

Notat til Medicinrådets vurderinger af immunterapi i kombination med tyrosinkinasehæmmere til behandling af patienter med clearcelle metastatisk nyrekræft i intermediær/ dårlig prognosegruppe



Indholdsfortegnelse

1.	Formål	3
2.	Evidensgennemgang	3
2.1	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der klinisk vurderes at have bedre gavn af behandling med IO+TKI fremfor nivo/ipi.....	3
2.1.1	Patientkarakteristika	3
2.1.2	Narrativ sammenligning af effekten af IO+TKI sammenlignet med nivo/ipi hos patienter beskrevet i afsnit 2.1.1	4
2.1.2.1	Patienter med stor sygdomsbyrde eller aggressiv sygdom	5
2.1.2.2	Responrater og progressionsfri overlevelse.....	6
2.1.2.3	Patienter med autoimmune sygdomme.....	7
2.2	Effekt af IO+TKI i klinisk praksis (real-world evidens (RWE))	8
3.	Diskussion	13
4.	Referencer	14
5.	Sammensætning af fagudvalg	17
6.	Versionslog	18
7.	Bilag 1	19
7.1	Observeret median PFS og OS for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe – nyeste resultater.....	19
8.	Bilag 2	20
8.1	Søgestreng fra embase.com	20
8.2	Oversigt over inkluderede artikler fra den targeterede litteratursøgning.....	21

©Medicinerådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 30. januar 2025



1. Formål

Medicinrådet ønsker med dette notat at belyse:

- Hvad karakteriserer de patienter med clearcelle metastatisk nyrekræft (mRCC) i intermediær/dårlig prognosegruppe, der klinisk vurderes at have bedre gavn af behandling med immunterapi i kombination med en tyrosinkinasehæmmer (IO+TKI) fremfor nivolumab i kombination med ipilimumab (nivo/ipi) og hvad er evidensen for effekten af IO+TKI hos disse patienter?
- Beskrive evidensen for effekten af IO+TKI i klinisk praksis sammenlignet med nivo/ipi (real-world evidens (RWE)).

2. Evidensgennemgang

2.1 Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, der klinisk vurderes at have bedre gavn af behandling med IO+TKI fremfor nivo/ipi

Blandt mRCC patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er der patienter, der klinisk vurderes at have bedre gavn af en IO+TKI-behandling fremfor standardbehandlingen nivo/ipi. Da IO+TKI-behandlinger ikke er anbefalet som standardbehandling i dansk klinisk praksis, behandles disse patienter aktuelt med nuværende 2. valg i lægemiddelrekommandationen, som er sunitinib [1], evt. efterfulgt af immunterapi ved progression.

2.1.1 Patientkarakteristika

Patientpopulation udgør omkring 20-30 % af patienterne i intermediær/dårlig prognosegruppe eller omkring 40-50 patienter om året.

Følgende kliniske parametre karakteriserer patienterne og understøtter behandling med IO+TKI fremfor nivo/ipi:

- Svært aggressiv sygdom med stor tumorbyrde og deraf mange symptomer i form af smerter, træthed, dyspnø og almen svækkelse, hvor hurtig sygdomskontrol er afgørende.
- Metastaser i nærheden af ryggraden, hvor tumorsvind er vigtigt, og hvor dobbelt immunterapi med både anti-PD-1 og anti-CTLA-4 (nivo/ipi) medfører en øget risiko for flair (vækst som led i respons) og dermed medullær kompression, i forhold til enkelt immunterapi i kombination med TKI.



- Metastaser i centralnervesystemet (CNS), hvor der er behov for prednisolon i starten af behandlingen, hvilket reducerer effekten af dobbelt immunterapi. Her kan patienten opstartes med TKI og tillægges IO efter udtrapning af prednisolon.

Disse patienter har først og fremmest behov for et hurtigt respons og behov for, at sygdommen ikke progredierer. Med andre ord er en høj responsrate, en høj sygdomskontrolrate og en lang progressionsfri overlevelse afgørende for patientpopulationen.

Derudover fravælges behandling med nivo/ipi hos patienter med autoimmune sygdomme (rheumatoid artrit, Mb Crohn, colitis ulcerosa mm.) grundet risiko for opblussen i eksisterende lidelse (ca. 10 patienter om året).

2.1.2 Narrativ sammenligning af effekten af IO+TKI sammenlignet med nivo/ipi hos patienter beskrevet i afsnit 2.1.1

Der findes ikke direkte "head-to-head" sammenligninger af nivo/ipi og IO+TKI i randomiserede kliniske forsøg men alle studierne har sunitinib som fælles komparator. Grundet forskel i subgruppedefinitioner mm. er en statistisk indirekte sammenligning ikke mulig. Data fra studierne bliver derfor sammenlignet narrativt.

Tabel 1 giver oversigt over de kliniske studier, hvor effekten af de ligestillede IO+TKI-behandlinger og nivo/ipi til patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe er undersøgt. Bilag 1 giver oversigt over de nyeste resultater for progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) fra studierne.

Tabel 1. Kliniske studier

Studie	Intervention	Komparator
Checkmate-214	Nivolumab/ipilimumab (nivo/ipi)	Sunitinib
Keynote-426	Pembrolizumab/axitinib (pembro/axi)	Sunitinib
CLEAR/Keynote-581	Pembrolizumab/lenvatinib (pembro/lenva)	Sunitinib
Checkmate-9ER	Nivolumab/cabozantinib (nivo/cabo)	Sunitinib



2.1.2.1 Patienter med stor sygdomsbyrde eller aggressiv sygdom

Nivolumab/ipilimumab

Fra Checkmate-214-studiet er det publiceret, at responders og komplette responders til nivo/ipi generelt havde lavere sygdomsbyrde, færre metastatiske sites og færre knogle/-nyremetastaser end non-respondere [2]. Hos patienter i behandling med nivo/ipi var median summeret tumorvolumen 61 mm og 42 mm i hhv. reponders og komplette responders sammenlignet med 70 mm i ikke-responders i Checkmate-214-studiet [2]. Der findes to RWE-studier med nivo/ipi, der rapporterer effekten på baggrund af tumorbyrde og lokation af metastaser. Det ene viser, at i en population behandlet med nivo/ipi, hvor man opdelte patienter i hhv. høj (over medianen på 63 mm summeret tumorvolumen) og lav tumorvolumen (under medianen på 63 mm summeret tumorvolumen), havde patienter med høj tumorvolumen kun halvt så lang median progressionsfri overlevelse (PFS), som patienter med lav initial tumorvolumen (6,08 vs. 12,5 mdr., $p=0,0134$ [3]). Det andet studie viser at nivo/ipi vs. TKI monoterapi har en større effekt hos patienter med lungemetastaser (HR for PFS = 0,47 (95 % CI 0,23; 0,97)) og spredning til lymfeknuderne (HR for PFS = 0,37 (95 % CI 0,13; 1,04)) sammenlignet med patienter med metastaser i knogle og lever (HR for PFS på hhv. 0,94 (95 % CI 0,45; 1,94) og 0,93 (95 % CI 0,39; 2,21) [4]). Sammenlignelige resultater er for nyligt blevet publiceret fra Checkmate-214-studiet (HR for PFS = 0,77 (95 % CI 0,64; 0,93), 0,85 (95 % CI 0,61; 1,18) og 1,07 (95 % CI 0,76; 1,51) hos hhv. patienter med lunge-, lever og knoglemetastaser) [5]. Disse to RWE-studier - sammen med data fra Checkmate-214 - peger altså på, at de bedste responser ved behandling med nivo/ipi ses hos patienter med mindre tumorbyrde og mindre aggressiv sygdom, målt henholdsvis direkte ved tumorstørrelse eller indirekte ved metastasernes lokalisation.

IO+TKI

Patienter behandlet med pembro/lenva i CLEAR-studiet blev stratificeret efter tumorbyrde, målt som opsummeret antal mm tumor i target-læsionerne og opdelt i 4 lige store kvartaler (Q1: < 35 mm; Q2: 35-60 mm; Q3: 60-108,5 mm; Q4: > 108,5 mm). PFS-kurverne for de 4 grupper var overordnet set overlappende med median PFS mellem 22,1 - 27,7 mdr. uden nogen direkte sammenhæng med tumorbyrde [6]. Ligeledes er det vist i studiet, at effekten af pembro/lenva er bedre hos patienter med metastaser i lunge, knogler eller lever ved baseline, sammenlignet med sunitinib (HR for PFS = 0,32 (95 % CI 0,25; 0,41), 0,33 (95 % CI 0,21; 0,52) og 0,43 (95 % CI 0,25; 0,75) hos hhv. patienter med lunge-, knogle- og levermetastaser) [7]. Ydermere indikerer data fra studiet, at effekten er bedre hos patienter med tumorvolumen større end medianen (= 60 mm) sammenlignet med patienter med mindre tumorbyrde end medianen. HR for PFS var 0,39 (95 % CI 0,29; 0,53) og odds ratio for objektiv responsrate (ORR) var 10,5 (95 % CI 6,08; 18,13) hos patienter med større tumorvolumen end median sammenlignet med en HR for PFS på 0,53 (95 % CI 0,40; 0,71) og odds ratio for ORR på 3,14 (95 % CI 1,94; 5,07) hos patienter med mindre tumorvolumen end median [8]. Desuden ses bedre effekt af pembro/lenva overfor sunitinib hos patienter med > 2 lokationer med metastaser sammenholdt med patienter, der kun havde 1 lokation med metastaser (HR for PFS 0,40 (95 % CI 0,31; 0,50) vs. 0,60 (95 % CI 0,41; 0,87) samt Odds Ratio for ORR 5,06 (95 % CI 3,40; 7,53) vs. 2,98 (95 % CI 1,71; 5,21) for hhv. patienter med > 2 vs. 1 metastase ved



baseline) [8]. Ligeledes har nivo/cabo vist bedre effekt sammenlignet med sunitinib hos patienter med lever-/knoglemetastaser end hos patienter uden dette for både OS, PFS og ORR [9]. Her var der igen tale om en analyse, der blev foretaget for at undersøge effekten i de dårligst stillede patienter, hvor nivo/ipi har vist sig at have en mindre udtalt effekt.

Samlet indikere disse data, at patienter med stor tumorbyrde og aggressiv sygdom har bedre effekt af behandling med IO+TKI fremfor nivo/ipi.

2.1.2.2 Responsrater og progressionsfri overlevelse

De underliggende kliniske studier har vist, at behandling med IO+TKI giver højere responsrater og længere PFS end behandling med nivo/ipi, hvilket er vigtigt for en patientpopulation med behov for hurtigt respons og behov for at sygdommen ikke progredierer.

Responsraten for nivo/ipi i Checkmate-214 er for patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe 42,1 % [10], mens responsraterne for intermediær/dårlig prognosegruppe ligger højere i IO+TKI-studierne; 72,4 % for pembro/lenva [11], 56,8 % for pembro/axi [12] og 52,6 % for nivo/cabo [13]. Samme trend med større effekt ved behandling med IO+TKI sammenlignet med nivo/ipi ses også for PFS, se Tabel 2.

Tabel 2. PFS og ORR hos patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe ved behandling med nivo/ipi eller IO+TKI

Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	ORR	Absolut forskel	Reference
CheckMate 214	Nivolumab/ipilimumab (n=425)	11,6 mdr.	3,3 mdr.	42,1 % (95 % CI 37,4; 47,0)	15,3 %-point	[10]
	Sunitinib (n=422)	8,3 mdr.	HR = 0,73 (95 % CI 0,61; 0,87)	26,8 % (95 % CI 22,6; 31,3)		
CLEAR	Pembrolizumab/lenvatinib (n=243)	22,1 mdr.	16,2 mdr.	72,4 % (95 % CI 66,8; 78,0)	43,6 %-point	[11,14]
	Sunitinib (n=229)	5,9 mdr.	HR = 0,43 (95 % CI 0,34; 0,55)	28,8 % (95 % CI 23,0; 34,7)		



Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	ORR	Absolut forskel	Reference
Keynote 426	Pembrolizum ab/axitinib (n=294)	13,8 mdr.	5,6 mdr.	56,8 %	21,9 %-point	[12]
	Sunitinib (n=298)	8,3 mdr.	HR = 0,68 (95 % CI 0,56; 0,82)	34,9 %		
CheckMate 9ER	Nivolumab/c abozantinib (n=249)	15,6 mdr.	8,5 mdr.	52,6 % (95 % CI 46,2; 58,9)	29,6 %-point	[13]
	Sunitinib (n=256)	7,1 mdr.	HR = 0,56 (95 % CI 0,46; 0,69)	23,0 % (95 % CI 18,0; 28,7)		

2.1.2.3 Patienter med autoimmune sygdomme

For denne patientgruppe findes ingen separate data, og anbefalingen er derfor udelukkende givet ud fra en faglig klinisk vurdering og afvejning af komorbiditet.

Hos patienter med autoimmune sygdomme forventes en øget risiko ved at give nivo/ipi fremfor at give en IO+TK-behandling, da der er højere immunrelaterede bivirkninger ved dobbelt immunterapi, hvilket også ses ved et fordoblet højdosis-steroidbrug ved dobbelt immunterapi sammenlignet med enkelt immunterapi i kombination med TKI [10,15–17]. Patienterne behandles derfor aktuelt med sunitinib monoterapi i dansk klinisk praksis.

Det er veldokumenteret i 3 store fase-III studier, at behandling med IO+TKI er overlegen TKI monoterapi med hensyn til både OS, PFS og ORR [18]. Klinisk erfaring viser desuden, at en stor del af de patienter, der ikke kan tilbydes behandling med nivo/ipi, befinder sig i dårlig prognosegruppe grundet f.eks. dårlig performancestatus (Karnofsky PS < 80 %), eller generel svækkelse og inflammation, der ses i unormale blodprøveværdier som hæmoglobin, forhøjede trombocytter og neutrofiler og calcium. Da TKI monoterapi har dårligst effekt hos netop patienter i dårlig prognosegruppe, vil dette være en gruppe, hvor muligheden for at give IO+TKI i stedet for TKI monoterapi vil være væsentlig.



2.2 Effekt af IO+TKI i klinisk praksis (real-world evidens (RWE))

Medicinrådet har foretaget en targeteret litteratursøgning (EMBASE og MEDLINE) for at frembringe evidens (RWE/observationelle o.l.) for effekten af IO+TKI udover det kliniske studieprogram (se søgetermer i Bilag 2). I alt 235 artikler blev screenet på titel/abstrakt niveau hvoraf 18 fuldtekstartikler blev inkluderet. Kun artikler med data på patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe og relevante effektmål (OS og PFS) blev inkluderet. Bilag 2 giver oversigt over de inkluderede artikler. Tabel 3 giver oversigt over data fra udvalgte artikler med særlig fokus på patienter med mRCC i intermediær/dårlig prognosegruppe, der ikke opfylder inklusionskriterierne i de kliniske studier eller patienter med de karakteristika som beskrevet i afsnit 2.1.1.

RWE indikerer, at effekten af IO+TKI-behandlingerne er mindst lige så god som effekten af nivo/ipi, og at begge typer behandlinger er bedre end TKI-monoterapi, hvilket er i henhold med de kliniske studier. Af Tabel 3 fremgår der, at hos patienter, der ikke opfylder studierne inklusionskriterier, hos patienter med hjernemetastaser og hos patienter i dårlig prognosegruppe, indikerer data, at effekten af IO+TKI-behandling var bedre end TKI monoterapi.



Tabel 3. OS-, PFS- og ORR-data fra udvalgte RWE-artikler

Studie	Patientpopulation	Lægemiddel	Median OS (95 % CI)	Signifikans	Median PFS (95 % CI)	Signifikans	Reference
Santoni et al. 2023	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe med lungemetastaser	Nivo/ipi (n=224)	28,3 mdr. (20,0; 41,0)	p=0,028	10,4 mdr. (6,5; 15,0)	p=0,120	[19]
ARON-1-studiet		IO+TKI (n=214)	60,8 mdr. (27,3; 60,8)		11,4 mdr. (9,6; 18,8)		
Santoni et al. 2023	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe med levermetastaser	Nivo/ipi (n=57)	25,9 mdr. (10,0; 30,2)	p=0,033	5,8 mdr. (3,6; 11,5)	p=0,004	[19]
ARON-1-studiet		IO+TKI (n=67)	55,7 mdr. (22,1; 60,8)		16,6 mdr. (10,8; 27,6)		
Santoni et al. 2023	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe med knoglemetastaser	Nivo/ipi (n ukendt)	22,2 mdr. (15,4; 28,3)	p=0,159	6,8 mdr. (4,8; 11,3)	p=0,077	[19]
ARON-1-studiet		IO+TKI (n ukendt)	27,3 mdr. (19,1; 55,7)		11,0 mdr. (8,0; 16,6)		
Santoni et al. 2023	Patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe med hjernemetastaser	Nivo/ipi (n ukendt)	13,2 mdr. (6,0; 41,0)	p=0,221	5,5 mdr. (2,1; 10,4)	p=0,306	[19]
ARON-1-studiet		IO+TKI (n ukendt)	22,1 mdr. (18,0; 22,1)		10,4 mdr. (3,6; 13,0)		



Studie	Patientpopulation	Lægemeddel	Median OS (95 % CI)	Signifikans	Median PFS (95 % CI)	Signifikans	Reference
Santoni et al. 2024 ARON-1-studiet	Patienter i intermediær prognosegruppe	Nivo/ipi (n=301)	40,2 mdr. (29,6; 51,6)	p=0,047	13,2 mdr. (29,6; 51,6)	p=<0,001	[20]
		IO+TKI (n=353)	55,7 mdr. (31,4; 55,7)		30,7 mdr. (16,5; 55,7)		
Santoni et al. 2024 ARON-1-studiet	Patienter i dårlig prognosegruppe	Nivo/ipi (n=144)	18,4 mdr. (11,9; 29,7)	p=0,613	10,0 mdr. (6,0; 19,4)	p=0,614	[20]
		IO+TKI (n=132)	15,5 mdr. (12,4; 32,7)		11,6 mdr. (7,0; 14,9)		
Ishihara et al.	Patienter med mRCC, der opfylder studiets inklusionskriterier (78,7 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	Nivo/ipi og IO+TKI (n=76)	NR (31,0; NR)	p=0,0906	13,1 mdr. (7,66; 24,0)	p=0,287	[21]
		TKI monoterapi (n=159)	43,0 mdr. (31,5; 74,3)		14,7 mdr. (12,0; 19,1)		
	Patienter med mRCC, der ikke opfylder studiets inklusionskriterier (92,2 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	Nivo/ipi og IO+TKI (n=76)	33,7 mdr. (20,8; 38,4)	p=0,0208	7,36 mdr. (4,54; 13,3)	p=0,0708	
		TKI monoterapi (n=156)	17,8 mdr. (14,1; 22,5)		6,15 mdr. (5,06; 7,89)		



Studie	Patientpopulation	Lægemiddel	Median OS (95 % CI)	Signifikans	Median PFS (95 % CI)	Signifikans	Reference
Nemoto et al.	Patienter med mRCC, der opfylder studiets inklusionskriterier (82,2 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	Nivo/ipi (n=27) – 60 %	Ikke nået	p=0,634	24,0 mdr. (7,6; 28,2)	p=0,416	[22]
		Pem/axi (n=14) – 31 %	1-års OS-rate 87,0 %				
		Ave/axi (n=4) – 9 %					
	Patienter med mRCC, der ikke opfylder studiets inklusionskriterier (100 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	Nivo/ipi (n=40) – 83 %	Ikke nået	11,0 mdr. (4,1; 18,6)			
		Pem/axi (n=6) – 13 %	1-års OS-rate 85,3 %				
		Ave/axi (n=2) – 4 %					
Takemura et al.	mRCC patienter med hjernemetastaser (85 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	IO-baserede behandlinger (n=99) – 25 %	22,8 mdr. (18,3; 25,9)	p<0,001	-		[23]
		TKI (n=288) – 75 %					
	mRCC patienter uden hjernemetastaser (82 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe)	Ingen info om behandlinger (n=4.396)	34,7 mdr. (32,7; 37,0)				
		mRCC patienter med hjernemetastaser	IO-baserede behandlinger (n=99) – 25 %	32,7 mdr. (22,3; NR)	p=0,019	-	
	TKI (n=288) – 75 %	20,6 mdr. (15,7; 24,5)					



Studie	Patientpopulation	Lægemiddel	Median OS (95 % CI)	Signifikans	Median PFS (95 % CI)	Signifikans	Reference
Carril-Ajuria et al.	mRCC patienter i dårlig performancestatus (≥ 2)	Nivo/ipi (n=45) 38 % i intermediær og 62 % i dårlig prognosegruppe	9,8 mdr. (5,5; 16,0)	p=0,286	Median PFS - 3,8 mdr. (2,6; 7,6)	PFS – p=0,842 ORR – p=0,379	[24]
		Pem/axi (n=25) 32 % i intermediær og 68 % i dårlig prognosegruppe	Ikke nået		Median PFS – 6,0 mdr. (2,8; 11,6)		
Jo et al.	mRCC patienter i dårlig prognosegruppe	IO-baserede behandlinger (n=25)	24,3 mdr.	HR=0,567 (95 % CI 0,258; 1,246) p=0,158	Median PFS - 9,3 mdr.	HR=0,339 (95 % CI 0,182; 0,630) p=0,001	[25]
		Nivo/ipi (n=16) – 64 %			ORR – 60 %		
		Pem/axi (n=9) – 36 %					
		TKI (n=36)	14,8 mdr.		Median PFS - 3,4 mdr.		
		Sunitinib (n=29) – 80,6 %			ORR – 19%		
		Pazopanib (n=7) – 19,4 %					



3. Diskussion

Blandt mRCC-patienter i intermediær/dårlig prognosegruppe er der patienter, der klinisk vurderes at have bedre gavn af en IO+TKI-behandling fremfor standardbehandlingen nivo/ipi. Formålet med dette notat er at beskrive hvad karakteriserer denne patientpopulation, hvad er evidensen for effekten af IO+TKI her og hvad er evidensen for effekten af IO+TKI-behandlinger i klinisk praksis.

Data fra de kliniske studier viser, at PFS er kortere, og responsrater er lavere med nivo/ipi sammenlignet med IO+TKI-behandlinger. Derudover indikerer studierne, at effekten af nivo/ipi er mindre god hos patienter med lever- og knoglemetastaser end hos patienter med metastaser i lunger/lymfeknuder mens for IO+TKI-behandlinger er effekten uafhængig af lever-/knoglemetastaser vs. andre sites (vist for pembro/lenva i CLEAR-studiet).

Det er dokumenteret for pembro/lenva, at effekten er lige så god eller bedre (og lige så langvarig) hos patienter med større tumorbyrde end hos patienter med mindre tumorbyrde. Denne evidens findes ikke for nivo/ipi, tværtimod illustrerer RWE-studier og Checkmate-214 det modsatte.

Sluttelig indikerer RWE, at effekten af IO+TKI-behandlingerne er mindst lige så god som effekten af nivo/ipi og at begge typer behandlinger er bedre end TKI-monoterapi, hvilket er i overensstemmelse med de kliniske studier.

Overordnet set peger evidensen på, at en væsentlig del af de patienter, der progredierer inden for første år på nivo/ipi, i høj grad er patienter med stor tumorbyrde, levermetastaser (eller ikke-lungemetastaser), og hurtigt/aggressivt voksende tumorer og hvor der forventes at være gavn af behandling med IO+TKI.



4. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. lægemidler til metastatisk nyrekræft, vers. 2.2. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/nyrekræft>
2. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Arén Frontera O, Hammers HJ, Carducci MA, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2019;20(10):1370–85. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204519304139>
3. Ishihara H, Kondo T, Nakamura K, Nemoto Y, Tachibana H, Fukuda H, et al. Association of tumor burden with outcome in first-line therapy with nivolumab plus ipilimumab for previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* [internet]. 2021;51(12):1751–6. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jjco/article/51/12/1751/6366074>
4. Kato R, Matsuura T, Maekawa S, Kato Y, Kanehira M, Takata R, et al. Site-specific patterns of early response to nivolumab plus ipilimumab therapy in advanced renal cell carcinoma patients compared with tyrosine-kinase inhibitors. *Int Immunopharmacol* [internet]. 2022;113:109443. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576922009286>
5. Tannir NM, Albigès L, McDermott DF, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 8-year follow-up results of efficacy and safety from the phase III CheckMate 214 trial. *Ann Oncol* [internet]. 2024;35(11):1026–38. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753424015163>
6. Grünwald V. ASCO GU Congress 2024, Abstract #364, Subgroup analysis of the CLEAR trial. I 2024. Tilgængelig fra: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2024/asco-gu-2024-kidney-cancer/149442-asco-gu-2024-subgroup-analyses-of-efficacy-outcomes-by-baseline-tumor-size-in-the-phase-3-open-label-clear-trial.html>
7. Grünwald V, Powles T, Eto M, Kopyltsov E, Rha SY, Porta C, et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Front Oncol* [internet]. 2023;13. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1223282/full>
8. Gruenwald V, McKay RR, Buchler T, Eto M, Park SH, Takagi T, et al. 1903P Tumor response by baseline metastases in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) treated with lenvatinib (L) plus pembrolizumab (P) vs sunitinib (S): Post hoc analysis of the CLEAR trial. *Ann Oncol* [internet]. 2023;34:S1024–5. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423019701>
9. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursion MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced



- renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2022;23(7):888–98. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147020452200290X>
10. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, Burotto M, Choueiri TK, Hammers HJ, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* [internet]. 2022;128(11):2085–97. Tilgængelig fra: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.34180>
 11. Grünwald V, Powles T, Kopyltsov E, Kozlov V, Alonso-Gordoa T, Eto M, et al. Survival by Depth of Response and Efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma: Analysis of the Phase 3 Randomized CLEAR Study. *Eur Urol Oncol* [internet]. 2023;6(4):437–46. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931123000287>
 12. ASCO 2023: Pembrolizumab + Axitinib Versus Sunitinib as First-Line Therapy for Advanced Clear Cell RCC: 5-Year Analysis of KEYNOTE-426. Tilgængelig fra: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2023/asco-2023-kidney-cancer/144965-asco-2023-pembrolizumab-axitinib-versus-sunitinib-as-first-line-therapy-for-advanced-clear-cell-rcc-5-year-analysis-of-keynote-426.html>
 13. Powles T, Burotto M, Escudier B, Apolo AB, Bourlon MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. *ESMO Open* [internet]. 2024;9(5):102994. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702924007622>
 14. Motzer RJ, Porta C, Eto M, Powles T, Grünwald V, Hutson TE, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab Versus Sunitinib in First-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma: Final Prespecified Overall Survival Analysis of CLEAR, a Phase III Study. *J Clin Oncol* [internet]. 2024;42(11):1222–8. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.01569>
 15. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2018;378(14):1277–90. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1712126>
 16. 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* [internet]. 2019;380(12):1116–27. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816714>
 17. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol* [internet]. 2020;31(6):724–44. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092375342036364X>
 18. Medicinrådet. Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag vedrørende lægemidler til metastatisk nyrekræft - version 1.0. 2023; Tilgængelig fra:



<https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/nyrekraeft>

19. Santoni M, Massari F, Myint ZW, Iacovelli R, Pichler M, Basso U, et al. Global Real-World Outcomes of Patients Receiving Immuno-Oncology Combinations for Advanced Renal Cell Carcinoma: The ARON-1 Study. *Target Oncol* [internet]. 2023;18(4):559–70. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-023-00978-2>
20. Santoni M, Buti S, Myint ZW, Maruzzo M, Iacovelli R, Pichler M, et al. Real-world Outcome of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma and Intermediate- or Poor-risk International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Criteria Treated by Immune-oncology Combinations: Differential Effectiveness by Risk Group? *Eur Urol Oncol* [internet]. 2024;7(1):102–11. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931123001451>
21. Ishihara H, Nemoto Y, Nakamura K, Tachibana H, Ikeda T, Fukuda H, et al. Comparison of Outcomes Between Therapeutic Combinations Based on Immune Checkpoint Inhibitors or Tyrosine Kinase Inhibitor Monotherapy for First-Line Therapy of Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Outside of Clinical Trials: A Real-World Retrospec. *Target Oncol* [internet]. 2023;18(2):209–20. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-023-00956-8>
22. Nemoto Y, Ishihara H, Nakamura K, Tachibana H, Fukuda H, Yoshida K, et al. Efficacy and Safety of Immunotherapy-Based Combinations as First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Patients Who Do Not Meet Trial Eligibility Criteria. *Target Oncol* [internet]. 2022;17(4):475–82. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/10.1007/s11523-022-00896-9>
23. Takemura K, Lemelin A, Ernst MS, Wells JC, Saliby RM, El Zarif T, et al. Outcomes of Patients with Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma Receiving First-line Therapies: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* [internet]. 2024; Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283824000058>
24. Carril-Ajuria L, Colomba E, Romero-Ferreiro C, Cerbone L, Ratta R, Barthelemy P, et al. Frontline immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in metastatic renal cell carcinoma patients with poor performance status. *Eur J Cancer* [internet]. 2023;180:21–9. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804922017580>
25. Jo H, Hong J, Kim H, Kim HR, Kwon GY, Kang KA, et al. A Retrospective Study of First-Line Therapy Involving Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Poor Risk Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol* [internet]. 2022;12. Tilgængelig fra: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.874385/full>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedr. nyrekræft

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



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



7. Bilag 1

7.1 Observeret median PFS og OS for patienter med clearcelle mRCC i IMDC-dårlig/intermediær prognosegruppe – nyeste resultater

Studie	Lægemiddel	Observeret median PFS	Absolut og relativ forskel	Observeret median OS	Absolut og relativ forskel	Median opfølgningstid	Reference
CLEAR	Pembrolizumab/ lenvatinib (n=243)	22,1 mdr.	16,2 mdr. HR = 0,43 (0,34; 0,55)	47,9 mdr.	13,6 mdr. HR = 0,74 (0,57; 0,96)	Ca. 49 mdr.	[14]
	Sunitinib (n=229)	5,9 mdr.		34,3 mdr.			
CheckMate 214	Nivolumab/ipili mumab (n=425)	12,4 mdr.	3,9 mdr. HR = 0,73 (0,61; 0,87)	46,7 mdr.	20,7 mdr. HR = 0,69 (0,54; 0,81)	99,1 mdr.	[5]
	Sunitinib (n=422)	8,5 mdr.		26,0 mdr.			
Keynote 426	Pembrolizumab/ axitinib (n=294)	13,8 mdr.	5,6 mdr. HR = 0,68 (0,56; 0,82)	42,2 mdr.	12,9 mdr. HR = 0,76 (0,62; 0,93)	67 mdr.	[12]
	Sunitinib (n=298)	8,3 mdr.		29,3 mdr.			
CheckMate 9ER	Nivolumab/cabo zantinib (n=249)	15,6 mdr.	8,5 mdr. HR = 0,56 (0,46; 0,69)	49,5 mdr.	20,3 mdr. HR = 0,65 (0,51; 0,83)	44 mdr.	[13]
	Sunitinib (n=256)	7,1 mdr.		29,2 mdr.			



8. Bilag 2

8.1 Søgstreng fra embase.com

No.	Query	Results
1	'renal cell carcinoma'/exp/mj AND ('advanced cancer'/de OR 'metastasis'/exp)	7642
2	((('renal cell cancer' OR 'renal cell carcinoma*' OR 'renal cell adenocarcinoma*' OR rcc OR 'kidney cell carcinoma*' OR 'kidney adenocarcinoma*') NEAR/4 (advanced OR metastas* OR metastatic OR recurr*)):ti	16309
3	#1 OR #2	20537
4	'second line':ti OR '2nd line':ti OR '2 l':ti OR '2l':ti OR pretreated:ti OR 'pre treated':ti	18779
5	'conference abstract':it OR 'conference abstract'/de	5213457
6	#3 NOT (#4 OR #5)	13784
7	'real world':ti,ab OR 'real life':ti,ab OR database:ti,ab OR registry:ti,ab OR registries:ti,ab OR retrospective*:ti,ab OR cohort*:ti,ab OR observational:ti,ab OR nationwide:ti,ab OR 'population based' OR 'nation wide':ti,ab OR prospective*:ti,ab	5109149
8	#6 AND #7	3971
9	(immuno*:ti OR immune:ti OR io:ti OR ici*:ti OR checkpoint:ti) AND (tki*:ti OR 'tyrosine kinase inhibit*':ti OR vegf:ti OR 'anti angiogenic':ti)	1308
10	(immune:ti OR immuno*:ti OR io:ti OR ici*:ti OR checkpoint:ti) AND (combination*:ti OR combining:ti OR coadministration:ti OR 'co administration':ti)	9833
11	#8 AND (#9 OR #10)	84
12	((('io OR ici*' NEAR/3 tki*):ti,ab) OR (((io based' OR 'ici based') NEAR/1 combination*):ti,ab)	806
13	#8 AND #12	78
14	('antineoplastic monoclonal antibody'/mj OR 'immune checkpoint inhibitor'/mj) AND 'protein tyrosine kinase inhibitor'/mj	282
15	#8 AND #14	38
16	('nivolumab'/mj OR 'pembrolizumab'/mj) AND ('axitinib'/mj OR 'cabozantinib'/mj OR 'lenvatinib'/mj)	851
17	#8 AND #16	67
18	((nivolumab OR pembrolizumab) NEAR/6 (axitinib OR cabozantinib OR lenvatinib)):ti,ab	1645
19	#8 AND #18	113
20	#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #19	245
21	(#11 OR #13 OR #15 OR #17 OR #19) AND [2020-2024]/py	224
22	'up front':ti,ab OR frontline:ti,ab OR 'front line':ti,ab OR 'first line':ti,ab OR firstline:ti,ab OR '1st line':ti,ab OR '1l':ti,ab OR '1 l':ti,ab OR untreated:ti,ab OR 'un treated':ti,ab OR 'treatment naive':ti,ab	580599
23	((intermediate OR poor OR unfavorable) NEAR/8 (risk OR prognos* OR categor* OR imdc OR 'international metastatic rcc database consortium' OR group* OR population* OR score)):ti,ab	449719
24	#21 AND #22 AND #23	62
25	#21 NOT #24	173



8.2 Oversigt over inkluderede artikler fra den targeterede litteratursøgning

Liu et al. 2024 (Kina)	Ældre patienter (≥ 60 år) med clearcelle RCC Median alder var 70 år	nivo/cab vs. nivo/sun	-	111 vs. 105	<p>Nivo/cab</p> <p>Lavrisiko – 0%</p> <p>Medium risiko – 43,24 %</p> <p>Højrisiko – 56,76 %</p> <p>Nivo/sun</p> <p>Lavrisiko – 0%</p> <p>Medium risiko – 39,05 %</p> <p>Højrisiko – 60,95 %</p>	<p>Den interkvartile rækkevidde af OS</p> <p>Niv/cab</p> <p>20,0 mdr. (15,0; 24,0)</p> <p>Nivo/sun</p> <p>15,0 mdr. (13,0; 19,5)</p>	<p>Nivo/cab</p> <p>72,97 %</p> <p>Nivo/sun</p> <p>85,71 %</p>	<p>Inklusionskriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Karnofsky-performance-skala-score ≥70 point 2. Estimeret overlevelsestid ≥ 3 mdr. 3. Målbare læsioner på CT eller MRI 4. Patienter var ≥ 60 år 5. Patientens kliniske data var tilgængelige <p>Eksklusionskriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienter, der modtog behandling med glukokortikoider el. immunsuppressive lægemidler 14 dage inden studiestart 2. Patienter med aktive CNS-sygdomme eller autoimmune sygdomme
---	--	-----------------------------	---	-------------	---	--	---	--



								3. Patienter med andre ondartede tumorer
Esterberg et al. 2024 (USA, Canada, UK, Frankrig, Tyskland og Spanien)	Avanceret RCC (88,8 % havde clearcelle) Median alder var 62,7 år	Pem/axi – 79 % Ave/axi – 10,9 % Nivo/cab – 9,2 %	nivo/ip i	119 pt. modtog IO+TKI 78 pt. modtog nivo/ipi	IO+IO God – 2,6 % Intermediær – 48,7 % Dårlig – 48,7 % IO+TKI God – 16,8 % Intermediær – 59,7 % Dårlig – 20,2 %	12 mdr. OS-rate IO+TKI – 97,3 % IO+IO – 90,5 % Median ikke nået Justeret HR (IO+TKI med IO+IO som ref) lå på 1,69 (0,70; 4,11)	85 ud af i alt 498 pt. i studiet var døde	Median PFS (udregnet blandt progredierede ptt): IO+TKI – 11,3 mdr. IO+IO – 8,1 mdr. Justeret HR (IO+TKI med IO+IO som ref) lå på 0,52 (0,28; 0,97) Justeret median tid til næste behandling var 42,1 mdr. for IO+TKI og 23,9 mdr. for IO+IO
Yanagisawa et al. 2024 (Japan)	Avanceret clearcelle RCC og intermediær/dårlig prognosegruppe Patienter blev matched på baggrund af prognosegruppe	Pem/axi – 42 % Ave/axi – 13 % Nivo/cabo – 18 %		114 pt. modtog IO+TKI 114 pt. modtog IO+IO	Intermediær – 73 % Dårlig – 27 % Ens i IO+TKI og IO+IO pga. matching	Median OS IO+TKI – ikke nået IO+IO – 53 mdr. (33; NA)	46 hændelser IO+IO og 28 i IO+TKI	Median PFS IO+TKI – 25 mdr. (13; NA) IO+IO – 13 mdr. (7; 25)



		Pem/len – 27 %						
Fujiwara et al 2022	Ældre patienter (≥ 65 år) med avanceret RCC fra RCTer	Pem/axi Ave/axi Nivo/cab Pem/lenva	Nivo/ip i	-	Blandet	OS X vs. nivo/ipi: Pem/axi – HR 0,79 (0,47; 1,34) Nivo/cab – HR 1,05 (0,57; 1,93) Pem/lenva – 0,71 (0,40; 1,27)	-	-
Ishihara et al. 2023 (Japan)	<p>Patienter med avanceret RCC behandlet med enten TKI monoterapi eller IO-baserede behandlinger</p> <p>Sammenligning mellem pt., der opfylder og ikke opfylder inklusionskriterier i studier</p>	Pem/axi – 15,1 % Ave/axi – 7,2 % Nivo/cabo – 11,8 % Pem/lenva – 5,3 %	Nivo/ip i 60,5 %	92 pt. modtog IO+IO 60 pt. modtog IO+TKI	God – 7,2 % Intermediær – 61,8 % Dårlig – 28,9 % Ukendt – 2 %	Pt. med mRCC, der opfylder studiets inklusionskriterier (78,7 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe) <i>Median OS</i> Nivo/ipi og IO+TKI - NR (31,0; NR) TKI - 43,0 mdr. (31,5; 74,3) P. med mRCC, der ikke opfylder		<p>Studiet fokuserer på effekten (OS, PFS og ORR) af IO-baserede behandlinger vs. TKI monoterapi på baggrund af patienternes trial-eligibility.</p> <p>50 % af patienterne der modtog IO-behandlinger, var trial-ineligible.</p> <p>Der ses ikke forskel i PFS mellem IO-behandling og TKI</p>



						studiets inklusionskriterier (92,2 % var i intermediær/dårlig prognosegruppe) <i>Median OS</i> Nivo/ipi og IO+TKI - 33,7 mdr. (20,8; 38,4) TKI - 17,8 mdr. (14,1; 22,5)		mono, uafhængigt om patienterne var trial-eligible eller ej. OS var længere ved IO-behandling sammenlignet med TKI monoterapi hos både trial-ineligible patienter (statistisk signifikant) og trial-eligible (ikke-statistisk signifikant) ORR var højere ved IO-behandling sammenlignet med TKI mono i både trial-ineligible og trial-eligible patienter
Nemoto et al. 2022 (Japan)	Patienter med avanceret RCC, der har modtaget IO-behandling. Sammenligning mellem ptt, der opfylder og ikke opfylder	Pem/axi – 21,5 % Ave/axi – 6,5 %	Nivo/ipi – 72 %	26 pt. modtog IO+TKI (18 pt. i trial-eligible populationen og 8 pt. i trial-ineligible) 67 pt. modtog IO+IO (27 pt. i trial-eligible)	God – 8,6 % Intermediær – 63,4 % Dårlig – 28 %	12 mdr. OS-rate 87,0 % i trial-eligible 85,3 % i trial-ineligible	ORR 52 % i trial-eligible 42 % i trial-ineligible	52 % af patientpopulationen var trial-ineligible (48 ud af 93). Disse patienter karakteriseres ved at have flere patienter i dårlig prognosegruppe,



	inklusionskriterier i studier			populationen og 40 pt. i trial-ineligible)				flere lymfeknudemetastaser, flere patienter der har modtaget nivo/ipi og færre patienter med lungemetastaser sammenlignet med trial-eligible patienter.
Zarrabi et al 2022 (USA/Faltiron)	Patienter med avanceret RCC behandlet med enten nivo/ipi eller pem/axi	Pem/axi	Nivo/ipi	959 pt. fik nivo/ipi 547 pt. fik pem/axi	<p>Nivo/ipi</p> <p>God – 5,1 %</p> <p>Intermediær/dårlig – 85,2 %</p> <p>Ukendt – 9,7 %</p> <p>Pem/axi</p> <p>God – 8,6 %</p> <p>Intermediær/dårlig – 77,1 %</p> <p>Ukendt – 14,3 %</p>	<p>Propensity score-weighted justeret analyse</p> <p>Intermediær/dårlig</p> <p>Median OS</p> <p>Nivo/ipi – 23,3 mdr (20,4; 26,0)</p> <p>Pem/axi – 23,3 mdr (18,4; 30,1)</p> <p>24 mdr. OS-rate</p> <p>Nivo/ipi – 48,0 %</p> <p>Pem/axi – 48,5 %</p> <p>OS HR – 1,07 (0,89; 1,29)</p>		<p>Artiklen har en tabel der sammenligner effekt fra de respektive studier med real-world effekt.</p> <p>Der er bedre effekt i studierne end i klinisk praksis.</p> <p>Flere patienter er i god prognosegruppe i studierne end der bliver diagnosticeret i praksis.</p>



Shah et al. 2023 (USA)	Patienter med avanceret RCC behandlet pem/axi, nivo/axi eller TKI mono	Pem/axi – 18 %	Nivo/ipi – 42 %	641 pt. fik nivo/ipi 279 pt. fik pem/axi 618 pt. fik TKI mono	Nivo/ipi God/intermediær – 5,3 % Intermediær/dårlig – 93,6 % Ukendt – 1,1 % Pem/axi God/intermediær – 11,8 % Intermediær/dårlig – 85,7 % Ukendt – 2,5 %	Intermediær/dårlig Median OS Nivo/ipi – 26,2 mdr (21,3; 30,9) Pem/axi – ikke nået 12 mdr. OS-rate Nivo/ipi – 71,0 % (66,6; 75,0) Pem/axi – 75,8 % (68,2; 81,8) Ingen forskel i OS mellem pem/axi og nivo/ipi (intermediær/dårlig prognosegruppe) – justeret HR på 0,77 (0,56; 1,06) med nivo/ipi som ref.		Pem/axi forbundet med længere ToT end nivo/ipi (intermediær/dårlig prognosegruppe) – justeret HR på 0,58 (0,46; 0,72)
Stellato et al. 2024 (Italien)	Patienter med avanceret RCC og peritoneal metastaser	-	-	26 pt. fik IO+TKI 6 pt. fik IO+IO	God – 24,6 % Intermediær 56,7 %	Median OS IO+TKI – 34,51 (NA; NA)		Ingen info om hvilke behandlinger der er blevet givet



				46 pt. fik TKI mono	Dårlig – 18,5 %	TKI – 22,73 (13,32; 64,74)	
Ishihara et al 2024 (Japan)	Patienter med avanceret RCC i intermediær/dårlig prognosegruppe behandlet med enten IO+IO eller IO+TKI	Pem/axi – 25 % Ave/axi – 10 % Nivo/cabo – 36 % Pem/lenva – 28 %	Nivo/ipi	72 pt. fik IO+TKI 103 pt. fik IO+IO	Nivo/ipi Intermediær – 65 % IO+TKI Intermediær – 76,4 %	Der laves en inverse probability of treatment weighting (IPTW) analyse Median OS IO+IO – 49 mdr IO+TKI – 46,7 mdr Median PFS IO+IO – 8,3 mdr IO+TKI – 15,6 mdr ORR IO+IO – 43,9 % IO+TKI – 51,2 %	I øjeblikket anvendes lenvatinib plus pembrolizumab eller cabozantinib plus nivolumab til patienter, der har behov for tidlig tumorreduktion på grund af sygdomsrelaterede symptomer, som præ- kirurgisk behandling, eller til dem med en histopatologisk diagnose af ikke-clear cell RCC. Pembrolizumab plus axitinib eller avelumab plus axitinib kan vælges til patienter med IMDC gunstig risiko, ældre patienter eller dem med flere eller alvorlige komorbiditeter, som muligvis ikke tåler steroidbehandling, når bivirkninger



								opstår (f.eks. ukontrolleret diabetes mellitus).
Santoni et al 2024 (international) ARON-1-studiet Data på patienter i intermediaer/dårlig prognosegruppe	Patienter med avanceret RCC i intermediaer/dårlig prognosegruppe behandlet med enten IO+IO eller IO+TKI	Pem/axi – 43 % Nivo/cabo – 7 % Pembro/lenva – 2 %	Nivo/ipi – 48 %	445 pt. har fået IO+IO og 485 pt. har fået IO+TKI	Nivo/ipi Intermediaer – 67,6 % Dårlig – 32,4 % IO+TKI Intermediaer – 72,8 % Dårlig – 27,2 %	Median OS Intermediaer IO+TKI – 55,7 mdr (31,4; 55,7) IO+IO – 40,2 (29,6; 51,6) Dårlig IO+TKI – 15,5 mdr (12,4; 32,7) IO+IO – 18,4 (11,9; 29,7)	Intermediaer gruppe – IO+IO vs. IO+TKI <i>Univariate analyse</i> HR 1,37 (0,98; 1,93) <i>Multivariate analyse</i> HR 1,37 (1,06; 1,77) Dårlig gruppe – IO+IO vs. IO+TKI <i>Univariate analyse</i> HR 1,10 (0,76; 1,59)	PFS i intermediaer gruppe – IO+IO vs. IO+TKI <i>Univariate analyse</i> HR 1,65 (1,29; 2,11) <i>Multivariate analyse</i> HR 1,48 (1,21; 1,81) PFS i dårlig gruppe – IO+IO vs. IO+TKI <i>Univariate analyse</i> HR 1,09 (0,78; 1,52)
Takemura et al 2024 (international)	Patienter med avanceret RCC med eller uden hjernemetastaser	Ingen info om behandlinger		389 (8,1 %) pt. havde hjernemetastaser	Pt. med hjernemetastaser :	Median OS (pt. med hjernemetastaser)		



	8,1 % af patienterne havde hjernemetastaser			99 (25 %) fik IO-baserede behandlinger 288 (75 %) fik TKI	God – 18 % Intermediær – 55 % Dårlig – 27 %	IO-behandling – 32,7 mdr. (22,3; NR) TKI – 20,6 mdr. (15,7; 24,5)		
Santoni et al 2023 (international) ARON-1-studiet	Patienter med avanceret RCC behandlet med 1. linje IO-behandlinger	Pem/axi – 76 % Nivo/cab – 13 % Ave/axi – 7 % Pem/lenva – 4 %	Nivo/ipi	Nivo/ipi-313 pt. IO+TKI - 416	IO+IO God – 3 % Intermediær – 65 % Dårlig – 32 % IO+TKI God – 25 % Intermediær – 54 % Dårlig – 21 %	Median OS (intermediær/dårlig) IO+IO – 29,7 mdr. (24,9; 41,0) IO+TKI – 55,7 mdr. (27,3; 60,8)	Median PFS (intermediær/dårlig) IO+IO – 11,1 mdr. (7,2; 14,6) IO+TKI – 15,9 mdr. (11,0; 20,6)	Ingen forskel på baggrund af køn og alder. En trend til længere OS med IO+TKI hos patienter, der undergik nefrektomi, hos både ccRCC og nccRCC og hos patienter med sarkomatoid differentering. Statistisk signifikant bedre effekt af IO+TKI hos patienter med lunge eller levermetastaser men ikke hos patienter med knogle eller hjernemetastaser
Iinuma et al 2023 (Japan)	Patienter med avanceret RCC	Pem/axi – 37,3 %	Ingen	51 pt.	God – 23,5 %	Median OS ikke nået	Median PFS var 19,0 mdr.	ORR Pem/axi – 84,2 %



	behandlet med IO+TKI	Nivo/cab – 15,7 % Ave/axi – 37,3 % Pem/lenva – 9,7 %			Intermediær – 54,9 % Dårlig – 21,6 %	6 mdr. – 93,1 % 12 mdr. – 82,5 % 18 mdr. – 68,6 %	6 mdr. – 77,4 % 12 mdr. – 72,8 % 18 mdr. – 65,5%	Nivo/cab – 75,0 % Ave/axi – 52,6 % Pem/lenva – 60 %
Carril-Ajuria et al 2023 (Frankrig, Spanien, Italien og Colombia)	Patienter med avanceret RCC i dårlig performance status (PS ≥ 2)	Pem/axi - 36 %	Nivo/ipi – 64 %	70 pt.	Nivo/ipi Intermediær – 38 % Dårlig – 62 % Pem/axi Intermediær – 32 % Dårlig – 68 %	Median OS Nivo/ipi – 9,8 mdr (5,5; 16,0) Pem-axi – ikke nået	Median PFS Nivo/ipi – 3,8 mdr. (2,6; 7,6) Pem-axi – 6,0 mdr. (2,8; 11,6)	ORR Pem/axi – 42 % Nivo/ipi – 23 %
Hoeh et al 2022	Patienter med avanceret RCC	Pem/axi - 34,6 %	Nivo/ipi – 65,4 %	104 pt.	Nivo/ipi Dårlig – 30,9 % Pem/axi Dårlig – 16,7 %	Median OS ikke nået 12 mdr. OS-rate Nivo/ipi – 73,9 % Pem/axi – 90,0 %	Median PFS Nivo/ipi – 9,8 mdr. (5,3; 17,6) Pem-axi – 12,3 mdr. (7,7; NR)	



						HR 0,36 (0,1; 1;24) – nivo/ipi som ref	HR 0,68 (0,38; 1,25) – nivo/ipi som ref	
Zakharia et al 2022 (USA)	Patienter med avanceret clear-celle RCC behandlet med pem/axi			355 pt.	God – 7,6 % Intermediær – 35,5 % Dårlig – 21,4 % Intermediær/dårlig – 32,4 % Ukendt – 12,1	Median OS ikke nået 6 mdr. rate – 85,7 % 12 mdr. rate – 73,5 %	Median PFS 8,53 mdr. (7,17; 9,67) 6 mdr. rate – 61,2 % 12 mdr. rate – 39,3 %	ORR 47,9 %
Jo et al 2022	Patienter med avanceret RCC i dårlig prognosegruppe	Pem/axi – 14,8 % TKI – 59 %	Nivo/ipi – 26,2 %	61 pt.	Dårlig – 100 %	Median OS IO-behandlinger - 24,3 mdr. TKI – 14,8 mdr.	Median PFS IO-behandlinger - 9,3 mdr. TKI – 3,4 mdr.	Ingen forskel mellem nivo/ipi og pem/axi hvad angår PFS og OS – baseret på 25 patienter

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk