
2.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon</i> .....	18
<b>3 AVSLUTTENDE MERKNADER .....</b>	<b>29</b>
REFERANSER.....	30

**LOGG**

<b>Bestillings-ID:</b>	<i>ID2020_105: Kabozantinib (Cabometyx) / Nivolumab (Opdivo) - KREFT I NYRER OG URINVEIER - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom</i>	
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom	
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Bristol-Myers Squibb	
<b>Preparat:</b>	I) Opdivo II) Cabometyx	
<b>Virkestoff:</b>	I) nivolumab II) kabozantinib	
<b>Indikasjon:</b>	OPDIVO i kombinasjon med kabozantinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom	
<b>ATC-nr:</b>	I) L01X C17 II) L01X E26	
<b>Prosess</b>		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/ indikasjonsutvidelsen	26-03-2021 (Cabometyx) 13-04-2021 (Opdivo)	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17-11-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-04-2021	
Klinikere kontaktet for første gang	-	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-05-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	25-10-2021	
Saksbehandlingstid:	189 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 189 dager.	
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug	

## ORDLISTE

---

AE	Uønsket medisinsk hendelse (Adverse Event)
APT	Absolutt prognosetap
BMS	Bristol-Myers Squibb
EAU	European Association of Urology
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCC	Nyrecellekarsinom
SAE	Alvorlig uønsket medisinsk hendelse (Serious Adverse Event)

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes legemidlene nivolumab (Opdivo) og kabozantinib (Cabometyx) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet ved bruk av nivolumab/kabozantinib i kombinasjon sammenliknet med sunitinib (Sutent) monoterapi i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020\_105) (1). Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol-Myers Squibb (heretter omtalt som BMS) og godkjente preparat-omtaler (2, 3).

Nivolumab (i kombinasjon med kabozantinib) fikk markedsføringstillatelse (MT) i Norge og EU 13.04.2021 til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (indikasjonsutvidelse), mens tilsvarende MT-dato for kabozantinib (i kombinasjon med nivolumab) var 26.03.2021 for den samme indikasjonsutvidelsen.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av kombinasjonen nivolumab/kabozantinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med aRCC vil framkomme i et separat notat fra LIS.

## 1.2 NYRECELLEKARSINOM

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet (ccRCC), papillære (pRCC) og kromofobe (chRCC), hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 80 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Svulstens malignitetsgrad og utbredelse er de viktigste prognostiske faktorene. Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standardbehandlingen ved ikke-avansert sykdom. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene har allerede utviklet seg til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjern-metastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser (4, 5).

Pasienter med metastaserende nyrekreft har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5 års relativ overlevelse er på rundt 20 %, ifølge data fra Kreftregisteret for perioden 2015-2019 (6). Kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med en tidligere og beslektet metodevurdering (7), mente at erfaring med nyre behandlingalternativer indikerer at 5 års overlevelse for pasienter med avansert eller metastatisk RCC kan ligge på om lag 40 %. Legemiddelverket har ikke konferert med kliniske eksperter på nytt i forbindelse med denne metodevurderingen.

Ifølge data fra Kreftregisteret, ble totalt 911 pasienter diagnostisert med nyrekreft i Norge i 2019, hvorav om lag 2/3 av pasientene var menn og median alder ved diagnose var ca. 67 år (6). Dette indikerer at i overkant av 800 personer vil få diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste to 10-årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av



moderne bildeundersøkelser (ultral lyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg de senere årene (4, 5).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom som ikke tidligere har mottatt behandling for sykdommen (dvs. førstelinjebehandling). Det estimeres av BMS at dette utgjør om lag 280 pasienter årlig (alle prognosegrupper). Et liknende estimat har også blitt benyttet i forbindelse med tidligere og beslektede metodevurderinger (7-9), og ble den gang også støttet av norske klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med. Klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med en av disse tidligere metodevurderingene (7), mente imidlertid at dette estimatet kunne være noe høyere og ligge i intervallet 290-350 pasienter. Legemiddelverket har ikke konferert med kliniske eksperter på nytt 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. Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av kombinasjonen nivolumab/kabozantinib, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere og beslektede metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen (aRCC), har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12-14 QALYs (7-9).

## 1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

### 1.4.1 Kombinasjonsbehandling med nivolumab/kabozantinib

- *Indikasjon*

#### Nivolumab:

Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Dette er indikasjonen som er relevant for denne metodevurderingen.

Nivolumab har i tillegg følgende indikasjoner ved RCC, men disse er ikke relevante for denne metodevurderingen:

- som monoterapi til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne
- i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

Nivolumab er foruten ovennevnte også indisert ved en rekke andre sykdommer/tilstander som ikke er relevante for denne metodevurderingen: melanom, adjuvant behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft [NSCLC], malignt pleuralt mesoteliom [MPM], klassisk Hodgkins lymfom [klassisk HL], plateepitelkreft i hode og hals [SCCHN], urotelialt karsinom, «mismatch repair deficient» (dMMR) eller «microsatellite instability-high» (MSI-H) kolorektal kreft [CRC], plateepitelkarsinom i øsofagus [ESCC] og som adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen [OC eller GEJC]).

#### Kabozantinib:

I tillegg til at kabozantinib i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av avansert RCC hos voksne (relevant for denne metodevurderingen), er kabozantinib også indisert som monoterapi ved avansert RCC:

- som førstelinjebehandling av voksne pasienter med intermediaær eller dårlig prognose
- hos voksne etter tidligere vaskulær endotelvektfaktor (VEGF)-rettet behandling.

Kabozantinib er foruten ovennevnte også indisert ved hepatocellulært karsinom (HCC).

De tre sistnevnte indikasjonene er ikke relevante for denne metodevurderingen.

- *Virkningsmekanisme*

#### Nivolumab:

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-cellerespons, inkludert anti-tumorrespons, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander. Dette kan resultere i redusert tumorvekst.

#### Kabozantinib

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk beinremodellering, legemiddelresistens og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som en hemmer av reseptorene MET (hepatocyt vektstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vektstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert GAS6-reseptoren (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stamcellefaktorreseptoren (KIT), TRKB, FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3) og TIE-2.

- *Dosering*

Anbefalt dose er nivolumab administrert intravenøst som enten 240 mg annenhver uke **eller** 480 mg hver 4. uke, i kombinasjon med 40 mg kabozantinib administrert oralt én gang daglig.

Når nivolumab gis i kombinasjon med kabozantinib, skal nivolumab fortsettes til sykdoms-  
progresjon, uakseptabel toksisitet eller opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.  
Kabozantinib skal fortsettes til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (har ingen spesifikk  
tidsbegrensning).

Doseeskalering eller -reduksjon anbefales ikke for nivolumab som monoterapi eller i kombinasjon  
med andre legemidler. Basert på individuell sikkerhet og toleranse kan utsettelse av dosering eller  
seponering være nødvendig.

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dose-  
reduksjon av kabozantinib-behandlingen. Dersom dette blir nødvendig når kabozantinib  
administreres i kombinasjon med nivolumab, anbefales det å redusere dosen (fra 40 mg) til 20 mg  
kabozantinib én gang daglig, og deretter til 20 mg annenhver dag.

- *Bivirkninger*

*Nivolumab som monoterapi:*

I det kombinerte datasettet for nivolumab som monoterapi på tvers av tumortyper (n = 3 771),  
med oppfølging fra minimum 2,3 til 28 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene  
(forekomst  $\geq 10\%$ ) fatigue (46 %), muskel- og skjelettsmerter (31 %), diaré (26 %), kvalme (24 %),  
hoste (24 %), utslett (24 %), dyspné (18 %), kløe (18 %), redusert appetitt (18 %), forstoppelse (17  
%), abdominalsmerter (16 %), øvre luftveisinfeksjon (16 %), artralgi (15 %), feber (14 %), oppkast  
(14 %), hodepine (13 %) og ødem (11 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate  
(grad 1 eller 2). Med minimum 63 måneders oppfølging i NSCLC, ble ingen nye sikkerhetssignaler  
identifisert.

*Kabozantinib som monoterapi:*

De vanligste alvorlige bivirkningene i RCC-populasjonen (forekomst  $\geq 1\%$ ) er abdominalsmerter,  
diaré, kvalme, hypertensjon, embolisme, hyponatremi, lungeemboli, oppkast, dehydrering,  
fatigue, asteni, nedsatt appetitt, dyp venetrombose, svimmelhet, hypomagnesemi og palmar-  
plantar erytrodysestesisyndrom (PPES).

De hyppigste bivirkningene av enhver grad (forekom hos minst 25 % av pasientene) i RCC-  
populasjonen inkluderer diaré, fatigue, kvalme, nedsatt appetitt, PPES, hypertensjon, vekt-  
nedgang, oppkast, dysgeusi, obstipasjon og økt ASAT. Hypertensjon ble sett oftere i den  
behandlingsnaive RCC-populasjonen (67 %) sammenlignet med RCC-pasienter etter tidligere  
VEGF-rettet behandling (37 %).

*Nivolumab i kombinasjon med kabozantinib:*

I datasettet for nivolumab 240 mg annenhver uke i kombinasjon med kabozantinib 40 mg én gang daglig ved RCC (n = 320), med en minimum oppfølgingstid på 16 måneder, var de hyppigste bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) diaré (64,7 %), fatigue (51,3 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES) (40,0 %), stomatitt (38,8 %), muskel- og skjelettsmerter (37,5 %), hypertensjon (37,2 %), utslett (36,3 %), hypothyreoidisme (35,6 %), nedsatt appetitt (30,3 %), kvalme (28,8 %), abdominal smerter (25,0 %), dysgeusi (23,8 %), øvre luftveisinfeksjon (20,6 %), hoste (20,6 %), kløe (20,6 %), artralgi (19,4 %), oppkast (18,4 %), dysfoni (17,8 %), hodepine (16,3 %), dyspepsi (15,9 %), svimmelhet (14,1 %), forstoppelse (14,1 %), pyreksi (14,1 %), ødem (13,4 %), muskelspasmer (12,2 %), dyspné (11,6 %), proteinuri (10,9 %) og hypertyreoidisme (10,0 %). De fleste bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

For utfyllende informasjon om nivolumab og kabozantinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Opdivo (2) og Cabometyx (3).

**1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)», utgitt av Helsedirektoratet (4). Siste oppdatering er publisert i september 2015 og de nasjonale retningslinjene oppgis å være under revidering.

Mens stadium og histologisk malignitetsgrad definerer prognosen for ikke-metastatisk klarcellet nyrecellekreft, er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse for metastatisk sykdom. De to mest brukte systemene for klassifisering er fra «The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium» (IMDC) og «Memorial Sloan Kettering Cancer Center» (MSKCC). IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling, og denne klassifiseringen ble også brukt i studiene med kabozantinib (10, 11), ipilimumab/nivolumab (12), avelumab/aksitinib (13) og pembrolizumab/aksitinib (14). IMDC-systemet fordeler pasientene i tre prognosegrupper: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermedier prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (høy risiko) ( $\geq 3$  risikofaktorer). Pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Pasientene som er i prognosegruppen «god prognose» har en median forventet levetid på 3–4 år. Pasienter i prognosegruppen «dårlig prognose/høy risiko» har median overlevelse på mindre enn ett år. Betydningen av IMDC-risikogruppering er validert for klarcellet RCC (15).

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved aRCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- $\alpha$ ) og temsirolimus. I tillegg har også følgende kombinasjonsbehandlinger med immunterapi indikasjon til bruk i førstelinje: ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/aksitinib, avelumab/aksitinib samt nivolumab/kabozantinib. I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til relativt nylig bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Av disse er pazopanib anbefalt som førstevalg i dagens LIS-anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere) (16). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje (17, 18). Immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab ble i januar 2020 besluttet innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av tidligere

ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (19). Tilsvarende ble også kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/aksitinib i august 2020 besluttet innført i Norge, til førstelinjehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, uavhengig av prognosegruppe (20).

Begge disse kombinasjonsbehandlingene er tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (16). For pasienter med intermediær/høy risiko er det ipilimumab/nivolumab som er førstevalg, mens for pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil er det pembrolizumab/aksitinib som er førstevalg. Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (21). Også kombinasjonen avelumab/aksitinib ble besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (22).

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom, senest oppdatert i 2021 (5). I disse retningslinjene differensieres anbefalingene avhengig av pasientens prognosestatus, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier). Norske klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med tidligere og beslektede metodevurderinger innenfor terapiområdet, refererte til de europeiske retningslinjene, i fravær av oppdaterte norske retningslinjer, men forholder seg samtidig til de gjeldende LIS-anbefalingene.

Figur 1 viser oppdaterte anbefalinger fra EAU, som omhandler førstelinjehandling av metastatisk nyrecellekarsinom med klarcellet histologi (5). I EAU-retningslinjene listes immunterapi (kombinasjonsbehandling) som førstevalg (standardbehandling) ved førstelinjehandling av alle prognosegrupper. Tyrosinkinasehemmerne sunitinib og pazopanib blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi. Disse anbefalingene er basert på effektdokumentasjon fra kliniske studier. I norsk klinisk praksis gjøres medikamentvalg etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologi-kompetanse.

	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]

*IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*  
*\*pazopanib for intermediate-risk disease only.*  
*[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.*  
*[2a] = based on a well-designed study without randomisation, or a subgroup analysis of a randomised controlled trial.*

Figur 1: Anbefalinger fra European Association of Urology (EAU) 2021 (5)

### 1.4.3 Plassering av nivolumab/kabozantinib i behandlingstilbudet

Immunterapi med kombinasjonsbehandlingene ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/aksitinib samt nivolumab/kabozantinib har alle godkjent indikasjon til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Kombinasjonsbehandlingene nivolumab/kabozantinib, som denne metodevurderingen omhandler, er allerede tatt inn i de sist oppdaterte EAU-retningslinjene (5), som vist i Figur 1 over. Ifølge disse EAU-retningslinjene er pembrolizumab/aksitinib og nivolumab/kabozantinib (i tillegg til pembrolizumab/lenvatinib) foretrukne behandlingstilbud for pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil. For pasienter med intermediær/høy risiko er også kombinasjonen ipilimumab/nivolumab aktuell (dette er i samsvar med godkjent indikasjon for ipilimumab/nivolumab). Det vil si at i dagens situasjon hvor kombinasjonen nivolumab/kabozantinib ikke er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, er det pembrolizumab/aksitinib som blir tilbudt pasienter med god prognose/gunstig risikoprofil, mens pasienter med intermediær/høy risiko blir tilbudt ipilimumab/nivolumab som førstevalg, alternativt pembrolizumab/aksitinib (16).

Endringer i klinisk praksis har skjedd raskt etter innføring av kombinasjonsbehandlingene ipilimumab/nivolumab, og senere også pembrolizumab/aksitinib. På det tidspunktet BMS gjennomførte den pivotale kliniske studien (CheckMate 9ER), var sunitinib (ev. pazopanib) fortsatt ansett som relevant komparator. I de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for de tidligere og beslektede metodevurderingene innenfor terapiområdet (ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/aksitinib og avelumab/aksitinib), ble sunitinib benyttet som komparator.

I forbindelse med den tidligere og beslektede metodevurderingen av kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib (7), ble avelumab/aksitinib også sammenliknet med annen immunterapibehandling ved hjelp av indirekte sammenlikninger av kliniske studier i en nettverksmetaanalyse (NMA). Kort oppsummert viste resultatene fra analysene at man ikke kan konkludere med signifikant forskjell i totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) mellom avelumab/aksitinib, ipilimumab/nivolumab og pembrolizumab/aksitinib, for prognosegruppen intermediær og høyrisiko aRCC. OS går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib sammenliknet med kombinasjonen avelumab/aksitinib. For PFS viste resultatene mer sammenliknbarhet. Det er ulikheter i baseline pasientkarakteristika som gir usikkerhet i resultatene. Vide spredningsmål rundt punkttestimatene bidrar til usikkerheten. Det ble den gang konkludert med at innspill fra kliniske eksperter ville være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene, som går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Det bemerkes at det også i metodevurderingen av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/aksitinib ble besluttet at i stedet for å vurdere den indirekte sammenlikningen, skulle det overlates til LIS' ekspertgruppe i onkologi å vurdere faglig likeverdighet mellom relevante behandlingsalternativ for relevante undergrupper av aRCC (9).

## 2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Studien som danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne forenklede metodevurderingen er fase III-studien CheckMate 9ER, som er samme studie som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for indikasjonsutvidelsen til nivolumab (Opdivo) og kabozantinib (Cabometyx) (avansert nyrecellekarsinom; aRCC). EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen nivolumab/kabozantinib gir en nytte som overstiger risikoen ved den godkjente indikasjonen «*førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom*» (23).

CheckMate 9ER-studien oppsummeres i Tabell 1 og i kapittel 2.1.2 under.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studie ble identifisert, og er relevant for metodevurderingen: CheckMate 9ER.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier (24)

Studie	CheckMate 9ER (CA209-9ER); <a href="#">NCT03141177</a> *; EudraCTnr. 2017-000759-20
Design	Internasjonal, multisenter, randomisert (1:1), åpen, fase III
Populasjon	Pasienter (n=651) med tidligere ubehandlet avansert eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom (RCC). Alle prognostiske risikogrupper i henhold til IMDC-klassifiseringen (god, intermedier, dårlig/høy risiko). Uavhengig av PD-L1-uttrykk hos pasienten Alder ≥18 år
Intervensjon	Nivolumab 240 mg intravenøst hver 2. uke + Kabozantinib 40 mg peroralt én gang daglig (n=323)
Komparator	Sunitinib 50 mg peroralt én gang daglig i 4 uker, deretter 2 ukers opphold (6 ukers syklus; 4 uker på/2 uker av) (n=328)
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS)
Sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS) Objektiv responsrate (ORR), inkl. tid til og varighet av respons Bivirkninger (AE/SAE)

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ; AE: Uønsket medisinsk hendelse; SAE: Alvorlig uønsket medisinsk hendelse



### 2.1.1 Studier som pågår

Den aktuelle CheckMate 9ER-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata (effekt og sikkerhet), men er lukket for nye deltakere. Estimert tidspunkt for studieavslutning er angitt til mai 2024 (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

Følgende studier framheves av BMS som de mest relevante pågående studiene:

- Protokollkode CA209-669 ([NCT03117309](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03117309)): en åpen, ikke-randomisert fase II-studie som evaluerer behandling med nivolumab (ulike dosenivåer) hos behandlingsnaive pasienter ( $\geq 18$  år) med avansert RCC. Dosenivåene som benyttes (del A) er nivolumab 240 mg intravenøst hver 2. uke x6 doser, deretter nivolumab 360 mg intravenøst hver 3. uke x4 doser, etterfulgt av nivolumab 480 mg intravenøst hver 4. uke (sistnevnte dosenivå iflg. opplysninger fra BMS).  
I studien inngår også en behandlingsarm med kombinasjonsbehandlingen nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) hver 3. uke x4 doser, etterfulgt av nivolumab 360 mg intravenøst hver 3. uke (del B), hvor pasienter som tidligere har blitt behandlet med nivolumab monoterapi (del A i studien) kan inkluderes.  
Primært endepunkt er progresjonsfri overlevelse (PFS) etter ett års behandling med nivolumab hos behandlingsnaive pasienter med klarcellet aRCC.
- I tillegg oppgis en annen fase II-studie (CABOSUN; [NCT01835158](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01835158)), der kabozantinib sammenliknes med sunitinib hos behandlingsnaive pasienter ( $\geq 18$  år) med lokalavansert eller metastatisk (klarcellet) RCC med intermedieær eller høy risiko.  
Denne studien er imidlertid avsluttet og publiserte resultater foreligger (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).
- Det oppgis også en fase III-studie (METEOR; [NCT01865747](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01865747)), der kabozantinib sammenliknes med everolimus hos pasienter ( $\geq 18$  år) med metastatisk (klarcellet) RCC, tidligere behandlet med minst én VEGFR-rettet behandling (aksitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib eller tivozanib). Også denne studien er avsluttet og publiserte resultater foreligger (ifølge nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)).

Den pågående studien anses ikke å ha betydning for denne oppsummeringen, og vil ikke endre den aktuelle pasientpopulasjonen for behandling med nivolumab og kabozantinib i kombinasjon.

Et søk på nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) viser at det for tiden pågår flere studier med legemidlene nivolumab og kabozantinib i kombinasjon, i regi av ulike aktører/sponsorer. For ytterligere opplysninger om den pågående studien, og for en oversikt over øvrige pågående studier, henvises det til nettstedet [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

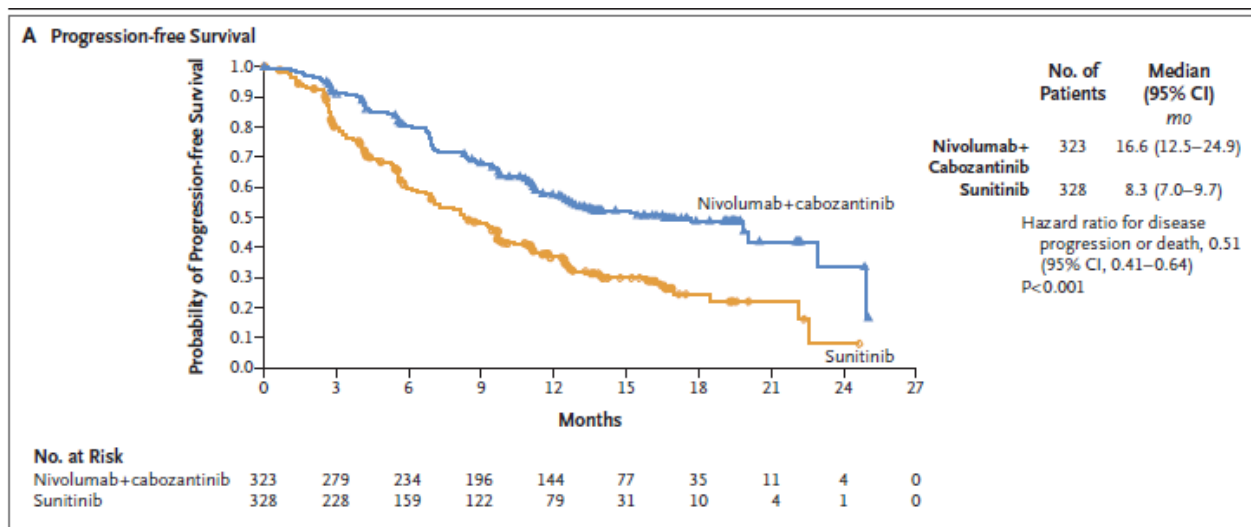
## 2.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon

### 2.1.2.1 *Klinisk effekt*

CheckMate 9ER-studien er en randomisert, åpen, fase III-studie der kombinasjonsbehandlingen nivolumab og kabozantinib blir sammenliknet med sunitinib monoterapi hos voksne pasienter med klarcellet avansert nyrecellekarsinom (aRCC), som ikke tidligere har mottatt behandling for aRCC (dvs. førstelinjebehandling). Behandlingen i studien blir gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, men med maksimum 2-års behandlingstid for nivolumab. Dosereduksjon underveis i studien er ikke tillatt for nivolumab, men tillatt for kabozantinib og sunitinib (i henhold til protokoll). Opphold i dosering pga. bivirkninger er tillatt for alle studielegemidlene (24).

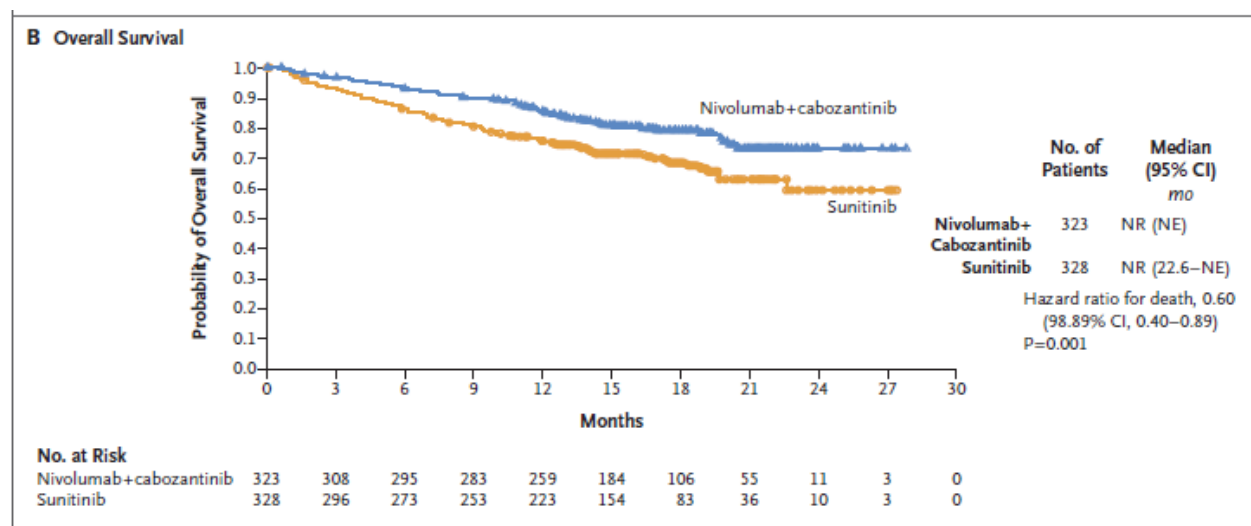
Det primære effektendepunktet er progresjonsfri overlevelse (PFS) i alle randomiserte pasienter (intent-to-treat [ITT]-populasjonen). Sekundære endepunkter er totaloverlevelse (OS) og objektiv responsrate (ORR) (begge i ITT-populasjonen), samt sikkerhet (bivirkninger) (oppstått både under behandling og inntil 30 dager etter avsluttet behandling). Både PFS og ORR ble vurdert av en sentralisert, uavhengig undersøkelseskomite, blindet i forhold til behandlingsgruppe («*blinded independent central review*»; BICR) og ved bruk av «Response Evaluation Criteria in Solid Tumors» (RECIST) versjon 1.1. Helserelevanter livskvalitet ble også undersøkt i studien, men som et eksplorativt endepunkt (24).

Den primære analysen var basert på data tilgjengelig ved datakutt 30.03.2020 (24). Dette tidspunktet er den siste og endelige analysen for PFS og ORR, mens det er første pre-spesifiserte interimanalyse (IA1) for OS. Totalt ble 651 pasienter randomisert til behandling med enten nivolumab/kabozantinib (n=323) eller sunitinib (n=328). Blant disse pasientene hadde 22,4 % god risikoprofil i henhold til IMDC-kriteriene, 57,8 % hadde intermediær risiko og 19,8 % hadde dårlig/høy risikoprofil. Ved analysetidspunktet var median oppfølgingstid i studien 18,1 måneder (intervall: 10,6-30,6 måneder). Studien møtte sitt primære endepunkt (PFS) og viste statistisk signifikant lengre median PFS for kombinasjonen nivolumab/kabozantinib (16,6 måneder; 95 % KI: 12,5-24,9) sammenliknet med sunitinib (8,3 måneder; 95 % KI: 7,0-9,7) (hazard ratio: 0,51; 95 % KI: 0,41-0,64;  $p < 0,001$ ). Resultatene for PFS illustreres i Figur 2. Sannsynligheten for PFS ved 12 måneder ble estimert til 57,6 % (95 % KI: 51,7-63,1) i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 36,9 % (95 % KI: 31,1-42,8) i sunitinib-gruppen.



Figur 2: Kaplan-Meier analyse for progresjonsfri overlevelse (PFS) (datakutt 30.03.2020) (ITT-populasjonen) (24)

OS-data var umodne ved analysetidspunktet (IA1) (median OS ble ikke nådd for noen av behandlingsgruppene). Sannsynligheten for OS ved 12 måneder ble estimert til 85,7 % (95 % KI: 81,3-89,1) i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 75,6 % (95 % KI: 70,5-80,0) i sunitinib-gruppen (hazard ratio: 0,60; 98,89 % KI: 0,40-0,89; p=0,001). Resultatene for OS illustreres i Figur 3.



Figur 3: Kaplan-Meier analyse for totaloverlevelse (OS) (datakutt 30.03.2020) (ITT-populasjonen) (24)

Kombinasjonen nivolumab/kabozantinib hadde også høyere ORR sammenliknet med sunitinib, henholdsvis 55,7 % versus 27,1 % ( $p < 0,001$ ), og det var også en høyere andel pasienter som hadde komplett respons i nivolumab/kabozantinib-gruppen (8,0 %) sammenliknet med sunitinib-gruppen (4,6 %). Sannsynligheten for en vedvarende respons ved 12 måneder ble estimert til 71,1 % i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 40,9 % i sunitinib-gruppen. Ytterligere detaljer framgår av Tabell 2.

Tabell 2: Objektiv responsrate (ORR) (datakutt 30.03.2020) (ITT-populasjonen) (24)

Variable	Nivolumab plus Cabozantinib (N=323)	Sunitinib (N=328)
Confirmed objective response — % (95% CI)†	55.7 (50.1–61.2)	27.1 (22.4–32.3)
Confirmed best overall response — no. (%)		
Complete response	26 (8.0)	15 (4.6)
Partial response	154 (47.7)	74 (22.6)
Stable disease	104 (32.2)	138 (42.1)
Progressive disease	18 (5.6)	45 (13.7)
Unable to determine or not reported	21 (6.5)	56 (17.1)
Median time to response (interquartile range) — mo‡§	2.8 (2.8–4.2)	4.2 (2.8–6.9)
Median duration of response (95% CI) — mo‡¶	20.2 (17.3–NE)	11.5 (8.3–18.4)

\* Response was assessed according to RECIST, version 1.1, by blinded independent central review of radiologic imaging. Percentages may not total 100 because of rounding. NE denotes could not be estimated.

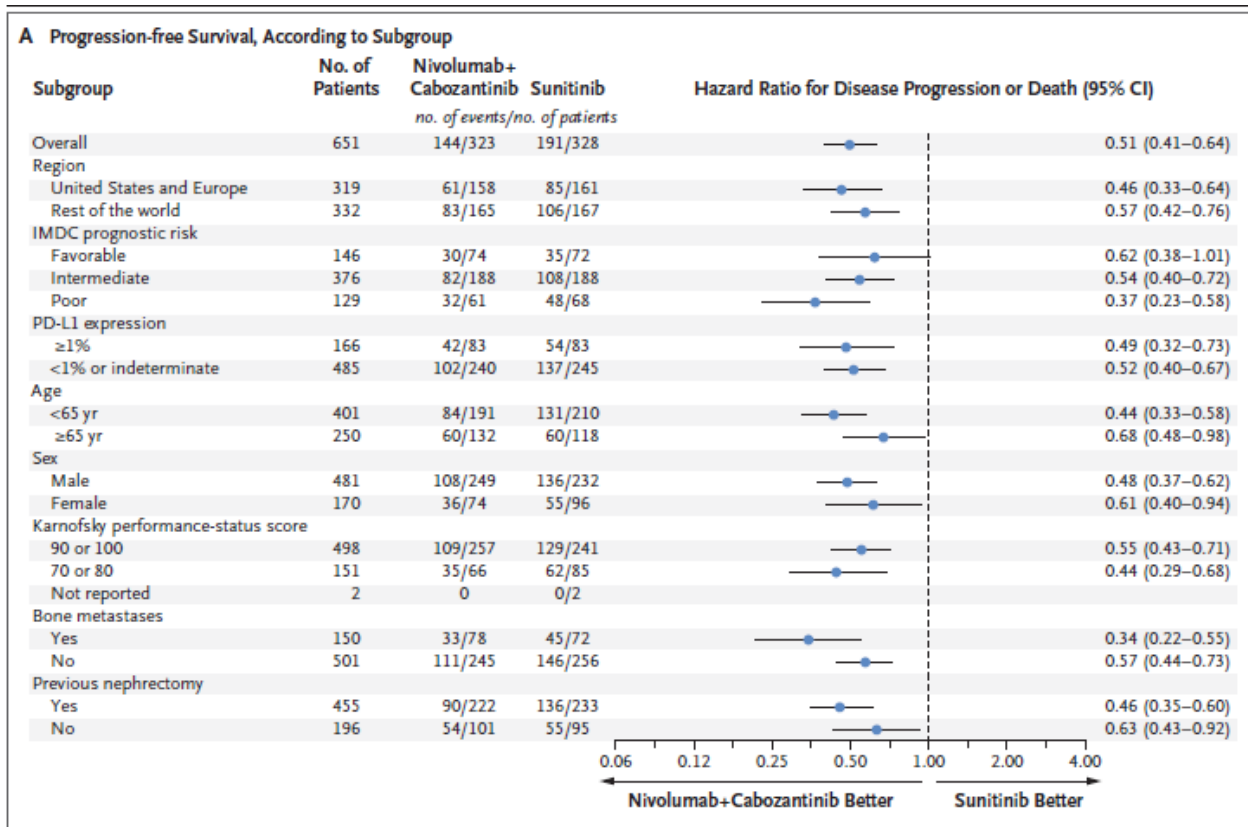
† The estimated difference in objective response between the nivolumab-plus-cabozantinib group and the sunitinib group was 28.6 percentage points (95% CI, 21.7 to 35.6), and the P value was less than 0.001.

‡ The median time to response and median duration of response were calculated only for patients who had a complete or partial response (180 patients in the nivolumab-plus-cabozantinib group and 89 patients in the sunitinib group).

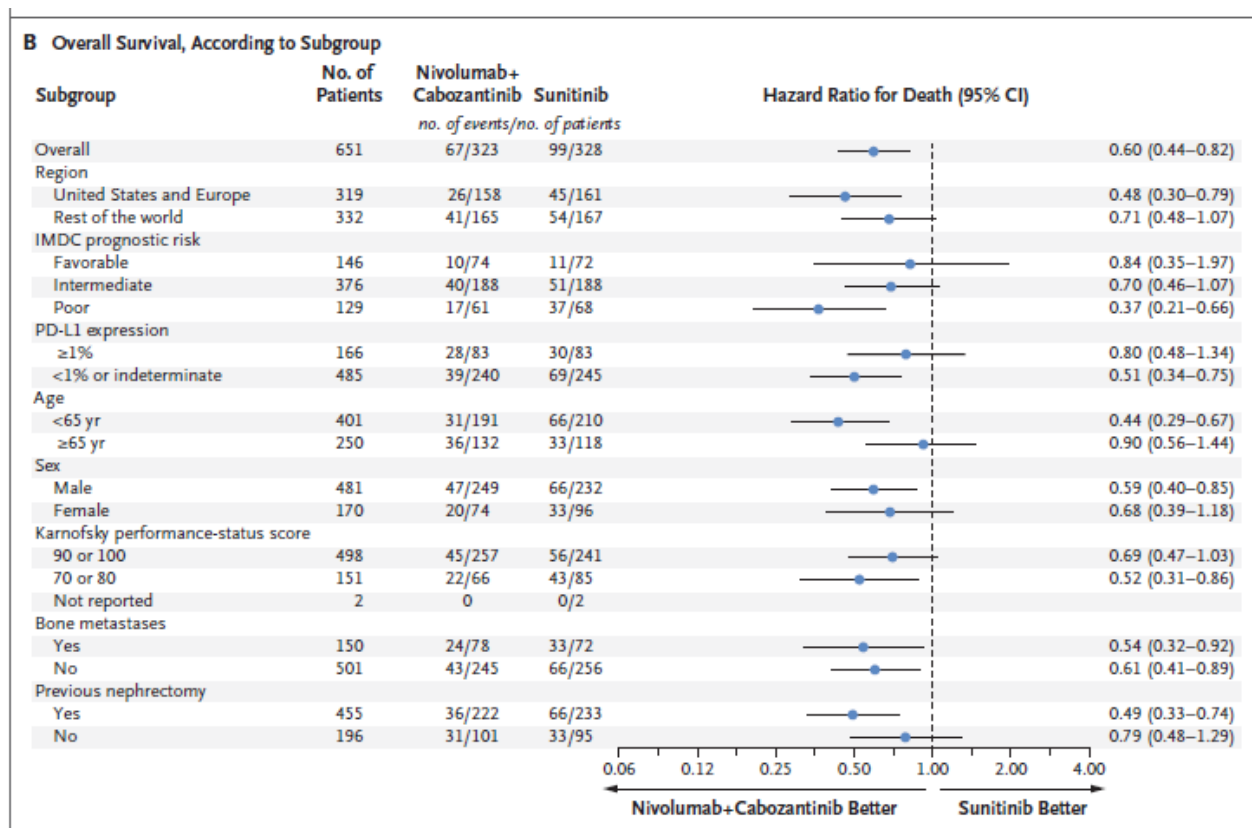
§ The median time to response was 2.8 months (range, 1.0 to 19.4) with nivolumab plus cabozantinib and 4.2 months (range, 1.7 to 12.3) with sunitinib.

¶ The median duration of response was 20.2 months (range, 1.4+ to 22.2+) with nivolumab plus cabozantinib and 11.5 months (range, 1.3+ to 18.4) with sunitinib. The plus sign indicates a censored value.

Behandlingseffekten av kombinasjonen nivolumab/kabozantinib versus sunitinib var gjennomgående konsistent på tvers av ulike pasient-subgrupper, som vist i Figur 4 og Figur 5, for henholdsvis PFS og OS.

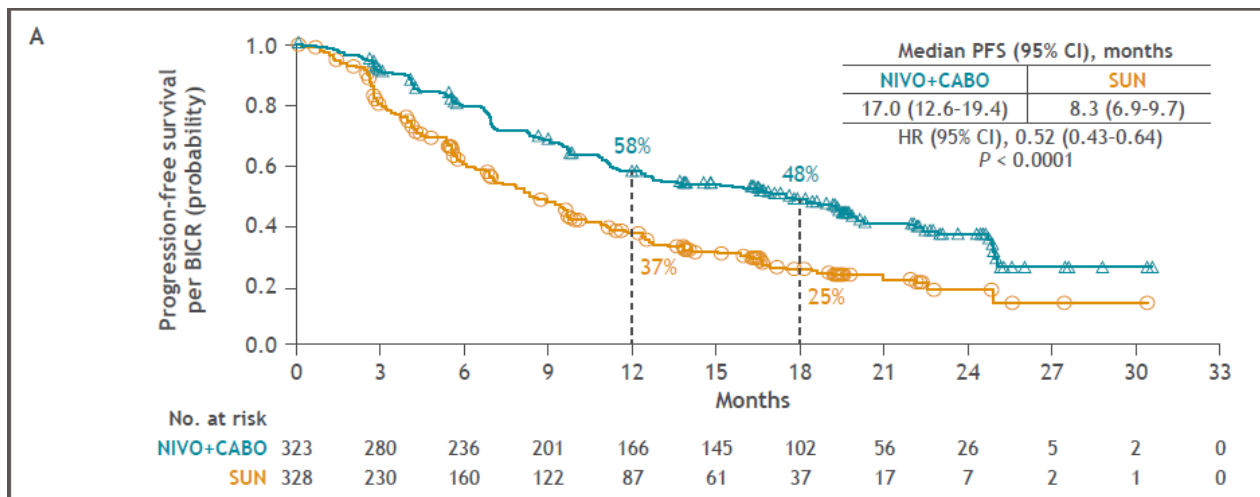


Figur 4: Subgruppeanalyser for progresjonsfri overlevelse (PFS) (datakutt 30.03.2020) (24)



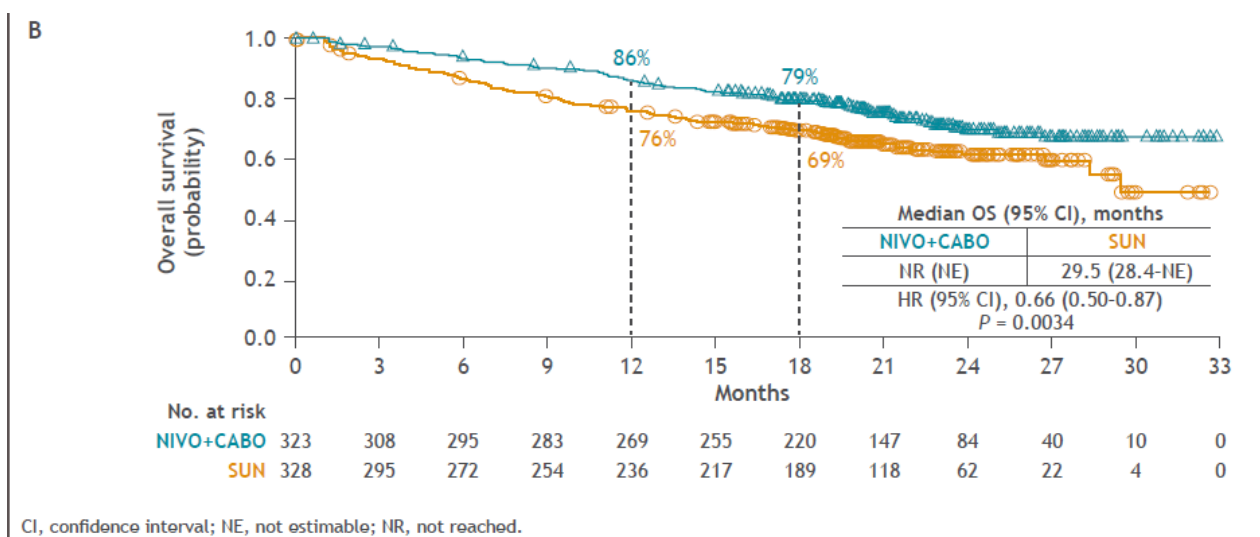
Figur 5: Subgruppeanalyser for totaloverlevelse (OS) (datakutt 30.03.2020) (24)

BMS har også sendt inn oppdaterte data fra CheckMate 9ER-studien, men disse presenteres i form av en posterpresentasjon fra et symposium holdt i regi av American Society of Clinical Oncology (ASCO) tidligere i år (25). De oppdaterte analysene er basert på data tilgjengelig ved datakutt 10.09.2020 (IA2). Ved dette foreløpig siste analysetidspunktet var median oppfølgingstid av pasientene i studien 23,5 måneder (intervall: 16,0-36,0 måneder). Median PFS for kombinasjonen nivolumab/kabozantinib var fortsatt statistisk signifikant lengre (17,0 måneder; 95 % KI: 12,6-19,4) sammenliknet med sunitinib (8,3 måneder; 95 % KI: 6,9-9,7) (hazard ratio: 0,52; 95 % KI: 0,43-0,64;  $p < 0,0001$ ), og bekrefter resultatene fra det primære analysetidspunktet (datakutt 30.03.2020). Sannsynligheten for PFS ved 18 måneder ble estimert til 48 % i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 25 % i sunitinib-gruppen. Resultatene for PFS illustreres i Figur 6.



Figur 6: : Kaplan-Meier analyse for progresjonsfri overlevelse (PFS) (datakutt 10.09.2020) (ITT-populasjonen) (25)

OS-data var fortsatt umodne for kombinasjonen nivolumab/kabozantinib (median OS ble ikke nådd), mens median OS var 29,5 måneder for sunitinib ved analysetidspunktet for IA2. Sannsynligheten for OS ved 18 måneder ble estimert til 79 % i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 69 % i sunitinib-gruppen (hazard ratio: 0,66; 95 % KI: 0,50-0,87; p=0,0034). Resultatene for OS illustreres i Figur 7.



CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached.

Figur 7: Kaplan-Meier analyse for totaloverlevelse (OS) (datakutt 10.09.2020) (ITT-populasjonen) (25)

Kombinasjonen nivolumab/kabozantinib hadde også høyere ORR sammenliknet med sunitinib ved analysetidspunktet for IA2, henholdsvis 54,8 % versus 28,4 %, og det var også en høyere andel pasienter som hadde komplett respons i nivolumab/kabozantinib-gruppen (9,3 %) sammenliknet med sunitinib-gruppen (4,3 %). Sannsynligheten for en vedvarende respons ved 18 måneder ble estimert til 56 % i nivolumab/kabozantinib-gruppen sammenliknet med 43 % i sunitinib-gruppen. Ytterligere detaljer framgår av Tabell 3.

Tabell 3: Objektiv responsrate (ORR) (datakutt 10.09.2020) (ITT-populasjonen) (25)

Outcome	NIVO+CABO (n = 323)	SUN (n = 328)
ORR (95% CI), %	54.8 (49.2-60.3)	28.4 (23.5-33.6)
Odds ratio estimate (95% CI)	3.2 (2.3-4.4)	
Best overall response, n (%)		
Complete response	30 (9.3)	14 (4.3)
Partial response	147 (45.5)	79 (24.1)
Stable disease	108 (33.4)	136 (41.5)
Progressive disease	20 (6.2)	45 (13.7)
UTD	18 (5.6)	53 (16.2)
Not reported	0	1 (0.3)
Median TTR (range), months	2.8 (1.0-11.0)	4.2 (1.7-20.2)
Median DOR (95% CI), months	21.7 (17.3-NE)	12.7 (9.6-20.7)
Probability of ongoing response at 18 months (95% CI), %	56 (46-64)	43 (30-55)

UTD, unable to determine.

### 2.1.2.2 *Bivirkninger*

Uønskede medisinske hendelser (AE) (uansett årsak) forekom hos en stor andel av pasientene i CheckMate 9ER-studien (datakutt 30.03.2020) (24); 99,7 % av pasientene som mottok kombinasjonen nivolumab/kabozantinib og 99,1 % av pasientene som mottok sunitinib. AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere (uansett årsak) forekom hos 75,3 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen og hos 70,6 % av pasientene i sunitinib-gruppen, mens behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere forekom hos 60,6 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen og hos 50,9 % av pasientene i sunitinib-gruppen.

Avslutning av behandling som følge av AE (uansett årsak) forekom hos totalt 19,7 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen; 6,6 % seponerte kun nivolumab, 7,5 % seponerte kun kabozantinib og 5,6 % seponerte både nivolumab og kabozantinib. Tilsvarende var det 16,9 % av pasientene i sunitinib-gruppen som avsluttet behandlingen som følge av AE (uansett årsak). Median behandlingsvarighet i nivolumab/kabozantinib-gruppen var 14,3 måneder (intervall 0,2-27,3) versus 9,2 måneder (intervall 0,8-27,6) i sunitinib-gruppen.

Det var ett dødsfall som ble vurdert av ansvarlig utprøver som relatert til behandling med kombinasjonen nivolumab/kabozantinib (perforasjon av tynntarm) og to dødsfall som ble vurdert av ansvarlig utprøver som relatert til behandling med sunitinib (pneumoni og respirasjonsproblemer; en pasient hver).



Blant pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen var det totalt 19,1 % av pasientene som fikk behandling med glukokortikoider for å håndtere immunmedierte AE; 10,3 % fikk slik behandling sammenhengende i minst 14 dager og 3,8 % fikk slik behandling sammenhengende i minst 30 dager. De fleste immunmedierte AE var av lav alvorlighetsgrad.

Tabell 4 viser en oversikt over AE som forekom hos  $\geq 10$  % av pasientene (uavhengig av alvorlighetsgrad) i hver av behandlingsarmene i studien (oppstått både under behandling og inntil 30 dager etter avsluttet behandling) (datakutt 30.03.2020).

Tabell 4: Oversikt over de mest vanlig forekommende uønskede medisinske hendelsene (AE) i CheckMate 9ER-studien (datakutt 30.03.2020) (24)

Event	Nivolumab plus Cabozantinib (N = 320)		Sunitinib (N = 320)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any event	319 (99.7)	241 (75.3)	317 (99.1)	226 (70.6)
Diarrhea	204 (63.8)	22 (6.9)	151 (47.2)	14 (4.4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia	128 (40.0)	24 (7.5)	130 (40.6)	24 (7.5)
Hypertension	111 (34.7)	40 (12.5)	119 (37.2)	42 (13.1)
Hypothyroidism	109 (34.1)	1 (0.3)	94 (29.4)	1 (0.3)
Fatigue	103 (32.2)	11 (3.4)	111 (34.7)	15 (4.7)
Increased ALT level	90 (28.1)	17 (5.3)	27 (8.4)	7 (2.2)
Decreased appetite	90 (28.1)	6 (1.9)	65 (20.3)	4 (1.2)
Nausea	85 (26.6)	2 (0.6)	98 (30.6)	1 (0.3)
Increased AST level	81 (25.3)	11 (3.4)	35 (10.9)	4 (1.2)
Dysgeusia	76 (23.8)	0	69 (21.6)	0
Asthenia	71 (22.2)	14 (4.4)	59 (18.4)	10 (3.1)
Rash	69 (21.6)	6 (1.9)	26 (8.1)	0
Mucosal inflammation	66 (20.6)	3 (0.9)	81 (25.3)	8 (2.5)
Pruritus	60 (18.8)	1 (0.3)	14 (4.4)	0
Arthralgia	59 (18.4)	1 (0.3)	29 (9.1)	1 (0.3)
Back pain	58 (18.1)	5 (1.6)	40 (12.5)	6 (1.9)
Vomiting	55 (17.2)	6 (1.9)	66 (20.6)	1 (0.3)
Cough	55 (17.2)	0	51 (15.9)	0
Dysphonia	55 (17.2)	1 (0.3)	11 (3.4)	0
Stomatitis	54 (16.9)	8 (2.5)	79 (24.7)	7 (2.2)
Increased lipase level	53 (16.6)	20 (6.2)	38 (11.9)	15 (4.7)
Hyponatremia	51 (15.9)	30 (9.4)	28 (8.8)	19 (5.9)
Abdominal pain	50 (15.6)	5 (1.6)	27 (8.4)	1 (0.3)
Headache	50 (15.6)	0	37 (11.6)	2 (0.6)
Anemia	48 (15.0)	6 (1.9)	81 (25.3)	12 (3.8)
Increased amylase level	47 (14.7)	10 (3.1)	29 (9.1)	8 (2.5)
Hypophosphatemia	46 (14.4)	19 (5.9)	18 (5.6)	4 (1.2)
Hypomagnesemia	44 (13.8)	2 (0.6)	15 (4.7)	2 (0.6)
Increased blood creatinine level	42 (13.1)	4 (1.2)	43 (13.4)	1 (0.3)
Constipation	39 (12.2)	3 (0.9)	40 (12.5)	1 (0.3)
Pyrexia	39 (12.2)	2 (0.6)	27 (8.4)	1 (0.3)
Muscle spasms	38 (11.9)	0	5 (1.6)	0
Increased blood alkaline phosphatase level	37 (11.6)	3 (0.9)	26 (8.1)	2 (0.6)
Upper respiratory tract infection	36 (11.2)	1 (0.3)	12 (3.8)	1 (0.3)
Decreased weight	35 (10.9)	2 (0.6)	10 (3.1)	0
Peripheral edema	34 (10.6)	1 (0.3)	28 (8.8)	0
Proteinuria	33 (10.3)	9 (2.8)	25 (7.8)	7 (2.2)

Event	Nivolumab plus Cabozantinib (N = 320)		Sunitinib (N = 320)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Dizziness	33 (10.3)	1 (0.3)	19 (5.9)	0
Hyperthyroidism	32 (10.0)	2 (0.6)	9 (2.8)	0
Dyspepsia	26 (8.1)	0	39 (12.2)	1 (0.3)
Thrombocytopenia	25 (7.8)	2 (0.6)	62 (19.4)	15 (4.7)
Gastroesophageal reflux disease	25 (7.8)	0	36 (11.2)	0
Epistaxis	22 (6.9)	0	32 (10.0)	0
Decreased platelet count	18 (5.6)	0	61 (19.1)	15 (4.7)
Neutropenia	15 (4.7)	2 (0.6)	50 (15.6)	12 (3.8)

\* Shown are adverse events of any cause that occurred in at least 10% of patients in either group while patients were receiving the assigned treatment or within 30 days after the end of the trial treatment period. The as-treated population included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of trial treatment. Events are listed in descending order of frequency in the nivolumab-plus-cabozantinib group. Adverse events are classified according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, version 22.1. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

Sikkerhetsprofilen til kombinasjonen nivolumab/kabozantinib i CheckMate 9ER-studien var tilsvarende det som tidligere har blitt rapportert i andre kliniske studier hvor legemidlene ble benyttet som monoterapi. Det ble ikke oppdaget noen nye/tidligere ukjente sikkerhetsmessige bekymringer knyttet til kombinasjonen nivolumab/kabozantinib ved primært analysetidspunkt (datakutt 30.03.2020).

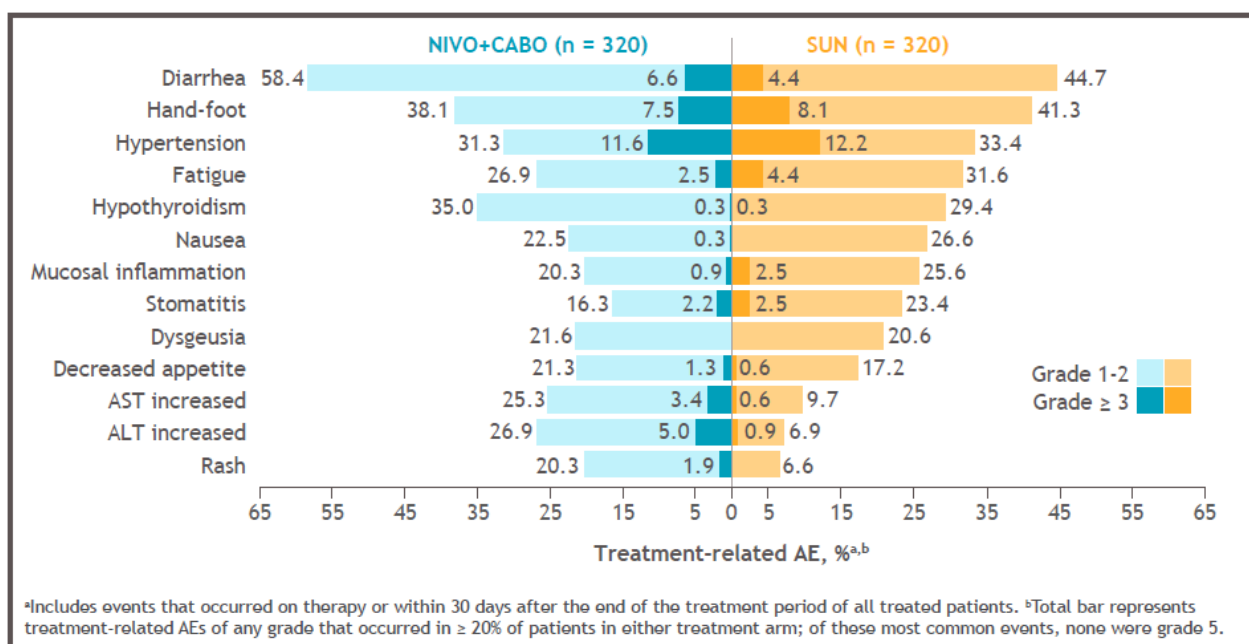
Ved det foreløpig siste analysetidspunktet i studien (datakutt 10.09.2020) fikk 45,0 % av pasientene fortsatt behandling med kombinasjonen nivolumab/kabozantinib og median behandlingsvarighet var 18,0 måneder (intervall: 0,2-32,2 måneder) i denne gruppen. Tilsvarende fikk 22,2 % av pasientene fortsatt behandling med sunitinib og median behandlingsvarighet var 9,2 måneder (intervall: 0,5-33,1 måneder) i denne gruppen. Hovedårsak til seponering av behandlingen var sykdomsprogresjon (gjaldt begge grupper); 33,4 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen versus 52,8 % av pasientene i sunitinib-gruppen.

Uønskede medisinske hendelser (AE) av alvorlighetsgrad 3 eller høyere (uansett årsak) forekom hos 78,4 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen og hos 73,1 % av pasientene i sunitinib-gruppen, mens behandlingsrelaterte AE av alvorlighetsgrad 3 eller høyere forekom hos 62,2 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen og hos 52,5 % av pasientene i sunitinib-gruppen (datakutt 10.09.2020). Avslutning av behandling som følge av behandlingsrelaterte AE forekom ved dette analysetidspunktet hos totalt 23,4 % av pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen; 9,7 % seponerte kun nivolumab, 7,2 % seponerte kun kabozantinib og 6,6 % seponerte både nivolumab og kabozantinib (samtidig eller sekvensielt). Tilsvarende var det 9,1 % av pasientene i sunitinib-gruppen som avsluttet behandlingen som følge av behandlingsrelaterte AE.

Blant pasientene i nivolumab/kabozantinib-gruppen var det nå totalt 20,9 % av pasientene som fikk behandling med glukokortikoider for å håndtere immunmedierte AE; 11,6 % fikk slik behandling sammenhengende i minst 14 dager og 4,4 % fikk slik behandling sammenhengende i minst 30 dager.

Det var ikke registrert noen nye dødsfall i studien ved det foreløpig siste analysetidspunktet (datakutt 10.09.2020).

Figur 8 viser en oversikt over behandlingsrelaterte AE som forekom hos  $\geq 20\%$  av pasientene (uavhengig av alvorlighetsgrad) i hver av behandlingsgruppene i studien (oppstått både under behandling og inntil 30 dager etter avsluttet behandling) (datakutt 10.09.2020).



Figur 8: Oversikt over de mest vanlig forekommende behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelsene (AE) i CheckMate 9ER-studien (datakutt 10.09.2020) (25)

Informasjon i gjeldende preparatomtaler for henholdsvis nivolumab (2) og kabozantinib (3) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til kombinasjonen nivolumab/kabozantinib, og er kort oppsummert i kapittel 1.4.1.

### **3 AVSLUTTENDE MERKNADER**

---

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med kombinasjonen nivolumab/kabozantinib. For et kort sammendrag av hovedtrekkene i metodevurderingen, se Oppsummering.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av kombinasjonen nivolumab/kabozantinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom vil framkomme i et separat notat fra LIS.

Statens legemiddelverk, 25-10-2021

Einar Andreassen  
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. Bestillerforum RHF. Møteprotokoll - Møte Bestillerforum for nye metoder 14. desember 2020 (Sak 222-20) [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-nivolumab-opdivo>].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Opdivo (nivolumab) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf)].
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Cabometyx (kabozantinib) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_no.pdf)].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). 2015.
5. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma 2021 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>].
6. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2019. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.
7. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2019\_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 10.07.2020.
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2018\_006 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 15.11.2019.
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2019\_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom - Vurdering av innsendt dokumentasjon. 30.07.2020.
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.
11. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-7.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
13. Motzer R, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell M, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15.

14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
15. Onkoytt. Nyrecellekreft anno 2015 – en oppdatering på medikamentell behandling 2015 [updated 06.08.2015. Available from: <https://onkoytt.no/nyrecellekreft-anno-2015-en-oppdatering-pa-medikamentell-behandling/>.
16. Sykehusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler [Available from: <https://sykehusinnkjop.no/seksjon/avtaler-legemidler/Documents/Onkologi/Onkologiske-og-kolonistimulerende%20legemidler.pdf>.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(8):722-31.
18. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fracon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2016;65:102-8.
19. Nye Metoder. Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon IV - KREFT I NYRER OG URINVEIER - Behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo>.
20. Nye Metoder. Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIV - Kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-xiv>.
21. Nye Metoder. Kabozantinib (Cabometyx) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 2019 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>.
22. Nye metoder. Avelumab (Bavencio) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med med aksitinib 2020 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/avelumab-bavencio-indikasjon-ii>.
23. European Medicines Agency. Assessment report - Opdivo (nivolumab) (EMA/H/C/003985/II/0092). 25.02.2021.
24. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:829-41.
25. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Boursin MT, Hsieh JJ, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal cell carcinoma: outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *ASCO: 2021 Genitourinary Cancers Symposium*; February 11–13, 2021.