Region Stockholm

18

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för njurcancer från RCC i samverkan

VKN 2021-0258

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd
Hälso- och sjukvårdsförvaltningen
Canceruppföljning och kvalitetsregister
Ralf Segersvärd

TJÄNSTEUTLÅTANDE
2021-12-17

VKN 2021-0258

Vårdens
kunskapsstyrningsnämnd

Yttrande över remiss – Nationellt vårdprogram för njurcancer från RCC i samverkan

Ärendebeskrivning

Regionala cancercentrum i samverkan har publicerat en remissversion av Nationellt vårdprogram för njurcancer. Syftet med remissrundan är dels att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet eller vårdförloppet, dels att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom dem. Detta ärende utgör regionens remissvar till Regionala cancercentrum i samverkan.

Beslutsunderlag

Hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande på Nationellt vårdprogram för njurcancer.

Förslag till beslut

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd beslutar följande:

Vårdens kunskapsstyrningsnämnd antar hälso- och sjukvårdsdirektörens tjänsteutlåtande som nämndens yttrande och överlämnar det till Regionala cancercentrum i samverkan.

Förvaltningens motivering till förslaget

Bakgrund

Regionala cancercentrum i samverkan tar fram nationella vårdprogram och/eller standardiserade vårdförlopp inom cancervården med hjälp av nationella arbetsgrupper som består av professionsrepresentanter utsedda av regionerna. Till arbetsgruppen knyts dels patient- och närståendeföreträdare som ska bidra till att vårdprogrammens innehåll möter deras behov under hela vårdkedjan, dels de experter som behövs för att representera samtliga kompetenser engagerade i patienternas vårdflöden. Gruppen ska också säkerställa att den Nationella Arbetsgruppen för

cancerläkemedel, som bland annat är rådgivande till rådet för Nya Terapier, ställer sig bakom skrivningar kring nya läkemedel.
De nationella vårdprogrammen och standardiserade vårdförloppen syftar till att bidra till en jämlik och god vård till alla patienter, oavsett bostadsort, kön och socioekonomisk status. Vårdprogrammen ska bygga på bästa medicinska kunskap och ge rekommendationer om utredning, behandling, omvårdnad, rehabilitering samt uppföljning av patienter. De standardiserade vårdförloppen syftar till att alla som utreds för cancermisstanke ska uppleva en välorganiserad, helhetsorienterad professionell vård utan onödig väntetid oavsett var i landet patienten söker vård. De nationella arbetsgrupperna ser över vårdprogram och vårdförlopp årligen och beslutar huruvida dessa behöver revideras. Nya och reviderade vårdprogram och förlopp har fyra fasta remissutskick årligen.

Vårdprogrammens och vårdförloppens rekommendationer baseras på medicinsk evidens snarare än regionernas tillgängliga resurser. Eftersom behoven åligger varje region att prioritera och resurssätta, ska regionerna inkomma med synpunkter på organisatoriska och ekonomiska konsekvenser, till exempel om det finns ekonomiska möjligheter att erbjuda den vård som rekommenderas. Regionerna kan besluta om regionala tillämpningar av de nationella vårdprogrammen som anger eventuella avvikelser från rekommendationerna.

Aktuell sjukdomsgrupp

Det nationella vårdprogrammet reviderades i sin helhet och fastställdes juni 2019 efter sedvanlig remissrunda. Den enda förändringen i denna mycket begränsade revision gäller behandling av metastaserad sjukdom eller återfall. I Sverige diagnosticeras årligen cirka 1200 nya patienter med njurcancer varav 280 i region Stockholm. Av dessa har 15 % metastaserad sjukdom och av resterande patienter kommer cirka 15% att få ett återfall vilket således innebär ungefär 80 patienter per år i region Stockholm. Av dessa är 2/3 mellan- eller högriskfall för tumörprogress medan övriga bedöms ha låg risk.

Överväganden
Generellt
För lågriskpatienter som har liten tumörbörda med ingen eller mycket långsam tumörprogress och inga symtom, kan en initial period av monitorering övervägas. Patienter med mellan-hög risk bör var i gott allmäntillstånd och utan större samsjuklighet för att tåla de nya rekommenderade terapierna. Därför bedöms att cirka 10 lågrisk- och 25 mellan-högriskpatienter med metastaser eller återfall blir aktuella för någon av nedanstående målriktade antikroppsbehandlingar. Då behandlingen innebär risk för biverkningar kommer dessa patienter behöva

något tätare kontroller. Diagnostik eller uppföljning i övrigt påverkas inte. De nya behandlingarna enligt dessa riktlinjer har delvis redan börjat att användas.

Ekonomiska konsekvenser
Förändringen kommer att innebära fram för allt ökade läkemedelskostnader. Utifrån listpriset som underlag beräknas för mellan/högriskpatienterna en kostnadsökning på i snitt 360 000 kronor per patient och år vilket för 25 patienter blir en totalkostnad på cirka 9 miljoner kronor. Motsvarande kostnadsökning för lågriskfallen är ca 1,2 miljoner per år och patient till en total kostnad av cirka 12 miljoner kronor. Dock har regionerna inom ramen för regionernas samverkansmodell slutit en sidoöverenskommelse med företaget som innebär att behandlingskostnaden är lägre än listpriset. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket samt rådet för Nya Terapier har bedömt samtliga rekommenderade kombinationsalternativ som kostnadseffektiva.

Konsekvenser för patientsäkerhet
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på patientsäkerheten.

Konsekvenser för jämlik och jämställd vård
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på jämlik och jämställd vård.

Miljökonsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på miljön.

Administrativa konsekvenser
Förslaget till beslut förväntas ha oförändrade effekter på administrationen.

Magnus Thyberg
Avdelningschef

Lena Sharp
Chef RCC Stockholm-Gotland

Beslutet ska skickas till
RCC i samverkan via RCC Stockholm-Gotland:

Godkänd av Magnus Thyberg, 2021-12-17

REGIONALA CANCERCENTRUM I SAMVERKAN

Remissrunda – Nationellt vårdprogram för *njurcancer*

Den nationella vårdprogramgruppen för njurcancer har reviderat *kapitel 13 Behandling av metastaserad sjukdom eller av återfall* i det nationella vårdprogrammet. Vi emotser tacksamt synpunkter på innehållet.

Revideringen innebär nya behandlingsrekommendationer. Nuvarande revideringarna innebär inga andra väsentliga förändringar kopplade till behandlingarna och dessa kommer därför att uppdateras i samband med kommande uppdatering av hela vårdprogrammet.

Vid remissvar ange vem som står bakom svaret, t.ex.

- regionens formella remissvar
- en klinik
- en förening
- en enskild, sakkunnig person.

Remissvar skickas **senast 15 februari 2022**

Skicka svaret till: vardprogram.rcc.hsf@regionstockholm.se.

Remissversion

Syftet med remissrundan är följande

1. Att ge profession och patienter tillfälle att kommentera och ge synpunkter på det medicinska innehållet i vårdprogrammet. Ge gärna konkreta förslag på ändringar och tillägg, t.ex. om det saknas relevanta behandlingsalternativ, om en rekommendation är svårtolkad eller om vi har värderat den vetenskapliga bakgrunden felaktigt.
2. Att ge regionernas linjeorganisationer och huvudmän möjlighet att analysera organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av ändringarna i vårdprogrammet och utifrån detta meddela om de ställer sig bakom vårdprogrammet.

Målsättningen med vårdprogrammet är att belysa den diagnostik, behandling, omvårdnad och uppföljning som är specifik och central för cancerformen, vilket innebär att vi inte belyser mer generella åtgärder, t.ex. rehabiliteringsåtgärder som tas upp i vårdprogrammet för rehabilitering.

Den bilagda nationella konsekvensbeskrivningen ger en översiktlig bild av vad som är reviderat och vilka konsekvenser vårdprogramgruppen bedömer att ändringarna kan medföra. Förändringar framgår också i vårdprogrammets inledningskapitel.

På vårdprogramgruppens vägnar,

Börje Ljungberg
Ordförande, nationella vårdprogramgruppen för njurcancer

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Konsekvensbeskrivning – nationellt vårdprogram njurcancer

Datum:

Detta är en nationell konsekvensbeskrivning av vårdprogrammet. Den kan användas som underlag för regionala konsekvensbeskrivningar i samband med remissrundan.

Incidens och prevalens

Incidens ca 15/100 000 män och ca 7/100 000 kvinnor. Sedan flera år diagnosticeras cirka 1200 nya patienter med njurcancer per år i Sverige. (Årsrapport nationellt kvalitetsregister 2020)

Prevalens ca 11 000 (2016 SoS)

Andelen patienter med metastaserad njurcancer vid diagnostillfället har sjunkit och är nu ca 15%. Av resterande patienter riskerar ca 15% att senare få återfall med metastaser.

Antal patienter aktuella för behandling och uppföljning

Enligt TLV ca 150 patienter/år för de nya rekommendationerna

Huvudsakliga förändringar

Sedan föregående vårdprogram har tre nya läkemedelskombinationer för behandling av avancerad/ metastaserad njurcancer i första linjen blivit godkända för förskrivning i Sverige. Avelumab i kombination med axitinib (rekommendation NT rådet 210125), pembrolizumab i kombination med axitinib samt nivolumab i kombination med kabozantinib (NT- rådets yttrande till regionerna 211013). Således finns nu tre möjliga kombinationer med s.k. checkpointhämmare (PD(L)1-inhibitorer) och tyrosinkinashämmare (TKI)

Dessa tre kombinationer har alla indikation i samtliga tre prognostiska grupper, lågrisk, intermediärrisk och högrisk avancerad/metastaserad njurcancer. Tidigare godkänd kombination med ipilimumab och nivolumab har bara indikation hos patienter med intermediär eller högrisk avancerad/metastaserad njurcancer.

Effektdata av de nya kombinationerna är tydligast i hos patienter med intermediär eller högrisk med signifikanta överlevnadsdata för kombinationerna pembroluzimab och axitinib samt nivolumab och kabozantinib. För kombinationen avelumab och axitinib är överlevnadsdata omogna utan signifikans. Kombinationerna pembroluzimab och axitinib eller nivolumab och kabozantinib rekommenderas i vårdprogrammet framför TKI i monoterapi för patienter i första linjen med god riskprofil. Dessa kombinationer rekommenderas också, tillsammans med kombinationen ipilimumab och nivolumab, som förstahandsval hos patienter med intermediär- eller högrisk.

Vår bedömning är att ökningen av antalet patienter med immunologisk behandling i kombinationen med TKI är cirka femtio patienter med njurcancer av lågrisktyp i Sverige per år. För gruppen intermediär/högrisk bedömer vi att totala antalet patienter som får checkpointhämmare förblir väsentligen oförändrat, men att en substantiell andel av dessa kommer att erbjudas checkpointhämmare + TKI istället för dubbel checkpointblockad (ipi+nivo).

Regionala cancercentrum i samverkan
Sveriges Kommuner och Regioner | 118 82 Stockholm
Besök: Hornsgatan 20 | Telefon: 08-452 70 00
E-post: info@cancercentrum.se | www.cancercentrum.se

Förändringar av verksamhet och organisation

De nya immunologiska onkologiska behandlingarna kräver en stor kompetens hos behandlande läkare och sjuksköterskor för att nå bästa möjliga behandlingsresultat. Kunskap och erfarenhet är avgörande för att avgöra när och vilken behandling som ska sättas in, för att hantera biverkningar och för att veta när behandlingarna bör avslutas.
Antikroppsbehandling kräver intravenös behandling på medicinsk behandlingsavdelning, tätare återbesök och kontroller bl.a. p.g.a. potentiellt allvarliga biverkningar som måste hanteras snabbt. Dessa går oftast tillbaka om de hanteras adekvat. Multidisciplinärt samarbete är ofta avgörande. För att upprätta kompetens och patientsäkerhet krävs ökade resurser med både ökad personalstyrka, läkare och sjuksköterskor samt utbildning.

Centralisering och decentralisering

Nej

Ökade kostnader

För patienter medintermediärrisk/högrisk (ca 100 pat/år i Sverige) uppskattas att valet av kombinationsbehandling med TKI + checkpointhämmare skulle innebära en kostnadsökning på ca +15- 45 tkr per patient och månad jämfört med ipilimumab + nivolumab

I föregående vårdprogram rekommenderades monoterapi med ett TKI-preparat (sunitinib eller pazopanib) till lågriskpatienter. Kostnad per månad och patient för dessa preparat är 32 tkr respektive 31 tkr. Vårdprogramgruppen prognostiserar utifrån nationella registerdata att det rör sig om ca 50 patienter per år i Sverige med njurcancer av lågrisktyp som i och med det nya aktuella vårdprogammet kommer att erbjudas kombinationsbehandling enligt ovan istället för monoterapi med TKI. Kostnadsökning per patient (lågrisk) och månad beräknas bli cirka + 80-115 tkr per patient och månad.

Observera dock att de relativa kostnadsökningarna baseras på listpriset. För samtliga kombinationer föreligger sekretessbelagda rabatter som gör det svårt att bedöma den exakta kostnadsökningen, men i praktiken således mindre skillnad än ovan.

NT-rådet har bedömt samtliga rekommenderade kombinationsalternativ som kostnadseffektiva. För detaljerade beräkningar hänvisas till TLV

Resurs- och kostnadsbesparande åtgärder

Inga

Etiska aspekter

Patientnyttan bedömes stor.

KAPITEL 13

Behandling av metastaserad sjukdom och återfall

Vid metastaserad sjukdom kan cytoreduktiv nefrektomi övervägas och i selekterade fall metastasektomi. Systemisk behandling kan ge en regress av sjukdomen och förlänga överlevnaden. Palliativ strålbehandling är särskilt värdefull vid skelettmetastaser.

13.1 Nefrektomi vid metastaserad sjukdom

Rekommendation

- Patienter med metastaserad sjukdom (M1) ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog) inför planerad behandling.
- Nefrektomi bör övervägas på patienter med gott allmäntillstånd om tumörbördan huvudsakligen finns i njuren.
- IMDC riskgrupp bör alltid vägas in inför ställningstagande till nefrektomi.
- Patienter med IMDC högrisk bör i normalfallet inte genomgå nefrektomi som första behandling
- Fördröjd nefrektomi kan övervägas om gott svar på primär onkologisk behandling
- Nefrektomi är ibland indicerat i palliativt syfte vid blödning eller smärta.
- Vid operation ska tumörvävnad omhändertas för diagnostik och bör systematiskt sparas i biobank för framtida diagnostik.

I en randomiserad fas III-studie (CARMENA) (1) utvärderades effekten av cytoreduktiv nefrektomi vid M1-sjukdom Resultaten talar för att patienter med hög risk för tumörprogress, enligt IMDC (Hengs kriterier) se avsnitt 1.4.1 inte bör genomgå nefrektomi. För patienter med intermediär risk kan nefrektomi övervägas, primärt vid låg metastasbörda. För patienter med större metastasbörda rekommenderas systemisk behandling primärt och för dem med mycket god respons kan nefrektomi övervägas i ett senare skede (2). Samtliga patienter med M1-sjukdom ska diskuteras på MDK. Rollen för nefrektomi är inte utvärderad inför immunterapi.

13.2 Kirurgi av metastaser

Rekommendation

- Patienter ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog) inför metastaskirurgi.
- Vid solitära metastaser ska metastaskirurgi övervägas. Det kan även diskuteras vid oligometastaser.

Remissversion

- Om man planerar kirurgi av metastas efter start av systemisk behandling med tyrosinkinashämmare rekommenderas att läkemedlet utsätts minst 5 dagar före operationen.
  För kabozantinib rekommederas enligt FASS en längre utsättningsperiod. Systemisk behandling ska återinsättas först efter adekvat sårläkning och ska individualiseras efter kirurgins omfattning och lokal. Vanligtvis räcker 2–4 veckors läkningstid. För immunterapi finns inga klara rekommendationer.
- Vid operation bör tumörvävnad omhändertas för diagnostik och, om möjligt, systematiskt sparas i biobank för framtida diagnostik.
- Adjuvant strålbehandling bör övervägas vid kirurgi av skelettmetastaser.

Metastaskirurgi ska övervägas vid solitära metastaser eller metastaser som är lokaliserade exempelvis i en och samma lunglob Om inte kirurgi är möjlig bör stereotaktisk strålbehandling eller annan ablativ behandling övervägas.

Kunskapen baseras på retrospektiva data. Överlevnaden för patienter med solitära metastaser är generellt bättre jämfört med multipla metastaser (såvida de inte är i samma lunglob) och överlevnaden rapporteras vara betydligt bättre vid metakrona metastaser än synkrona. Metastas som uppträder tidigt efter primär nefrektomi innebär sämre prognos. För patienter med solitär metastas vid diagnos ger kirurgisk exstirpation av både primärtumör och metastas en 5-årsöverlevnad på cirka 20 %. Bäst överlevnad har konstaterats vid metastasektomi vid solitära pankreasmetastaser och lungmetastaser. För selekterade patienter med solitära lungmetastaser och gott allmäntillstånd har en 5-årsöverlevnad på 30–50 % redovisats.

För patienter med skelettmetastaser kan i selekterade fall exstirpation av metastas ge förbättrad livskvalitet med mindre smärta och bättre funktion. Exempelvis kan metastaser i höftled, lårben och humerus (överarmsbenet) ersättas med proteser, och kotmetastaser kan avlägsnas och ersättas med cement eller stag. Selektiv artärocklusion kan vara användbart för preoperativ behandling vid kirurgi av skelettmetastaser för att minska blödning.

Vid misstanke om metastas i binjure bör hormonscreening övervägas före operation.

13.3 Kirurgi vid lokalt tumörrecidiv

Rekommendationer

- Patienter med lokalt recidiv i njuren efter njursparande behandling ska diskuteras på terapikonferens inför ställningstagande till behandling. Kirurgi eller ablation ska alltid övervägas.
- Patienter med lokoregionalt recidiv efter nefrektomi ska diskuteras på MDK (med urolog, onkolog, kontaktsjuksköterska, radiolog och om möjligt patolog).

Lokalrecidiv efter nefrektomi är associerat med dålig prognos, särskilt om det kommer tidigt (mindre än ett år efter primäroperationen). Lokalrecidiv efter nefrektomi bör excideras om det kan göras komplett. Om inte kirurgi bedöms lämplig bör annan ablativ behandling eller systemisk behandling övervägas.

13.4 Val av läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom

Rekommendationer vid klarcellig njurcancer, första linjens behandling enligt i nuläget godkända läkemedel för användning i Sverige*.

Behandlingen baseras på riskgruppering enligt IMDC (Tabell 1)

Situation	*Behandling*
Låg risk	
1:a handsval:	nivolumab + kabozantinib
	pembrolizumab + axitinib
2:a handsval:	avelumab + axitinib
	Sunitinib
	pazopanib
Intermediär och hög risk:	
1:a handsval:	ipilimumab + nivolumab
	nivolumab + kabozantinib
	pembrolizumab + axitinib
2:a handsval:	avelumab + axitinib
	kabozantinib
	sunitinib
	pazopanib

Remissversion

13.4.1 Prognostiska riskfaktorer enligt IMDC (Hengs kriterier)

Det finns validerade prognostiska kriterier som är baserade på retrospektiva data från IMDC på njurcancerpatienter som behandlats med tyrosinkinashämmare. Medianöverlevnaden från start av behandling skiljer sig avsevärt mellan de prognostiska grupperna.

Tabell 1. Prognostiska riskfaktorer för tumörprogress enligt IMDC (Hengs kriterier).

Riskfaktorer Tid från diagnos till start av behandling < 1 år Lågt Karnofsky performance status (< 80 %) Lågt hemoglobin (< nedre normalvärde) Högt korrigerat s-kalcium (> övre normalvärde) Neutrofiler (> övre normalvärde) Trombocyter (> övre normalvärde)		
		Medianöverlevnad
Låg risk:	Inga riskfaktorer	43,2 månader
Intermediär risk:	1–2 riskfaktorer	22,5 månader
Hög risk:	≥ 3 riskfaktorer	7,8 månader

13.4.2 Klarcellig njurcancer – första linjens behandling

Valet av första linjens behandling vid klarcellig njurcancer baseras på riskgrupp enligt IMDC (tabell 1)

För patienter med **låg risk** för tumörprogress rekommenderas en tyrosinkinashämmare (TKI) i kombination med PD1- hämmare i första hand. Möjliga kombinationsregimer är nivolumab + kabozantinib eller pembrolizumab + axitinib.

I andra hand rekommenderas avelumab + axitinib alternativt TKI i monoterapi för patienter som inte bedöms tolerera checkpointhämmare..

För lågriskpatienter med liten tumörbörda som är asymtomatiska och med ingen eller mycket långsam progress kan en initial period av monitorering övervägas. Detta kan sannolikt medföra en längre behandlingsfri period med åtföljande mindre biverkningar utan att kompromettera överlevnaden i denna grupp. Detta gäller i synnerhet om endast monoterapi med en TKI planeras (3).

Vid **intermediär eller hög** risk rekommenderas kombinationen CTLA-4 hämmare och PD1-hämmare **(**ipilimumab + nivolumab) eller TKI i kombination med PD1 hämmare. Möjliga alternativ är då nivolumab + kabozantinib eller pembrolizumab + axitinib.

I andra hand kan kombinationen avelumab + axitinib övervägas, överlevnadsdata är omogna och andelen kompletta remissioner lägre än för övriga kombinationer. TKI i monoterapi rekommenderas för patienter som inte bedöms tolerera checkpointhämmare.

Patienter som ska erhålla behandling med kombinationsregimer bör var i gott allmäntillstånd och utan större komorbiditet.

13.4.3 Klarcellig njurcancer – andra och senare linjers behandling

För patienter som i första linjen fått immunterapikombination rekommenderas TKI som monoterapi med ett preparat som patienten inte fått tidigare. Evidens saknas för rekommendation av ett specifikt läkemedel efter progress på immunterapi i första linjen.

Kabozantinib är det enda läkemedel som visat överlevnadsvinst i en randomiserad studie i andra linjen (jämfört med everolimus) efter minst en tidigare linje med TKI (4).

Remissversion

För patienter som fått TKI som monoterapi i första linjen rekommenderas immunterapi med nivolumab i monoterapi i andra linjen. Det saknas randomiserade studier som ger kunskap om behandlingsval i senare linjer efter tidigare immunologisk behandling.

13.4.4 Icke klarcellig njurcancer

Det finns inga randomiserade fas III-studier med ovan nämnda läkemedel på patienter med icke klarcellig njurcancer och därför kan inga klara behandlingsrekommendationer ges för dessa patientgrupper. TKI har betraktats som förstahandsval. I en nyligen presenterade randomiserad fas II-studien (SWOG1500) randomiserades patienter med metastaserad papillär njurcancer (n=152) till sunitinib alternativt någon av de MET-hämmande läkemedlen kabozantinib, savolitinib eller crizotinib. PFS var i median 9 månader med kabozantinib jämfört med 5.6 månader med sunitinib med en HR på 0.6 (95% CI 0,37 - 0,97). Kabozantinib var associerat med en högre andel objektiva responser, 23% jämfört med 4% i sunitinib-armen. Biverkningar grad 3 - 4 var 74% respektive 69%. Savolitonib resp crizotinib förbättrade inte PFS jämfört med sunitinib (5). Resultaten talar för att kabozantinib bör väljas framför andra TKI-preparat vid papillär njurcancer.

Studier på enbart kromofob njurcancer saknas. Retrospektiva data talar även för att kabozantinib kan vara ett alternativ (6).

En tidigare randomiserad fas II-studie visade en tendens till fördel för everolimus jämfört med sunitinib vid kromofob cancer (7).

Studier med immunterapi vid icke-klarcellig njurcancer pågår och talar för att viss effekt kan föreligga. En nyligen publicerad enarmad prospektiv fas II studie visade viss effekt av pembrolizumab. Av totalt 165 patienter var ORR 27%, vid papillär njurcancer 29% (34/118) och vid kromofob njurcancer 9,5 % (2/21) (8).

13.5 Pågående utveckling av systemisk behandling

Medikamentell terapi vid njurcancer är i nuläget i snabb utveckling där nya studieresultat kontinuerligt presenteras. I tabell 2 nedan, presenteras ett urval av olika regimer som studerats under de senaste åren för användning i första linjen. Flera är godkända av FDA och EMA och ingår som rekommendationer i internationella riktlinjer. Studierna är mer utförligt beskrivna under kapitel 1.7.1. I alla studierna inkluderades bara patienter med klarcellig njurcancer.

Tabell 2. Godkända kombinationsregimer för 1:a linjen klarcellig njurcancer i olika instanser

	Godkänt av			
Läkemedel	**FDA**	**EMA**	**NT rådet**	**Registreringsstudie**
Ipilimumab + Nivolumab	april 2018	oktober 2018	juni 2019	ChekMate214
Pembroluzimab + Axitinib	april 2019	september 2019	oktober 2021	Keynote -426
Avelumab + Axitinib	maj 2019	oktober 2019	januari 2021	Javelin 101
Nivolumab + Kabozantinib	jan 2021	mars 2021	oktober 2021	CheckMate 9ER
Pembroluzimab + Lenvatinib	aug 2021			CLEAR

Vårdprogramgruppen följer utvecklingen och avser att uppdatera vårdprogrammet vid nya godkännanden.

13.6 Målsättning med läkemedelsbehandling vid metastaserad sjukdom

Den totala överlevnaden för patientgruppen har förbättrats avsevärt sedan införandet av målriktade läkemedel och i synnerhet immunterapi. Effekten av TKI givet som monoterapi är i normalfallet bromsande och stabiliserande under begränsad tid. Aktuella studier talar för att vissa behandlingskombinationer som inkluderar immunterapi kan ge kompletta remissioner i upp till 10 - 15%. I nuläget finns begränsade långtidsdata men en andel av patienterna förefaller få långvariga kompletta remissioner. Huruvida detta medför chans till bot är än så länge oklart.

13.6.1 Prediktiva markörer

IMDC-kriterierna är viktigast inför behandlingsval. För övrigt saknas validerade prediktiva biomarkörer i klinisk praxis. Följande faktorer har utifrån tillgängliga data sannolikt viss betydelse under de omständigheter som specificeras nedan. I synnerhet bör *sarkomatoid* differentiering beaktas som en prediktiv markör för immunterapi.

13.6.2 Sarkomatoid differentiering

Sarkomatoid differentiering (oavsett histologi för övrigt) är en ogynnsam prognostisk faktor vid njurcancer men har associerats med bättre svar på immunterapi i randomiserade studier. I fas III-studien Check Mate 214 sågs vid behandling med ipilimumab plus nivolumab kompletta responser hos 18 % av patienterna med sarkomatoid differentiering jämfört med 10% hos samtliga patienter i studien med intermediär/högrisk.

Jämfört med sunitinib medförde ipilimumab plus nivolumab en signifikant överlevnadsfördel med HR för död på 0,45 (95% CI 0,3-0,7, p<0,001) om tumören uppvisade sarkomatoid differentiering. I hela studiepopulationen var HR för död 0,65 till förmån för ipililumab plus nivolumab (9). ORR på immunterapikombinationen var 57% hos patienter med riskfaktorer och sarkomatoid differentiering jämfört med 42% hos alla patienter med riskfaktorer. Även vid analys av kombination pembrolizumab + axitinib sågs också en skillnad i respons till fördel för patienter

Remissversion

med sarkomatoid differentiering. Oberoende av IMDC riskgrupp bör således patienter med sarkomatoid differentiering erhålla immunterapi i första hand.

I jämförelse med sunitinb hade patienter vars tumörer uttryckte PD-L1 större nytta av ipilimumab i kombination med nivolumab än patienter med PD-L1-negativa tumörer, men i båda grupperna medförde behandlingskombinationen en överlevnadsfördel (10). PD-L1-analys rekommenderas därför inte rutinmässigt.

13.6.3 c-MET

Data från en randomiserad fas II-studie (CABOSUN) där kabozantinib jämfördes mot sunitinib i första linjen för patienter med klarcellig njurcancer av intermediär- eller högrisktyp indikerar att immunhistokemisk (IHC) färgning för c-MET har potential att identifiera patienter med högre chans till respons på kabozantinib (11). Publicerade fas III-studier med kabozantinib har inte inkluderat c-MET-analys varför det eventuella kliniska värdet av IHC för c-MET i dagsläget är oklart.

13.6.4 Nefrektomi

Betydelsen av nefrektomi inför immunterapi eller inför kombinationsbehandling med immunterapi + TKI är otillräckligt studerad. Utifrån subgruppsanalyser i registreringsstudierna kan man inte urskilja någon tydlig skillnad i överlevnad beroende på nefrektomi-status.

13.7 Läkemedel för systemisk behandling

Nedan följer i Sverige godkända läkemedel med indikation njurcancer som av vårdprogramgruppen bedöms relevanta i det nya terapeutiska landskapet indelade efter preparatgrupp.

13.7.1 Immunologiska läkemedelskombinationer, godkända för behandling i Sverige

13.7.1.1 Första linjen

Ipililumab + nivolumab

Ipilimumab är en monoklonal antikropp som verkar genom att inhibera CTLA4. Nivolumab är en monoklonal antikropp som inhiberar PD-1.

Ipilimumab + nivolumab i kombination rekommenderas förstalinjesval för behandling av klarcellig njurcancer med intermediärrisk eller högrisk. Rekommendationen baseras på en fas III-studie (CheckMate 214) som var designad för att mäta de primära effektmåtten överlevnad, response rate och progressionsfri överlevnad för patienter med intermediärrisk och högrisk. Vid en uppdatering med en medianuppföljningstid på fem år var medianöverlevnaden för patienter med riskfaktor 47 månader i kombinationsarmen och 27 månader med sunitinib, (HR 0.68). Respons-raten var 42 % respektive 27 % (p <0,0001) och CR 11 % respektive 2,0 (12). För patienter med lågrisk sågs ingen signifikant skillnad i överlevnad mellan armarna (HR 0,94). 43 procent av patienterna som behandlades med ipilimumab + nivolumab levde fem år efter studiestart. Långtidsuppföljning talar för att patienter med bekräftat respons på kombinationen

Remissversion

har god chans att responsen blir långvarig, efter 5 års uppföljningstid var mediantiden för responsduration ännu ej uppnådd.

Kombinationen ipilimumab plus nivolumab rekommendreas av EAU som en av tre möjliga behandlisgregimer som första linjes behandling av njurcancer med intermediär eller hög risk.

Pembroluzimab + axitinib.

En fas III studie (KEYNOTE-426) visade positiva resultat där kombinationen pembrolizumab och axitinib jämfördes mot sunitinib i första linjen (13). Objektiv respons var 59% i kombinationsarmen jämfört med 36% för sunitinib ($p < 0.00$). Primära effektmått var OS och PFS. Vid en uppdatering med en medianuppfölningstid på 31 månader påvisade fortsatt klinisk vinst i kombinationsarmen jämfört med sunitinib, medianöverlevnaden var inte uppnådd och 38 månader i respektive arm, HR 0.68, p 0.0003. Skillnaden i PFS var fortsatt signifikant. ORR var 60% mot 40 % och kompletta responserna 9% mot 3 % vid jämförelse kombinationsarmen mot sunitinib. Baserat på överlevnadsvinst (PFS och OS) i jämfört med sunitinib monoterapi rekommenderas denna kombination av EAU som en av tre möjliga terapival i första linjen oavsett IMDC riskgrupp.

Avelumab +axitinib

Avelumab (Bavencio) är en monoklonal antikropp mot PD-L1

I en fas III studie jämfördes kombinationen avelumab och axitinib mot sunitinib (14). Primära effektmått var progressionsfri överlevnad och total överlevnad hos patienter med positivt PDL1 uttryck. PFS skiljde sig inte signifikant mellan den PD-L1-positva gruppen och intention to treat-populationen (ITT). Efter en minimal uppföljning på tretton månader var den progressionsfria överlevnaden signifikant längre i kombinationsarmen 13.3 månader mot 8 månader i sunitinibarmen, HR 0.69, p 0.0001 (ITT). Överlevnadsdata var omogna utan signifikant skillnad mellan armarna. ORR var 53 % och 27% % (ITT) och kompletta responserna var 4 % mot 2 % i respektive arm. På basen av detta rekommenderas kombinationen inte i nuläget av EAU guidelines.

Nivolumab + kabozantinib +

En nyligen publicerad fas III-studie (CheckMate 9ER) utvärderade kombinationsbehandling i första linjen med nivolumab och kabozantinib jämfört med sunitinib som monoterapi oavsett IMDC riskgrupp (15). Primärt effektmått var PFS som var signifikant längre i kombinationsarmen, 17 månader jämfört med 8 månader (HR c0,51). 1-årsöverlevnaden var signifikant längre i i kombinationsgruppen (HR 0,6). Jämfört med sunitinib medförde kombinationsbehandling med kabozantinib och nivolumab en fördubbling av andelen patienter med objektiv respons, från 27 till 56 %. Andelen med CR var 8% jämfört med 5%. Studien ligger till grund för EAUs uppdaterade rekommendation av kabozantinib och nivolumab i kombination som en av tre rekommenderade möjliga terapier i första linjen.

Remissversion

13.7.1.2 Andra linjen

Nivolumab (Opdivo) är en monoklonal antikropp mot PD-1. För patienter som fått TKI som monoterapi i första linjen rekommenderas immunterapi med nivolumab i monoterapi andra linjen. Nivolumab kan även ges i senare linjer om immunterapi inte givits tidigare.

I en fas III-studie jämfördes nivolumab med everolimus hos patienter med metastaserad klarcellig njurcancer som tidigare fått en eller två linjers TKI-behandling (16). Överlevnad var det primära effektmåttet, och den ökade signifikant för nivolumab med en median på 25,0 månader mot 19,6 månader för everolimus. Skillnaden var också signifikant gällande respons men inte för progressionsfri överlevnad. Man fann inte någon korrelation mellan svar på behandlingen och uttrycket av PD-L1 i undersökta tumörer från patienterna.

13.7.2 Immunologiska läkemedelskombinationer som inte är godkända för behandling i Sverige

Pembrolizumab + lenvatinib +
I en nyligen publicerad fas III-studie (CLEAR) medförde kombinationsbehandling med lenvatinib plus pembolizumab en signifikant förlängd PFS, 24 månader jämfört med 9 månader för sunitinib (HR 0,41). Efter en uppföljningstid på i median 27 månader var totalöverlevnaden signifikant bättre i kombinationsarmen (HR 0,66) (17). Objektiv tumörrespons sågs hos 71% av patienterna som behandlades med lenavtinib + pembrolizumab jämfört med 36% av patienterna i sunitinib-armen. Responsdurationen var i mediantid 26 månader jämfört med 15 månader. Andelen kompletta responser (CR) var imponerande 16% (lenvatinib plus pembrolizumab) jämfört med 4% (sunitinib).

13.7.3 Målriktade läkemedel (icke-immunologiska) – främst VEGFR-hämmare men riktar sig även mot andra signalvägar

13.7.3.1 Ofta använda läkemedel

13.7.3.1.1 Axitinib

Roll i första linjen

Monoterapi
Evidens saknas

Kombinationsbehandling
För kombinationsbehandling med axitinib och PD-(L)1-hämmare se ovan

Roll i andra och senare linjer

I en fas III-studie jämfördes axitinib i andra linjen med sorafenib. Studien utfördes på patienter som tidigare fått behandling med antingen sunitinib, bevacizumab och interferon-α, temsirolimus eller cytokiner. PFS (primärt effektmått) var signifikant längre för axitinib jämfört med sorafenib (6,7 månader jämfört med 4,7 månader).

13.7.3.1.2 Kabozantinib

Roll i första linjen

Remissversion

Monoterapi
I en randomiserad fas II-studie (CABOSUN, n = 157).) jämfördes kabozantinib med sunitinib i första linjen hos intermediär- och högriskpatienter. Primärt effektmått var PFS som var 8,6 jämfört med 5,4 månader till kabozantinibs fördel, medan medianöverlevnaden inte skiljde sig signifikant mellan grupperna (26,6 månader respektive 21,2 månader) (10). Kabozantinib godkändes av EMA 2018 i första linjen på basen av dessa data. Senare studier har emellertid visat att patienter med IMDC intermediärrisk eller högrisk i första hand bör erbjudas immunterapi-kombination i första linjen. För patienter som inte bedöms tolerera immunterapi är monoterapi med kabozantinib ett rimligt behandlingsval i första linjen.

Kombinationsbehandling
För behandling med kabozantinib och PD-(L)1-hämmare se ovan

Roll i andra och senare linjer

Monoterapi
I en fas III-studie jämfördes kabozantinib med everolimus hos patienter med klarcellig njurcancer som progredierat efter tidigare anti-VEGF-behandling i en eller flera linjer. Primära effektmåttet PFS var signifikant längre för kabozantinib: 7,4 månader mot 3,8 månader för everolimus. Hos de patienter som endast fått en tidigare linje med sunitinib var PFS 9,1 månader för kabozantinib och 3,7 månader för everolimus med en överlevnadsvinst för kabozantinib jämfört med everolimus: 21,4 mot 16,5 månader (4). Studien har etablerat kabozantinib som andralinjesval för patienter som tidigare behandlats med immunterapi-kombination, förutsatt att kabozantinib inte ingått i primärbehandlingen.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

13.7.3.1.3 Pazopanib

Roll i första linjen

Monoterapi
I en fas III-studie jämfördes pazopanib (Votrient) med sunitinib i första linjen. Det var inte någon signifikant skillnad avseende det primära effektmåttet PFS: 8,4 respektive 9,5 månader. Den totala överlevnaden var likvärdig med en medianöverlevnad för pazopanib-armen på 28,4 månader och 29,3 månader för sunitinib-armen (18). På basen av denna studie rekommenderar EAU pazopanib som ett möjligt behandlingsalternativ i första linjen för patienter i IMDC lågriskgrupp om inte bedöms tolerera kombinationsbehandling med TKI plus en PD1-hämmare.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Roll i andra och senare linjer

Monoterapi
Pazopanib som monoterapi kan i likhet med andra TKI-preparat som patienten inte tidigare erhållit övervägas i andra linjen (förutsatt att immunterapipreparat tidigare prövats i första linjen) eller senare linjer. Data för pazopanib i andra/senare linjer är emellertid svagare än för kabozantib respektive axitinib i monoterapi.

Remissversion

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

13.7.3.1.4 Sunitinib

Roll i första linjen

Monoterapi
Sunitinib är ett etablerat läkemedel vid njurcancer som i registreringsstudien förlängde PFS från 6 månader (interferon) till 11 månader (sunitinib)(19). Effekten av sunitinb varierar i förhållande till IMDC riskgrupp. I CheckMate 214 visades att patienter med klarcellig njurcancer av lågrisktyp hade större chans till objektiv tumörrespons med sunitinib som monoterapi (ORR 54%) jämfört med ipililumab plus nivolumab i kombination (ORR 29%). Immunterapi gav även kortare PFS än sunitinb hos lågriskpatienter, HR 1,84 (1,3-2,6). Immunterapi förbättrade inte heller totalöverlevnaden jämfört med sunitinib för lågriskpatienter, HR för död 1,19 (0,77-1,85)(10). Således är sunitinib att föredra jämfört med ipililumab plus nivolumab till lågriskpatienter. Emellertid visar flera mer aktuella fas III-studier att monoterapi med sunitinib ger kortare PFS och lägre andel objektiva responser jämfört med kombinationsbehandling med en TKI plus en PD(L)1-hämmare även för lågriskpatienter (13-15, 17). Vid lågrisksjukdom finns i nuläget, mot bakgrund av begränsad uppföljningstid, dock inga evidens för förlängd totalöverlevnad med kombination av TKI plus PD(L)1-hämmare i jämförelse med sunitinib (HR för död hittills ej signifikant vid lågrisk i samtliga publicerade studier). Sammantaget är det vårdprogramgruppens bedömning att sunitinib kan övervägas som första linjens preparat till patienter med klarcellig njurcancer av lågrisktyp, i synnerhet till patienter som inte bedöms tolerera kombinationsbehandling med en TKI plus immunterapi.

Behandling med sunitinib bör ges med 2 veckors behandling och en vecka utan behandling (2/1veckorschema), baserat på flera studier som visat lägre andel biverkningar och bättre följsamhet, jämfört med tidigare standardschema (4/2) med bibehållen effekt (20, 21).

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

Roll i andra linjen

Monoterapi
Sunitinib som monoterapi kan i likhet med andra TKI-preparat som patienten inte tidigare erhållit övervägas i andra linjen (förutsatt att immunterapipreparat tidigare prövats i första linjen) eller senare linjer. Data för sunitinib i andra/senare linjer är emellertid svagare än för kabozantib respektive axitinib i monoterapi.

Kombinationsbehandling
Evidens saknas

13.7.3.2 Mer sällan använda målriktade läkemedel

13.7.3.2.1 Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) är en humaniserad monoklonal antikropp riktad mot VEGF och är registrerad i kombination med interferon-α som behandling av metastaserad njurcancer. Två studier jämförde kombinationen med enbart interferon-α plus placebo. Båda studierna visade en

signifikant förlängd progressionsfri överlevnad för kombinationsarmen (AVOREN, CALGB 90206) (22, 23). Total överlevnad var likvärdig i båda studierna.

Kombinationen används numera sällan.

13.7.3.2.2 Everolimus

Everolimus (Afinitor) är en peroral mTOR-hämmare som tidigare var vanlig i andra eller tredje linjen och har nyligen använts som kontrollarm i jämförelse med aktuella läkemedel i andra eller senare linjer. För patienter som progredierat på såväl immunterapi som på minst ett TKI-preparat kan everolimus övervägas.

13.7.3.2.3 Sorafenib

Sorafenib (Nexavar) är en TKI som i andra linjen ger kortare PFS men jämförbar överlevnad som axitinib i monoterapi, se ovan.

13.7.3.2.4 Temsirolimus

Temsirolimus (Torisel) är en intravenös mTOR-hämmare som numera sällan används.

13.7.3.2.5 Tivozanib

Tivozanib (Fotvida) är en TKI selektiv för VEGFR

I en fas III-studie jämfördes tivozanib i första linjen med sorafenib (24). PFS var signifikant längre för tivozanib men totalöverlevnaden ökade inte. Tivozanib godkändes för behandling i första linjen i Sverige hösten 2018. Mot bakgrund av att sorafenib användes som kontrollarm och avsaknad av OS-fördel bedömer vårdprogrammet att tivozanib inte är ett förstahandsval.

I en fas III studie jämfördes tivozanib i tredje eller senare linje med sorafenib. Av tidigare behandlingar skulle minst en vara VEGF riktad behandling. PFS var signifikant längre för tivozanib 5.6 månader jämfört med sorafenib 3.9 månader.

13.7.4 Målriktade läkemedel med evidens för användning som inte är godkända för behandling i Sverige

13.7.4.1 Lenvatinib i kombination med everolimus

Lenvatinib i kombination med everolimus. En randomiserad fas II-studie (n=153) av patienter som tidigare behandlats med VEGF-riktad behandling har visat en förlängd PFS från 5,5 månader (everolimus som monoterapi) till 14,6 månader när lenvatinib gavs i kombination med everolimus (HR 0,40) (25). Toxiciteten var mer uttalad i kombinationsarmen med grad 3-4 AE 71% jämfört med 50%.

13.8 Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandling har ingen eller marginell effekt vid njurcancer och har för närvarande ingen indikation för rutinbehandling av metastaserad njurcancer förutom för vissa ovanliga subtyper, till exempel collecting duct carcinoma.

Remissversion

13.9 Övrig farmakologisk behandling

13.9.1 Skelettstärkande behandling

Behandling med bisfosfonater åstadkommer en långvarig hämning av osteoklasterna, vilket utnyttjas kliniskt för att hämma skelettdestruktion vid malign sjukdom. I en randomiserad studie där njurcancerpatienter med skelettmetastaser ingick har man påvisat att zoledronsyra kan förebygga skelettmorbiditet. Denosumab är en monoklonal antikropp riktad mot RANK-L, en ligand som är central för osteoklasternas bildning och funktion. Båda läkemedlen är godkända för att förebygga skelettrelaterade händelser.

Zoledronsyra eller denosumab kan rekommenderas till njurcancerpatienter med skelettmetastaser. Vid nedsatt njurfunktion är denosumab att föredra. Tandstatus bör värderas av specialisttandläkare och eventuellt behöver tandsanering göras innan start av behandling för att förebygga biverkning med osteonekros. Tillskott med D-vitamin och kalktillskott ges om patienten inte har hyperkalcemi. Kalciumnivån och njurfunktionen i serum bör följas (26).

13.10 Strålbehandling

13.10.1 Skelettmetastaser

Strålbehandling är indicerad vid skelettmetastaser för behandling av smärttillstånd, vid risk för spontanfraktur och vid ryggmärgskompression om operation inte är möjlig. I retrospektiva serier av patienter med skelettmetastaser svarar 60–80 % med reducerad smärta.

Strålbehandling bör övervägas postoperativt efter kirurgisk behandling av skelettmetastas (27).

13.10.1.1 Stråldoser

Vid strålbehandling av skelettmetastaser i pallierande syfte har singelfraktion 8 Gy visats ge likvärdig smärtlindring som 20 Gy på fyra fraktioner. Singelfraktioner har dock visats leda till högre behov av rebestrålning. Val av dos och fraktionering bör baseras på patientens förväntade överlevnadstid [66]. Vid mjukdelskomponent kan fraktionerad behandling exemplevis 5 Gy x 5 övervägas.

När skelettmetastasering har utvecklats till medullakompression och patienten har neurologiska symtom är kirurgisk dekompression följt av post-operativ strålbehandling förstahandsåtgärd med bättre funktionellt resultat än enbart strålbehandling (28). Vid kompressionssymtom av metastaser i ryggmärg eller hjärna ska kortikosteroider ges inför och i samband med strålbehandling.

13.10.2 Övriga metastaslokaler

Mjukdelsmetastaser kan bland annat ge upphov till obstruktion av luftvägar *vena cava superior-syndrom* med stas av centrala vener på grund av mediastinal metastasering pleural karcinos med vätskeutträdesmärtor på grund av nerv- eller kärlkompressionblödning.

Vid dessa symtom kan strålbehandling ge god palliation. Om lumeninskränkningen betingas av en endobronkiell metastas kan kirurgi med laser vara att föredra. Endobronkiell stent kan också övervägas. Vid singel- eller oligometastaser i hjärna ska neurokirurgiskt ingrepp övervägas alternativt stereotaktisk strålbehandling. Det finns inga klara riktlinjer för postoperativ

Remissversion

strålbehandling. . För patienter med större antal hjärnmetastaser eller som på annat sätt ej lämpar sig för riktad metastasbehandling ett kan helhjärnsbestrålning övervägas.

13.10.3 Stereotaktisk strålbehandling

Stereotaktisk strålbehandling kan vara ett alternativ till kirurgi vid lokalrecidiv och kan användas vid oligometastaser i till exempel hjärna eller lunga. Flera retrospektiva och mindre fas II-studier påvisar god effekt med långvarig lokal kontroll.

En svensk retrospektiv studie talar för att selekterade patienter kan uppnå lång överlevnad efter metastaskirurgi eller stereotaktisk strålbehandling. Denna studie visade även att patienter med ett fåtal synkrona metastaser kan ha nytta av sådan behandling (29, 30).

13.11 Omvårdnad

Rekommendationer

Patienterna bör få regelbunden symtommonitorering hos kontaktsjuksköterska eller behandlande läkare. Använd gärna Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -skala vid bedömning av symtom https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Patienterna bör få muntlig och skriftlig information om hantering av biverkningar.

Min vårdplan ska upprättas och uppdateras vid behov.

Patienter ska alltid erbjudas muntlig och skriftlig information om behandlingens syfte, duration och biverkningar https://cancercentrum.se/stockholm-gotland/cancerdiagnoser/njure/stod-vid-information/. Det är särskilt viktigt att patienter som genomgår systemisk behandling har en kontaktsjuksköterska med speciella kunskaper om nya behandlingsmetoder och deras biverkningar. Kontaktsjuksköterskan ska ha regelbunden kontakt med patienten och systematiskt utvärdera eventuella biverkningar och ge råd om lindring av dessa. En optimal hantering av biverkningar förbättrar behandlingsresultatet (31) och patientens livskvalitet. Kontaktsjuksköterskan och behandlande läkare bör uppmuntra patienten att berätta om hen använder naturläkemedel eller kosttillskott då dessa kan påverka behandlingen negativt. Se även avsnitt **Fel! Hittar inte referenskälla. Fel! Hittar inte referenskälla.**.

Omvårdnadsråd för hantering av biverkningar vid systemisk behandling se Stöddokumenten *Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med TKI* och *Bedömningsstöd för biverkningar vid behandling med immunterapi* under Regimbiblioteket http://www.regimbiblioteket.se/index.html.

Referenser

1. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval J-B, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2018;379(5):417-27.
2. Bex A, Albiges L, Ljungberg B, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines for Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma. European Urology. 2018;74(6):805-9.
3. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. Lancet Oncology. 2016;17(9):1317-24.
4. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini Bl, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1814-23.
5. Pal SK, Tangen C, Thompson IM, Balzer-Haas N, George DJ, Heng DYC, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10275):695-703.
6. Martínez Chanzá N, Xie W, Asim Bilen M, Dzimitrowicz H, Burkart J, Geynisman DM, et al. Cabozantinib in advanced non-clear-cell renal cell carcinoma: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncology. 2019;20(4):581-90.
7. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncology. 2016;17(3):378-88.
8. McDermott DF, Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, Langiewicz P, Matveev VB, et al. Open-Label, Single-Arm, Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(9):1029-39.
9. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, McDermott DF, Motzer RJ, Flaifel A, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2021;27(1):78-86.
10. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Frontera OA, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2018;378(14):1277-90.
11. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. European Journal of Cancer. 2018;94:115-25.
12. Motzer R, J,; Tannir, N, M,;McDermott, D,F,; et.al. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). ESMO: Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S678-S724. 10.1016/annonc/annonc675; 2021.

Remiss version

13. Rini Bl, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1116-27.
14. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;380(12):1103-15.
15. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. The New England journal of medicine. 2021;384(9):829-41.
16. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2015;373(19):1803-13.
17. 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. The New England journal of medicine. 2021;384(14):1289-300.
18. 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.
19. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(2):115-24.
20. Jonasch E, Slack RS, Geynisman DM, Hasanov E, Milowsky MI, Rathmell WK, et al. Phase II Study of Two Weeks on, One Week off Sunitinib Scheduling in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY. 2018;36(16):1588-+.
21. Kang HJ, Lee S. Tolerability of Alternative Dosing Schedules for Sunitinib: A Systematic Review and Meta-Analysis. Yonsei medical journal. 2020;61(10):837-43.
22. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol. 2010;28(13):2144-50.
23. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol. 2010;28(13):2137-43.
24. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-9.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015;16(15):1473-82.
26. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2011;29(9):1125-32.
27. Townsend PW, Smalley SR, Cozad SC, Rosenthal HG, Hassanein RE. Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(1):43-9.

Remiss version

28. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):643-8.
29. Stenman M, Sinclair G, Paavola P, Wersall P, Harmenberg U, Lindskog M. Overall survival after stereotactic radiotherapy or surgical metastasectomy in oligometastatic renal cell carcinoma patients treated at two Swedish centres 2005-2014. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2018;127(3):501-6.
30. Stenman M, Benmakhlouf H, Wersäll P, Johnstone P, Hatiboglu MA, Mayer-da-Silva J, et al. Metastatic renal cell carcinoma to the brain: optimizing patient selection for gamma knife radiosurgery. Acta Neurochirurgica. 2021;163(2):333-42.
31. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(6):557-65.

Remissversion

Vårdprogramgruppens medlemmar

Ordförande
Börje Ljungberg, ordförande, professor, urolog, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.

Patientrepresentanter
Jörgen Jehander, ordförande, patientföreningen Njurcancerföreningen.
Olle Karlsson, patientföreningen Njurcancerföreningen.

Regionala representanter
Norr
Britt-Inger Dahlin, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska, Urologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå.
Fabian Hofman, överläkare, urolog, Urologkliniken Sunderby sjukhus.

Stockholm-Gotland
Ulrika Harmenberg, docent, onkolog, patientområde bäckencancer, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.
Johanna Lidén, specialistsjuksköterska i onkologi, kontaktsjuksköterska, patientområde bäckencancer, Tema cancer, Karolinska Universitetssjukhus, Stockholm.

Syd
Bianca Scholtz, bitr överläkare, urolog, Urologiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Susanna Holst, bitr överläkare, radiolog, gastro-/urosektionen, Bild och funktion, Skånes Universitetssjukhus, Malmö
Stefan Sköld,

Sydöst
Tomasz Jakubczyk, med. dr, urolog, Urologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping
Linn Pettersson, specialistläkare, onkolog, Onkologiska kliniken, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping.

Uppsala-Örebro
Per Lindblad, universitetslektor, urolog, Institutionen för medicinska vetenskaper, Universitetssjukhuset Örebro
Pernilla Helgesson, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska, urologkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Pernilla Sundqvist, urolog, Urologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Remissversion

Väst
Mikael Hellström, professor, radiolog, verksamhet radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Martin Johansson, professor, patolog, Verksamhet Klinisk patologi och genetik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Magnus Fovaeus, docent, urolog, verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Cristin Johansson, leg. sjuksköterska, kontaktsjuksköterska, Urologiska kliniken, NU-sjukvården, Uddevalla sjukhus
Sven Lundstam, docent, urolog, verksamhet urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

15.1 Tidigare medlemmar i vårdprogramgruppen

Anna-Karin Ax, Peter Elfving, Annika Håkansson, Åsa Jellvert, Ann-Helen Scherman Plogell och Marcus Thomasson.

15.2 Stödteam Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Ann-Sofi Oddestad, vårdprogramsekreterare, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Bodil Westman, utvecklingssjuksköterska, Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland

Soheila Hosseinnia, statistiker, Regionalt cancercentrum, Stockholm-Gotland

15.3 Jäv och andra bindningar

Vårdprogramarbetet har skett utan stöd från läkemedelsindustrin eller andra externa parter. Medlemmarna i vårdprogramgruppen har lämnat in jävsdeklarationer som har granskats och godkänts av RCC. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer, inklusive föreläsaruppdrag, kan fås från Regionalt cancercentrum Stockholm-Gotland.

Remissversion