

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach
§ 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-144 Nivolumab

Stand: November 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab

Zur Behandlung des fortgeschrittenen vorbehandelten Nierenzellkarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss über die Nutzenbewertung nach §35a SGB V vom 21. März 2013: Axitinib

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Nivolumab	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. (FI SUTENT®, Februar 2015)
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind. (FI Nexavar®, November 2014)
Everolimus L01XE10 Afinitor®	<u>Nierenzellkarzinom</u> Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
Pazopanib L01XE11 Votrient®	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten. (FI Votrient®, November 2014)
Axitinib L01XE17 Inlyta®	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom. (FI Roferon®-A, Mai 2014)
Aldesleukin L03AC01 PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: - Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr - Metastatischer Befall in mehr als einem Organ - Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden. (FI PROLEUKIN® S, September 2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:	1
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	1
Systematische Recherche:	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	3
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews	11
Leitlinien	16
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	29
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	31
Anhang:	33
Literatur:	34

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Nivolumab:

Als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des vorbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Nierenzellkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **868** Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mRCC	Metastatic renal cell carcinoma
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
RCC	Renal cell carcinoma
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2012 [5].</p> <p>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population) sowie Everolimus als zweckmäßiger Vergleichstherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population).</p> <p>Population:</p> <p>Insgesamt lag zum direkten Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib eine relevante Studie vor (AXIS-Studie): Zulassungsstudie von Axitinib: eine noch nicht abgeschlossene offen, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Einschluss von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie (u. a. Zytokin, Sunitinib). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Axitinib oder Sorafenib randomisiert. Zur Beantwortung der Fragestellung war somit aus dieser Studie die Zytokin-Population relevant.</p> <p>Für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population lagen keine direkten Vergleichsstudien vor.</p> <p>Endpunkte:</p> <p><u>Mortalität (Endpunkt: Gesamtüberleben)</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.</p> <p><u>Morbidität (Endpunkt: Symptomatik)</u></p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Scale (FKSI-DRS) erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument mit 9 Fragen zur Symptomatik. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument FKSI-15 erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein</p>
--	--

	<p>krankheitsspezifisches Instrument mit 15 Fragen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib.</p> <p>In der AXIS-Studie wurde auch das generische Instrument EuroQuol (EQ)-5D eingesetzt. Daten für die Zytokin-Population wurden nicht geliefert. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Axitinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Somit gibt es für die Ereignisse Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Es ergibt sich für das Ereignis Dysphonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Für die Ereignisse Fatigue und Übelkeit ergeben sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke keine Belege für einen größeren Schaden von Sorafenib.</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p>
--	---

Tabelle 2: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungssituation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Sunitinib („Sunitinib-Population“)	Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Zytokinen („Zytokin-Population“)	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib
<p>a: Für die AXIS-Studie war definiert, dass Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom einzuschließen sind. Laut Fachinformation [3] ist Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst damit neben Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.</p>		

<p>G-BA, 2013 [4].</p> <p>Zusammenfassende Dokumentation Zusammenfassende Dokumentation Stand: 10. September 2013 1 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®) gemäß Fachinformation1 (Stand: September 2012):</u> Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Everolimus b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin: Sorafenib</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib: Ein Zusatznutzen von Axitinib nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus ist nicht belegt. b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin: Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sorafenib Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2009 [3].</p> <p>Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus</p>	<p>Fazit:</p> <p>Everolimushaltige Arzneimittel werden als besondere Arzneimittel gemäß § 73d SGB V in Anlage XI aufgenommen, weil Sie die Kriterien des § 73d SGB V erfüllen.</p> <p>Bei Everolimus bezieht sich das Verfahren zur Verordnung besonderer Arzneimittel auf die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.</p>

Cochrane Reviews

<p>Coppin, 2011 [2].</p> <p>Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To provide a systematic and regularly updated review of randomized studies testing targeted agents in advanced renal cell cancer.</p> <p>To identify the type and degree of clinical benefit of targeted agents over the prevailing standard of care</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population:</p> <ul style="list-style-type: none">– Adults with metastatic or locally inoperable renal cell carcinoma, histologically verified at presentation or relapse.– Patients may or may not have received prior systemic therapy [FB-Med: Hier nur Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Mehrzahl der Patienten vorbehandelt wurden] <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none">– Agents with known or presumed molecular targets and known or presumed anti-angiogenesis agents– Classic immunotherapy agents, including recombinant cytokines and their predecessors, were excluded from this definition of targeted therapy, but may have been included as part of the regimen in any study arm. <p>Komparator:</p> <ul style="list-style-type: none">– different dose and/or schedule of the same agent(s)– placebo or hormonal control– cytokine control (interferon-alfa)– targeted agent <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none">– achievement of tumour shrinkage or disease stabilization according to commonly recognized criteria– overall survival or progression-free survival– quality-of-life outcomes– adverse events <p>Suchzeitraum:</p> <p>January 2000 to June 2010.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</p> <p>25 RCTs (n=7484) (=13 comparisons)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p>
---	---

– Cochrane Risk of Bias

3. Ergebnisdarstellung

- Risk of bias was low for studies that were placebo-controlled, had a primary outcome of overall survival, or that evaluated progression by independent radiologic reviewers unaware of the intervention allocation (siehe Anhang)

In Synopse nur Ergebnisse zum second-line treatment dargestellt:

Sorafenib

Pivotal study of second-line sorafenib after cytokine failure: Sorafenib 400 mg twice daily doubled median progression-free survival versus placebo (Escudier(2) 2010), 5.5 versus 2.8 months, respectively, as assessed by independent review (HR 0.44, 95% CI 0.35 to 0.55, $P < 0.000001$).

Subset analysis suggested a similar PFS benefit in different subgroups, including patients over 65 years of age without greater apparent toxicity (Eisen 2008*). There may also be a reduced incidence of brain metastases, an uncommon but devastating complication of the disease (3% and 12% for sorafenib and placebo respectively, $P < 0.05$, Massard 2006*).

Most types of severe adverse events grades 3 or 4 were more common on the sorafenib arm than

symptomatic improvement of sorafenib over placebo on formal quality-of-life assessment with validated QOL (quality of life) measures FACT-G and FKSI (Bukowski 2007*).

There was an initial trend to improved overall survival at study closure (HR 0.71, $P = 0.015$) but this failed to reach the prespecified boundary and has disappeared with further follow up (Escudier 2009*).

There was no significant difference for the ITT (intention to treat) final overall survival analysis: median OS was 17.8 months for sorafenib versus 15.2 months for placebo (HR 0.88, $P = 0.15$).

Everolimus

Following encouraging non-randomized studies in this setting, everolimus was compared to placebo in 410 heavily pretreated ambulatory patients with disease progression on or within 6 months of sunitinib and/or sorafenib (Motzer(2) 2010).

The primary endpoint of progression-free survival was improved from a median 1.9 months for placebo to 4.0 months for everolimus (HR = 0.30, $P < 0.0001$), with an associated 2- month delay in

decline of performance status and no detriment to overall quality-of-life from toxicity.

The probability of remaining progression-free at 10 months on study was 25% on everolimus versus < 2% for placebo.

The remission rate was very low. The main concerns with this agent are reversible immunosuppression, non-infectious pneumonitis, and hyperglycemia.

Pazopanib

study randomized 435 patients to pazopanib 800mg daily or placebo in a 2:1 ratio: 54% had not received prior systemic therapy and the remainder had prior cytokine therapy (Sternberg 2010).

progression-free survival was median 9.2 months for pazopanib and 4.2 months for placebo (HR = 0.46, P < 0.0001), and was significantly improved for both the cytokine pretreated and naive subpopulations as well as those with favourable or intermediate prognostic scores.

remission rate was 30% with pazopanib compared to 3% on placebo (P < 0.001). This benefit did not translate into any improvement in formal quality-of-life measurement.

Second-line targeted agent after cytokine failure

Sorafenib 400mg twice daily is the proven choice as 2nd-line therapy after failure of cytokine therapy for advanced RCC, yielding improved progression-free survival and quality-of-life over placebo (Escudier(2) 2010). Overall survival was not statistically improved on an intent-to-treat basis and again is problematic because of crossover from placebo to active treatment after study closure.

The efficacy of sunitinib after cytokine therapy is based on non-randomized Phase II data not included in this analysis.

Second-line targeted agent after VEGFR inhibitor failure

An increasingly relevant question is the value of second-line agents after initial targeted therapy. No identified studies address this question for patients receiving initial bevacizumab plus interferon.

One large study enrolled patients progressing on or within six months of the oral VEGFR inhibitors sunitinib or sorafenib, comparing the oral mTOR inhibitor everolimus with placebo, the appropriate comparator in this setting (Motzer(2) 2010). Patients were required to have renal cancers with a clear cell component but could also have received cytokine therapy. Median progression-free survival was prolonged from 1.9 to 4 months (HR 0.30),

	<p>accompanied by delayed decline in performance status without adverse effect on quality-of-life. A survival benefit could not be demonstrated on an intent to-treat basis (problem of switching to everolimus arm); a final analysis of survival is awaited.</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>1. Following initial interferon therapy, sorafenib improved quality of life and delayed disease growth compared to placebo.</p> <p>2. Following initial targeted therapy with sunitinib or sorafenib, daily oral everolimus delayed cancer growth compared to placebo but did not result in remissions or improve quality of life. Survival was similar but most placebo-assigned patients received everolimus later, making survival interpretation difficult.</p> <p>Several agents with specified molecular targets have demonstrated clinically useful benefits over interferon-alfa, and also after either prior cytokine or initial anti-angiogenesis therapy.</p>

Systematische Reviews

<p>Albiges L. et al., 2015 [1].</p> <p>EAU – European Association of Urology</p> <p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: keine näheren Angaben</p> <p>Intervention: combining or sequencing systemic targeted therapies</p> <p>Komparator: aktive Substanz oder Placebo</p> <p>Endpunkt: primary endpoints: PFS, OS, Secondary endpoints: harms of treatment</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): the original EAU search was updated (covering the period from January 1, 2000, to September 30, 2013) methods protocol of the European Association of Urology (EAU) renal cell carcinoma 2013 guidelines was used as a basis for the search strategy</p> <p>Datenbanken: Medline, Medline In- Process, Embase, Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library, Issue 8, 2013), and the Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information System. The search was complemented by additional sources including systematic reviews from the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library, Issue 8, 2013), recent conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology and European Society of Medical Oncology, ongoing trials from clinicaltrials.gov and the World Health Organisation International Clinical Trials Registry</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=24 RCTs für qualitative Betrachtung, n=4 für quantitative Auswertung</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>Hier sind die Ergebnisse der qualitativen Bewertung dargestellt</p>

3. Ergebnisdarstellung

Cytokine pretreated patients

Axitinib exhibited impressive PFS in cytokine pretreated patients in a phase 2 study that was confirmed in the phase 3 AXIS RCT [4] for the postcytokine subgroup with a PFS of 12.1 mo.

post-VEGF/VEGFR inhibition setting

studies investigating sequencing beyond the first-line setting had broad inclusion criteria and no stratification based on prognostic criteria!

RCTs support the use of both mTOR inhibitors and VEGFR inhibition in the VEGFR TKI-resistant setting.

AXIS trial comparing two TKIs (axitinib vs. sorafenib) following first-line VEGF inhibition: difference in PFS was significant in the favour of axitinib versus sorafenib, the gain in PFS was short, and no difference in OS was detected in the final analysis.

INTORSECT study: direct comparison between different classes of agents (temsirolimus, ie, an mTOR inhibitor, vs sorafenib, ie, a VEGFR TKI) following progression on sunitinib, but it failed to define an optimal sequence because there was no statistical significant difference in PFS.

SWITCH-I [12] trial investigating two sequential treatments (sorafenib/sunitinib vs sunitinib/sorafenib) found no significant difference in total PFS, OS, disease control rate, and first-line PFS between the two arms.

RECORD-1 phase 3 RCT, designed to evaluate the mTOR inhibitor everolimus as second-line treatment versus placebo, have to be interpreted with caution because only 21% of the patients (53% received two previous treatments including one VEGFR inhibition plus cytokine) were purely second-line post sunitinib.

Kurzzusammenfassung der Studien siehe Table 1:

Table 1 – Retrieved phase 2 and 3 studies from systematic research in the cytokine-refractory setting, in the post-vascular endothelial growth factor inhibition setting, and in the third-line setting

Clinical trial	Design	n	PFS, mo	OS, mo
Cytokine pretreated				
Sorafenib vs placebo TARGET [2,41]	Phase 3	903	5.8 vs 2.8	17.8 vs 14.3 When censoring the crossover patients
Pazopanib vs placebo [3,42]	Phase 3	435 Prior cytokines: 46% (n = 202)	Overall population: 9.2 vs 4.2 Post cytokine: 7.4 vs 4.2	22.9 vs 20.5 Extensive crossover from placebo to pazopanib confounded final OS analysis
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Prior cytokines: 35% (n = 251)	Overall population: 6.7 vs 4.7 Post cytokine: 12.2 vs 6.5	Overall population: 20.1 vs 19.9
Bevacizumab HD (10 mg/kg) vs bevacizumab LD (3 mg/kg) vs placebo [44]	Randomised phase 2	116 Post IL-2: 93%	4.8 vs 3.0 vs 2.5	NS
Lapatinib vs hormone [45] in mRCC that expresses EGFR and/or HER-2	Phase 3	416	15.3 vs 15.4	10.8 vs 9.9
VEGF inhibition refractory				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Overall population: 416 Pure second-line setting after one TKI: 21% (n = 89) Following cytokine and one TKI: 53% (n = 219)	Overall population: 4.6 vs 1.8 Post one TKI: 5.2 vs 1.8 Post sunitinib: 4.6 vs 1.8	Overall population: 14.8 vs 14.4 Survival corrected for crossover was 1.9-fold longer with everolimus
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Sunitinib pretreated: 54% (n = 389)	Overall population: 8.3 vs 5.7 Postsunitinib: 4.8 vs 3.4	Overall population: 20.1 vs 19.2
Temsirolimus vs sorafenib INTORSECT [11]	Phase 3	512	4.3 vs 3.9	12.3 vs 16.6
Sunitinib/Everolimus vs Everolimus/Sunitinib RECORD-3 [21]	Phase 3	471 51.6% and 53.7% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS1: 10.7 vs 7.9 Combined PFS 1 + 2: 25.8 vs 21.1	32 vs 22.4
Sorafenib/Sunitinib vs Sunitinib/Sorafenib SWITCH-I [12]	Phase 3	365 57% and 42% of patients, respectively, received second line within the clinical trial	PFS 1: NS HR: 1.19; p = 0.92 Combined PFS 1 + 2: NS HR: 1.01; p = 0.54	NS HR: 0.997; p = 0.49
Third line				
Everolimus vs placebo RECORD-1 [7,12,24]	Phase 3	Pure third line after two TKIs: 26% (n = 108)	4 vs 1.8	–
Dovitinib vs sorafenib GOLD [22]	Phase 3	570	3.7 vs 3.6	11.1 vs 11.0 Interim analysis

EGFR = epidermal growth factor receptor; HD = high dose; HER = human epidermal growth receptor; HR = hazard ratio; IL = interleukin; LD = low dose; mRCC = metastatic renal cell carcinoma; NS = not significant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

Treatment beyond second line

Subgroup analysis within the RECORD-1 trial assessed everolimus as a third-line agent exhibiting a significant benefit regarding PFS versus placebo (4.0 mo PFS vs 1.8 mo; HR: 0.32; p < 0.01).

However, most data are from retrospective cohort studies that explored third-line treatments. These studies provide useful information but are inherently biased.

These studies suggest that <20% of patients proceed to thirdline therapy, and it is likely that such patients represent those with less rapid disease progression. This may explain the reported median PFS of 4 mo and a median OS of 11 mo both in clinical trials and in small cohort studies in this patient population.

Risk of Bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bracarda 2013 [46]	+	?	-	-	+	+	?
Bukowski 2007 [52]	?	+	+	+	+	+	?
Escudier (2) 2010 [2,41]	+	?	+	?	+	+	?
Escudier (3) 2010 [5,47]	+	+	+	+	+	+	?
Hudes 2007 [6]	+	?	+	+	+	+	?
Hutson 2013 [11]	+	+	-	+	+	+	?
Jonasch 2010 [50]	?	?	+	+	+	+	+
McDermott 2013 [53]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (2) 2010 [7,24]	?	?	+	+	+	+	?
Motzer (4) 2013 [31]	?	?	?	?	?	?	?
Motzer (5) 2013 [22]	?	?	?	?	?	?	?
Négrier 2011 [29]	+	+	-	+	+	+	+
Nosov 2012 [10]	?	?	+	-	+	+	-
Procopio 2011 [51]	+	+	-	-	+	+	?
Ratain 2006 [36]	+	+	+	?	+	+	?
Ravaud 2008 [45]	+	+	-	+	+	+	?
Ravaud 2012 [27]	?	?	-	+	+	?	?
Rini (1) 2010 [48,49]	+	+	+	+	+	+	+
Rini (2) 2011 [4]	+	+	-	?	+	-	?
Rini (3) 2012 [54]	+	+	+	+	+	+	?
Rini (4) 2013 [28]	+	+	-	+	+	+	?
Sternberg (1) 2010 [3,42]	+	+	+	+	+	+	?
Yang 2003 [44]	?	?	?	+	+	+	?

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Summarising the available evidence, it can be concluded that both everolimus and axitinib are valid options after first-line VEGF/VEGFR inhibition failure. Sorafenib, in view of the recent OS results of the INTORSECT trial [11], might be considered as an alternative option. However, current PFS of second-line treatment is limited, with a median of 4–5 mo.

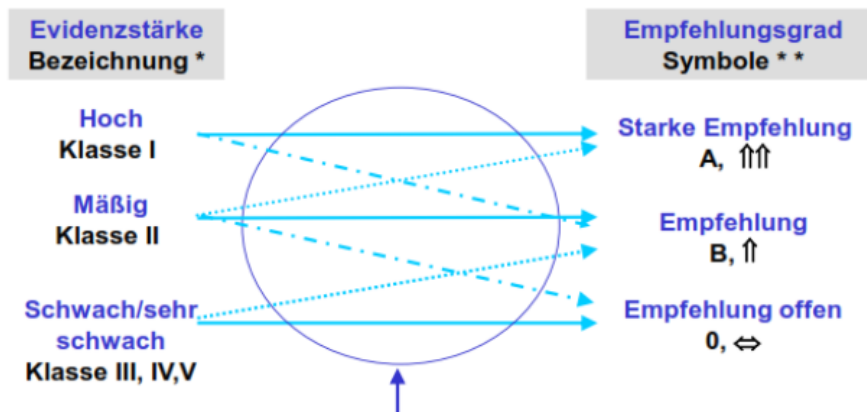
5. Hinweise durch FB Med

RCTs hatten häufig inhomogen vorbehandelte Studienpopulationen, siehe Tabelle 1; Aussagen sind somit einem hohen Verzerrungsrisiko unterworfen

Leitlinien

<p>DKG, 2015 [6].</p> <p>Deutsche Krebsgesellschaft</p> <p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p>	<p>Fragestellung: <i>Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</i></p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? • Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils? • Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? • Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils? • Gibt es bereits empfohlene Sequenzen? • Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können? <p>Methodisches Vorgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die Erstellung der Leitlinie wurden zunächst durch die Leitliniengruppe prioritäre Fragestellungen definiert, relevante Fragestellungen gesammelt und beim Kick-off-Treffen der Leitliniengruppe am 29.10.2012 konkretisiert und konsentiert. • Leitlinienadaption: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen • Diagnostik, direkter Vergleich systemischer Therapien wurde durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt und Literaturstellen ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet • restlichen Themen durch Dr. Loitsch in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppenmitgliedern: Auswahl der Literatur durch Fachexperten • 3 Konsensuskonferenzen mit TED-Abstimmung, finale schriftliche Abstimmung • Col dokumentiert und einsehbar • Suchstrategie veröffentlicht • Evidenztabelle einsehbar
--	---

Gründen nicht angeboten werden kann.



Kriterien für die Graduierung (Konsensusaspekte):

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit

*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“). Quelle: AWMF-Regelwerk, modifiziert

Literaturrecherche: Ausgangsrecherche im Januar 2013, Systematische Aktualisierungsrecherche mit Pubmed für den Zeitraum von Januar 2013 bis Januar 2014, durchgeführt am 26.01.2014

Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft

LoE: Verwendung von System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Tabelle 5: Konsensusstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

2.2.3. Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4. Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt.

Empfehlungen

7.3. Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 2++, Starker Konsens)

Evidenzbasis:

285. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24. PubMed:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529

286. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.

287. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

288. Rini, B.I., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5422-8.

7.5. Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.5.2. Zweitlinientherapie

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen soll Axitinib verwendet werden. Für Axitinib nach Bevacizumab, Pazopanib oder Temsirolimus liegen keine ausreichenden Daten vor. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

320. Motzer, R.J., et al., *Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(6): p. 552-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>

In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

321. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial*. J Clin Oncol, 2010. **28**(6): p. 1061-8.

322. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

Nur nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor soll Everolimus eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1+, Konsens)

Evidenzbasis:

323. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 2, Konsens)

Evidenzbasis:

324. Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 286-96.

Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Everolimus	
	nach Sunitinib	Axitinib Everolimus	
	nach Temsirolimus	Axitinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

Hintergrund:

Nach einer Vortherapie mit Sunitinib stehen Axitinib und Everolimus für die Folgetherapie zur Verfügung. Auch hier gilt, dass aufgrund eines fehlenden direkten Vergleichs keine Priorisierung der Therapiewahl erfolgen kann, sodass beide Substanzen als Optionen in der Folgetherapie zugelassen sind. Da die Zulassungsstudie für Everolimus mehr als eine Vortherapie erlaubte, wird die Substanz generell nach Versagen der VEGF-Inhibition empfohlen, wohingegen der Einsatz von Axitinib auf die Zweitlinie beschränkt bleibt. Beide Substanzen stellen damit probate Optionen für vorbehandelte Patienten dar. Einschränkungen für den Einsatz ergeben sich aus der Zulassung. So ist Axitinib lediglich nach einer Vorbehandlung mit Sunitinib oder Zytokinen zugelassen. Everolimus hingegen ist nur auf eine Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor beschränkt.

Das signifikant verbesserte progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) für Axitinib vs. Sorafenib in der AXIS-Studie (6,7 vs. 4,7 Monate; HR 0,665) konnte zwar keine Verbesserung für das Gesamtüberleben erzielen (20,1 vs. 19,2 Monate; HR 0,97), die Ergebnisse sind allerdings konsistent mit einer Netzwerkanalyse (verbessertes PFS: HR

	<p>0,67) und unterstützen damit die Empfehlung für Axitinib in dieser Therapiesituation Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib und Sorafenib ein ähnliches Gesamtüberleben erzielen, ist moderat. Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib zu einem längeren PFS bei ähnlicher Lebensqualität führt, ist niedrig.</p> <p>Die Wahl in der Zweitlinie richtet sich damit nach der in der Erstlinie eingesetzten Substanz. Nach Temsirolimus in der Erstlinie ist formal keine weitere Therapie durch randomisierte kontrollierte Studien gesichert, prinzipiell wird jedoch eine Folgetherapie mit einem VEGFR-TKI empfohlen. Die Beobachtung wird durch die Daten der RECORD-3-Studie unterstützt, die den sequenziellen Einsatz von Sunitinib und Everolimus untersucht hat und Effektivität in der Zweitlinienbehandlung mit Sunitinib aufzeigen konnte [325]. Für Temsirolimus fehlen prospektive Daten.</p> <p>Mit der GOLD-Studie stehen mittlerweile auch Daten zur Drittlinietherapie zur Verfügung. Die Studie testete Dovitinib und Sorafenib nach Versagen eines mTOR- und eines VEGFR-Inhibitors. Das PFS war mit 3,7 und 3,6 Monaten ähnlich, ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte nicht generiert werden (11,1 vs. 11,0 Monate) [324]. Diese Daten stützen die Fortsetzung der Tumorthherapie mit dem Einsatz eines Tyrosinkinaseinhibitors in der Drittlinie, da die Daten zur fortgesetzten Therapie effektiver erscheinen als in der Placebo-Kontrolle der RECORD-1-Studie (nach VEGF-Versagen: 1,9 Monate) [323].</p> <p><u>Evidenzbasis:</u> 323. Motzer, R.J., et al., <i>Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial</i>. Lancet, 2008. 372(9637): p. 449-56. PubMed: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228 324. Motzer, R.J., et al., <i>Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial</i>. Lancet Oncol, 2014. 15(3): p. 286-96. 325. Motzer, R.J., et al. <i>Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)</i>. in <i>ASCO Annual Meeting Proceedings</i>. 2013.</p>
<p>EAU, 2015 [7].</p> <p>Guidelines on Renal Cell Carcinoma</p>	<p>European Association of Urology (EAU)</p> <p>– →Diagnosis and treatment of RCC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update of 2010 version – Development by multidisciplinary panel • Systematic Review on <ul style="list-style-type: none"> • renal biopsy for the diagnosis of RCC (a) • systemic therapy for metastatic RCC (b) • surgical management of T1a RCC (c) • partial nephrectomy vs radical nephrectomy for T1b and T2a RCC (d) • surgical management of non-metastatic RCC with vena caval

thrombus (e)

- lymph node dissection for T2-4N0M0 (f)
- local therapies for metastases of RCC (g)
 - Search up to the end of November 2013
 - Datenbanken: Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Library of Controlled Clinical Trials, Medline and Embase
 - RCTs or quasi-RCTs für (b)
 - Risk of bias assessment using Cochrane Risk of Bias Tool

– remaining sections updated using a traditional narrative review strategy

LoE modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials.
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial.
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomization.
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports.
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities.

GoR modified from Oxford Centre for Evidence-based Medicine

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial.
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials.
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality.

7.4 Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

7.4.3 Targeted therapies

Recommendations

Systemic therapy for mRCC should be based on targeted agents. (A)

Axitinib is recommended as second-line treatment for mRCC. (A)

Everolimus is recommended for ccRCC patients who have failed VEGF-targeted therapy. (A)

Pazopanib and sorafenib are alternatives to axitinib and are recommended as second-line therapy after failure of prior cytokines. (B)

Sequencing of targeted agents is recommended. (A)

Evidence

341. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

342. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>

343. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.

349. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus

sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011 Dec;378(9807): 1931-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>

350. Dror Michaelson M, Rini BI, Escudier BJ, et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012;30:abstr 4546. <http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114>

351. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013 May;14(6):552-62.

357. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2006 Dec;60(3):216-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>

358. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2014 Mar 10;32(8):760-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297950>

359. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. Lancet 2008 Aug;372(9637):449-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

360. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010 Sept;116(18):4256-65. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20549832>

361. Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012 Feb;48(3):333-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209391>

362. Bracarda S, Hutson TE, Porta C, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. Br J Cancer 2012 Apr;106(9):1475-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441644>

7.4.3.1 Tyrosine kinase inhibitors

7.4.3.1.1 Sorafenib

Sorafenib is an oral multikinase inhibitor. A trial compared sorafenib and placebo after failure of prior systemic immunotherapy or in patients unfit for immunotherapy. Sorafenib improved PFS [341] (HR: 0.44; 95% CI: 0.35-0.55; $p < 0.01$). OS improved in patients who crossed over from placebo to sorafenib [342]. A number of studies have used sorafenib as the control arm in sunitinib-refractory disease versus axitinib, dovitinib and temsirolimus. None showed superior survival compared to sorafenib.

7.4.3.1.2 Sunitinib

Sunitinib is an oral tyrosine kinase (TK) inhibitor and has antitumour and anti-angiogenic activity. Sunitinib as second-line monotherapy in patients with mRCC demonstrated a partial response in 34-40% and stable disease > 3 months in 27-29% of patients [343]. [Anmerkung FB-Med: Vorbehandlung mit Zytokinen siehe Ref. 343]

7.4.3.1.3 Pazopanib

Keine Angaben

7.4.3.1.4 Axitinib

Axitinib is an oral selective second-generation inhibitor of VEGFR-1, -2, and -3. Axitinib was first evaluated as second-line treatment. In the AXIS trial (axitinib versus sorafenib in patients with previously failed cytokine treatment or targeted agents), the sample size calculation was based on a 40% improvement in median PFS from 5-7 months in patients receiving axitinib [349]. The overall median PFS was greater for axitinib than sorafenib. The

difference in PFS was greatest in patients in whom cytokine treatment had failed. For those in whom sunitinib had failed, axitinib was associated with a greater PFS than sorafenib (4.8 vs. 3.4 months). Axitinib showed > grade 3 diarrhoea in 11%, hypertension in 16%, and fatigue in 11%. Across all grades, nausea was recorded in 32%, vomiting in 24%, and asthenia in 21%. OS was a secondary end-point of the trial in which crossover was not permitted. Final analysis of OS showed no significant differences between the groups in second-line treatment [350, 351].

7.4.5 mTOR inhibitors:

7.4.5.1 Temsirolimus

Temsirolimus is a specific inhibitor of mTOR [357]. The INTORSECT trial investigated temsirolimus vs. sorafenib in patients who had previously failed sunitinib. Although no benefit in PFS was observed, a significant OS benefit for sorafenib was noted [358]. Based on these results, temsirolimus is not recommended in patients with VEGF TKI refractory disease.

7.4.5.2 Everolimus

Everolimus is an oral mTOR inhibitor, which is established in the treatment of VEGF-refractory disease. The RECORD-1 study compared everolimus + best supportive care (BSC) vs. placebo + BSC in patients with previously failed anti-VEGFR treatment (or previously intolerant of VEGF targeted therapy) [359]. The initial data showed a median PFS of 4.0 months v.s. 1.9 months for everolimus and placebo, respectively [359]. This was extended to 4.9 months in the final analysis HR=0.33 [360]. Subset analysis of PFS for patients receiving only 1 previous VEGF TKI was 5.4 months [361]. This included some patients who were intolerant rather than progressed on therapy (PFS also 5.4 months) [362]. RECORD-1 included patients who failed multiple lines of VEGF-targeted therapy, and received everolimus in third- and fourth-line setting [359].

Conclusions:

- TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC. 1b
- Axitinib has proven efficacy and superiority in PFS as a second-line treatment after failure of cytokines and VEGF-targeted therapy in comparison with sorafenib. 1b
- Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. 1b
- Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- α in poor-risk mRCC. 1b
- Everolimus prolongs PFS in patients who have previously failed or are intolerant of VEGF-targeted therapy. 1b
- Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in clear-cell patients previously treated with cytokine or targeted therapies. 4
- Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear-cell RCC. 3

Table 7.3: EAU 2015 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC																							
RCC type	MSKCC risk group [323]	First-line	LE [^]	Second-line*	LE [^]	Third-line*	LE [^]	Later lines	LE														
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN Favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	after VEGFR: axitinib sorafenib# everolimus after cytokines: sorafenib# axitinib pazopanib	2a 2a 2a 1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	2a 1b	any targeted agent	4														
Clear cell*	poor [¶]	Temsirolimus	1b	any targeted agent	4																		
Non-clear-cell §	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	any targeted agent	4																		
<p><i>IFN-α = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI= tyrosine kinase inhibitor.</i></p> <p>* Doses: IFN-α - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.</p> <p>§ No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with ccRCC.</p> <p>¶ Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC [323] risk plus metastases in multiple organs.</p> <p># Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS [351].</p> <p>^ Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within an RCT.</p>																							
IKNL, 2010 [11].	Comprehensive Cancer Centres (IKNL)																						
	Niederländische LL zur Diagnose und Behandlung des RCC																						
Renal cell carcinoma Nation-wide guideline, Version: 2.0	Methodik																						
	<p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Update of 2006 version – Development by multidisciplinary panel – Literatursuche: Oktober 2009 <p>LoE</p> <p>Table 1: Level of evidence for conclusions based on the evidence underlying the conclusions</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Conclusion based on</th> <th>Formulation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies</td> <td>There is proof that.. you must...</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>At least 2 independently conducted B-level studies</td> <td>It is plausible that... you should....</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>At least 1 A2-, B-, or C-level study</td> <td>There are indications... you could</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion from, for example, working group members</td> <td>It is the opinion of the guideline development group that...</td> </tr> </tbody> </table>									Level of evidence	Conclusion based on	Formulation	1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...	2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....	3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could	4	Expert opinion from, for example, working group members
Level of evidence	Conclusion based on	Formulation																					
1	1 systematic review (A1) or at least 2 independently conducted A1- or A2-level studies	There is proof that.. you must...																					
2	At least 2 independently conducted B-level studies	It is plausible that... you should....																					
3	At least 1 A2-, B-, or C-level study	There are indications... you could																					
4	Expert opinion from, for example, working group members	It is the opinion of the guideline development group that...																					

Table 2: Intervention studies (prevention or therapy)

A1	Systematic reviews covering at least some A2-level studies in which the results of the individual studies are consistent
A2	Randomized comparative clinical studies of good quality (randomized, double blind) and sufficient size and consistency
B	Randomized clinical trials of moderate quality or insufficient size, or other comparative studies (non-randomized, comparative cohort studies, patient-control studies)
C	Non-comparative studies
D	Expert opinion from, for example, working group members

GoR

Table Checklist for grading of recommendations

<i>Conclusion on level of evidence</i>	<i>Remaining considerations</i>	<i>Type of recommendation</i>	<i>Formulation</i>
1 or 2 High level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Strong recommendation	There should....
1 or 2 High level of evidence	Weakened conclusion	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Strengthened conclusion or is neutral	Recommendation	It is recommended...
3 or 4 Low level of evidence	Weakened conclusion	No recommendation	A recommendation cannot be made. Optional: the development group is of the opinion that...

Empfehlungen

In the case of patients with a good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone first-line systemic therapy with a TKI (sunitinib or sorafenib), treatment should commence with second-line systemic therapy with the mTOR inhibitor everolimus.

In the case of patients with good or intermediate prognosis metastatic clear cell renal cell carcinoma according to MSKCC criteria who have previously undergone cytokine therapy, treatment should commence with systemic therapy in the form of the TKI sorafenib. An alternative is pazopanib.

The guideline development group is of the opinion that a metastatic non-clear cell renal cell carcinoma should be treated within a research context.

Table 1 Summary recommendations systemic therapy with metastatic renal cell carcinoma

RCC type	MSKCC risk group	1 st line therapy*	2 nd line therapy*	3 ^d line therapy
Clear cell	Good or intermediate	sunitinib IFN-a+bevacizumab pazopanib	everolimus after prior TKI	everolimus after prior TKI(s)
			sorafenib after prior cytokine therapy pazopanib after prior cytokine therapy	
	Poor	temsirolimus		
Non-clear cell	Good	**		
	Intermediate	**		
	Poor	**		
Remaining non-clear cell		**		

* Doses: IFN-a 9 MU 3 times per week subcutaneously, bevacizumab 10mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a duration of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuously may be considered if the classic schedule is not tolerated as well); sorafenib 2 times daily 400 mg orally; temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally.

** No standard treatment available. Patients should be treated within the context of a clinical trial. If a trial is not available, a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear cell renal cell carcinoma.

Evidenzgrundlage:

Table 1 Second-line studies: good and intermediate risk patients

Study	Intervention	N	median PFS or OS	HR	95% interval HR for PFS	p value
Escudier et al, 2007 ⁴⁷⁷	sorafenib	451	5.5 (PFS)	0.44	0.35 - 0.55	p<0.00001
	placebo	452	2.8 (PFS)			
	sorafenib	451	17.8 (OS)	0.78	0.62-0.97	p= 0.029
Motzer et al, 2008 ⁵²²	placebo	452	14.3 (OS)			
	everolimus	272	4.0 (PFS)	0.30	0.22 - 0.40	p<0.0001
Ravaud et al, 2008 ⁵⁴³	placebo	138	1.9 (PFS)			
	lapatinib	209	10.6 (OS)	0.69	0.5-1.0	p=0.019
	hormone therapy	207	8.7 (OS)			
Sternberg et al, 2010 ⁵⁶⁰	pazopanib	135	7.4 (PFS)	0.54	0.35-0.84	p<0.001
	placebo	67	2 (PFS)			

Conclusion:

- It has been demonstrated that treatment with sorafenib for progression during or after immunotherapy results in an improvement in PFS in patients.
Level 1: A1 Coppin 2009 465, A2 Escudier 2007 475
- It is plausible that treatment with pazopanib results in an improvement in PFS compared to placebo with good or intermediate risk (according to MSKCC criteria) clear cell renal cell carcinoma patients.
Level 2: A2 Sternberg 2010 560
- It is plausible that treatment with everolimus for progression during or after 1 or 2 tyrosine kinase inhibitors results in an improvement in PFS in patients.
Level 2: A2 Motzer 2008 522

- There are currently no study results regarding second-line treatment of non-clear cell RCC.

Level 4: Opinion of guideline development group members

Considerations:

On the basis of the remaining considerations, a preference for one particular agent cannot be given. There are side effects associated with all agents and the preference for a specific agent depends on the patient (safety, see remaining considerations in first-line therapy). The three second-line agents are all administered orally (patient perspective).

Immunotherapy

Recommendations:

Outside the context of a clinical trial, only those patients with clear cell adenocarcinoma and an intermediate-to-favourable prognosis according to the Motzer criteria are candidates for immunotherapy.

Treatment with IFN-, may be considered for patients with metastatic renal cell carcinoma and a favourable prognostic profile, including a WHO performance score of 0-2.

For patients with metastatic renal cell carcinoma and good clinical condition, IFN-monotherapy may be considered for a maximum duration of 1 year.

Patients with renal cell carcinoma and an unfavourable risk profile (bone and liver metastases) but good clinical condition, are candidates for high-dose intravenous IL-2 treatment. In the Netherlands, treatment with IL-2 is not operational.

Conclusions:

- Immunotherapy is mainly effective for clear renal cell carcinoma. (Level 1: A1 Coppin 2000, Coppin 2005)
- Immunotherapy with IFN- does not provide survival advantage in patients with metastatic renal cell carcinoma and multiple unfavourable prognostic factors (including a poor performance status, also see the Motzer criteria). (Level 1: A1; Coppin 2000, Hernberg 1999, A2 Medical Research Council Renal Cancer Collaborators 1999)
- Combination therapy consisting of IFN-, and IL-2 does not provide an advantage in survival compared to therapy with IFN-, or IL-2 only, but does substantially increase treatment toxicity. (Level 3: A2 Negrier 1998)

High dose IL-2 bolus may offer benefits above IFN-, plus intermediate dose IL-2 in relation to survival in patients with bone and liver metastases and in patients with renal cell carcinoma in situ. (Level 3: B McDermott 2005)

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NICE, 2015 [10]. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment</p>	<p>1.1 Axitinib is recommended as an option for treating adults with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with a first-line tyrosine kinase inhibitor or a cytokine, only if the company provides axitinib with the discount agreed in the patient access scheme.</p> <p><i>Reasoning</i> The Committee noted that the AXIS trial was well conducted and the relevant outcomes were assessed in line with the scope of the appraisal. However, it noted the difficulties in interpreting the AXIS trial results in this appraisal because of the lack of a best supportive care comparison. The Committee did not accept that axitinib was superior to sunitinib and pazopanib in the prior-cytokine population, and therefore did not accept that the end-of-life criteria had been met for this population, but it was aware that axitinib, sunitinib and pazopanib are used interchangeably in clinical practice. The Committee concluded that it was comparable to the alternative treatments recommended by NICE that meet the end-of-life criteria, and that there was now only a very small population included in the prior-cytokine group and more uncertainty could be accepted.</p>
<p>NICE, 2011 [9]. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma</p>	<p>1.1 Everolimus is not recommended for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. 1.2 People currently receiving everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p> <p><i>Reasoning:</i> The Committee agreed that the RECORD-1 trial was of good methodological quality and therefore the results could be considered robust. The Committee agreed that everolimus plus best supportive care had increased progression-free survival by approximately 3 months compared with placebo plus best supportive care. The Committee acknowledged that the relative estimates of overall survival according to the intention-to-treat analyses were biased because 81% of people had crossed over to receive everolimus in the trial. Therefore the Committee agreed that it was appropriate to adjust the results to control for the crossover using statistical modelling techniques. The Committee noted that the resulting estimates of overall survival were 16.2 and 16.1 months with everolimus plus best supportive care and 9.6 and 7.9 months with best supportive care using the IPCW and RPSFT methods, respectively. The ERG conducted exploratory analyses of the manufacturer's estimates derived using the RPSFT method (see section 3.25) and noted that the estimates of overall survival were 14.1 months with everolimus plus best supportive care and 8.9 months with best supportive care. The Committee therefore concluded that although there was sufficient evidence that everolimus increased progression-free and overall survival compared with best supportive care, <u>the exact magnitude of the overall survival gain was uncertain because it was based on modelled data</u> as opposed to data directly observed in the trial, but</p>

	accepted that it would be more than 3 months.
<p>NICE, 2009 [8]. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (firstline) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma</p>	<p>1.2 Sorafenib and sunitinib are not recommended as second-line treatment options for people with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.</p> <p>1.3 People who are currently being treated with bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma should have the option to continue their therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p> <p>Reasoning: 4.1.25 The Assessment Group concluded that for second-line treatment for people in whom immunotherapy had failed, sorafenib demonstrated clinically and statistically significant benefits compared with best supportive care in terms of progression-free survival and tumour response rate. Sorafenib was associated with more adverse events than best supportive care, particularly hand-foot skin reactions and hypertension. The Assessment Group also stated that although an informal comparison suggests that sunitinib may be beneficial compared with best supportive care, <u>no definitive conclusions could be drawn because of the absence of any comparator in the studies.</u></p>

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 22.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	(renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or (collecting next duct):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or malignan*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	hypernephroma*:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 from 2010 to 2015

SR, HTAs in **Medline (PubMed)** am 22.10.2015

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/surgery"[MeSH Terms]) OR "carcinoma, renal cell/therapy"[MeSH Terms]
2	(((((renal[Title/Abstract]) AND cell[Title/Abstract])) OR kidney*[Title/Abstract]) OR nephroid*[Title/Abstract]) OR hypernephroid*[Title/Abstract]) OR grawitz*[Title/Abstract]) OR collecting duct[Title/Abstract]
3	(((((cancer*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR neoplas*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR malignan*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	hypernephroma*[Title/Abstract]
6	(#4) OR #5
7	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
8	(#6) AND #7
9	(#1) OR #8
10	(#9) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
11	(#9) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND

	review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
12	(#10) OR #11
13	(#12) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/22"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.10.2015

#	Suchfrage
1	carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
2	(((((((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract])) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract]
3	(((((((cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	hypernephroma*[Title/Abstract]
6	((#1) OR #4) OR #5
7	((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
8	(#6) AND #7
9	(#8) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/22"[PDAT])

Anhang:

Risk of Bias Übersicht aus Coppin, 2011 [2]

	Allocation Sequence	Randomization Concealment	Blinding (objective outcomes)	Blinding (QOL outcomes)	Incomplete Data (objective outcomes)	Incomplete Data (QOL outcomes)	Selective Reporting	Other Risks
Atkins 2004	?	?	X		✓		✓	?
Bhargava 2010	?	?	✓		?		?	?
Bracarda 2010	?	?	X		?		?	?
Bukowski 2007	?	✓	✓	?	✓	?	✓	?
Ebbinghaus 2007	?	?	X		?		✓	?
Escudier(1) 2007	?	?	✓		✓		✓	?
Escudier(2) 2010	✓	?	✓	?	✓	✓	✓	?
Escudier(3) 2010	✓	✓	✓		✓		✓	?
Escudier(4) 2009	✓	?	✓	X	?	?	✓	?
Escudier(5) 2010	✓	?	X		?		?	?
Gordon 2004	✓	✓	?	?	?	?	✓	✓
Hudes 2010	?	?	✓	X	✓	✓	✓	?
Jonasch 2010	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Lee 2006	?	?	X		✓		✓	✓
Madhusudan 2004	?	?	X		?		?	?
Motzer(1) 2010	?	?	✓	X	✓	?	✓	?
Motzer(2) 2010	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?
Procopio 2010	?	?	X		?		?	?
Ratain 2006	✓	✓	✓		✓		✓	?
Ravaud 2008	✓	✓	✓		✓		✓	?
Rini 2010	✓	✓	?		✓		✓	✓
Srinivas 2005	?	?	?		✓		?	?
Stadler 2005	✓	✓	✓		?		✓	✓
Sternberg 2010	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?
Yang 2003	✓	?	✓		✓		✓	✓

✓ = low risk of bias; ? = unclear risk of bias; X = high risk of bias

Literatur:

1. **Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, Lam T, Motzer R, Mulders P, Porta C, Powles T, Sternberg C, Bex A.** A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 2015; 67 (1): 100-10.
2. **Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C.** Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Review content assessed as up-to-date: 30 June 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; CD006017.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Besondere Arzneimittel: Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des metastasierten und/oder fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms: Everolimus, vom 17. Dezember 2009. Berlin (GER): G-BA 2009; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1097/2009-12-17-AMR11-SN-Everolimus_TrG.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axitinib, vom 21. März 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
5. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, Auftrag A12-14. Köln (GER): IQWiG 2012; https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf, Zugriff am 21.10.2015.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 043/017-OL, Stand: September 2015. Berlin (GER): DKG 2015; http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Nierenzell_Langversion_1.0.pdf, Zugriff am 22.10.2015.
7. **Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Dabestani S, Giles RH, Hofmann F, Hora M, Kuczyk MA, Lam T, Marconi L, Merseburger AS, Powles T, Staehler M, Volpe A.** Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Arnhem (NED): European Association of Urology 2015; <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Renal-Cell-Cancer-2015-v2.pdf>, Zugriff am 26.10.2015.
8. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, reviewed 2012 [TA178]. London (GBR): NICE 2009; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta178/resources/bevacizumab-firstline-sorafenib-first-and-secondline-sunitinib-secondline-and-temsirolimus-firstline-for-the-treatment-of-advanced-and-or-metastatic-renal-cell-carcinoma-82598442394309>, Zugriff am 22.10.2015.
9. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma, reviewed 2014 [TA219]. London (GBR):

NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta219/resources/everolimus-for-the-secondline-treatment-of-advanced-renal-cell-carcinoma-82600258059205>, Zugriff am 22.10.2015.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment [TA333]. London (GBR): NICE 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta333/resources/axitinib-for-treating-advanced-renal-cell-carcinoma-after-failure-of-prior-systemic-treatment-82602545696197>, Zugriff am 22.10.2015.
11. **Urological Tumours National Working Group, Integraal Kankercentrum Nederland**. Renal cell carcinoma. Nation-wide guideline, Version 2.0. Utrecht (NED): Integral Kankercentrum Nederland 2010; <http://www.oncoline.nl/renal-cell-carcinoma>, Zugriff am 26.10.2015.