

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2020-B-091 Lenvatinib

Stand: Juni 2020

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

Lenvatinib

[in Kombination mit Everolimus zur Behandlung des fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung]

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV:

- Cabozantinib (2017-10-15 D-317) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie
- Cabozantinib (2016-11-01 D-263) – fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie
- Lenvatinib (2016-10-01 D-257) - mit Everolimus, fortgeschrittenes RCC nach anti-VEGF Therapie
- Nivolumab (2016-05-01 D-230) - fortgeschrittenes RCC nach Vortherapie

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 bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE17 Kisplyx®	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Kisplyx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.
Cabozantinib L01XE26 CABOMETYXTM	CABOMETYX ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).
Sunitinib L01XE04 Sutent®	Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC) SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	Nierenzellkarzinom (RCC) OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
Axitinib 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.
Everolimus L01XE10 Afinitor®	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.
Aldesleukin L03AC01 Proleukin® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] – Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-091 (Lenvatinib)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	11
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	33
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse events
amRCC	advanced or metastatic RCC
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
ccRCC	Clear cell RCC
DC	dendritic cell
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
HRQoL	health-related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic RCC
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Metaanalysis
OR	Odds Ratio
ORR	objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
pRCC	Papillary RCC
QoL	Quality of life
RCC	Renal Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SC	Best supportive care
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinsaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 29.10.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 29./30.04.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1596 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 14 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2018 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 (Neubewertung nach Fristablauf) – Cabozantinib

Anwendungsgebiet

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2017 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom)

Anwendungsgebiet

Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2017 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 – Axitinib (Ablauf der Befristung)

Anwendungsgebiet

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.

a) Nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nivolumab oder Everolimus

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Sorafenib

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2016 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab

Anwendungsgebiet

OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Everolimus

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind:

Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinom

3.2 Cochrane Reviews

Unverzagt S et al., 2017 [14].

Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma

Gleiche Methodik und Ergebnisse zur Zweitlinientherapie mit Nivolumab zeigen auch

- *Peinemann F et al., 2019. Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review [12] und*
- *Iacovelli, R et al., 2018. Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis [8]*

Fragestellung

To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and their efficacy to maximize patient benefit.

Methodik

Population:

- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1)

Intervention:

- at least one experimental immunotherapeutic agent:
 - ILs alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
 - IFN- α alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.
 - Vaccine treatment (dendritic cell (DC)-mediated, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) with tumour antigen, tumour-associated peptides) alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
 - Adoptive T-cell therapies.
 - Targeted immunotherapy (checkpoint inhibitors) either alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.
 - Other immunotherapies identified from the searches.

Komparator:

- current standard therapy in the form of:
 - targeted therapies in first-, second- or third-line therapies;
 - immunotherapies and targeted therapies (IFN- α plus bevacizumab) in first-line therapy

analysierte Vergleiche:

- 1. IFN- α alone versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
- 2. IFN- α combined with targeted therapies versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.
- 3. IFN- α alone versus IFN- α plus bevacizumab in first-line therapy of mRCC.

- 4. IFN- α plus bevacizumab versus standard targeted therapies in first-line therapy of mRCC.*
- 5. Vaccine treatment versus standard therapies in first-line therapy of mRCC.
- 6. Targeted immunotherapies versus standard targeted therapy in previously treated patients with mRCC.

Hinweis: In der vorliegenden Synopse wird aufgrund des vorliegenden AWG nur Vergleich 6 dargestellt.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - 1. Overall survival (OS) including one-year mortality.
 - 2. Quality of life (QoL).
 - 3. Adverse events (AEs) (grade 3 or greater).
- Secondary outcomes
 - 1. Progression-free survival (PFS) (progression may have been measured using clinical or radiological indices).
 - 2. Tumour remission (both partial and complete remission).

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Cochrane Library, Medline, Embase, ClinicalTrials.gov, etc bis Oktober/November 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs/quasi-RCTs, davon 1 für Zweitlinientherapie

Charakteristika der Population (Comparison 6. Targeted immunotherapy alone versus targeted standard therapy in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma):

- We included one study (Motzer 2015a). This study was conducted worldwide as a parallel-group, international, multicentre RCT. A total of 821 participants with advanced or metastatic RCC with a clear-cell component and a median age of 62 years were included and 75% of them were male. Nearly all participants had a KPS of 70 or more and prior nephrectomy. All participants had prior systemic treatment for mRCC with sunitinib, pazopanib or axitinib. A total of 410 participants were treated with nivolumab and 411 with everolimus. Two additional studies assessed the dose-response relationship, activity and safety of this targeted immunotherapy in phase I and phase II RCTs (Choueiri 2014; Motzer 2015c).

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Subjective outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): (OS and PFS)	Incomplete outcome data (attrition bias): (safety)	Incomplete outcome data (attrition bias): (tumour remission)	Incomplete outcome data (attrition bias): (QoL)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Amato 2010	?	?	+	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Escudier 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-
Hudes 2007	?	?	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+
Motzer 2007	+	?	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
Motzer 2015a	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
Negrier 2011	+	+	-	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Rini 2010	+	?	-	+	-	+	+	+	?	?	+	-
Rini 2015	?	+	-	+	+	+	+	+	+	?	+	+

Studienergebnisse:

Summary of findings 6. Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapies in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma

Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapies in previously treated patients with mRCC

Patient population: previously treated patients with mRCC

Setting: phase III, international, multicentre, open-label

Intervention: targeted immunotherapy (nivolumab) alone

Comparison: standard targeted therapies (everolimus)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk					
	Risk with standard targeted therapies	Risk difference with targeted immunotherapy alone (95% CI)				
1-year mortality Follow-up: > 14 months	341 per 1000	102 fewer per 1000 (from 44 fewer to 150 fewer)	RR 0.70 (0.56 to 0.87)	821 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	-
Quality of life: Clinically relevant improvement in FKS1-DRS Follow-up: 1 to 104 weeks	367 per 1000	187 more per 1000 (from 103 more to 287 more)	RR 1.51 (1.28 to 1.78)	704 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ²	-
Quality of life: clinically relevant improvement in EQ-5D VAS Follow-up: 1 to 104 weeks	391 per 1000	145 more per 1000 (from 63 more to 238 more)	RR 1.37 (1.16-1.61)	703 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ²	-
Adverse events (grade ≥ 3)	365 per 1000	179 fewer per 1000 (from 128 fewer to 219 fewer)	RR 0.51 (0.40 to 0.65)	803 (1 study)	⊕⊕⊕○ Moderate ²	-

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; EQ-5D VAS: EuroQol 5-Dimension Visual Analogue Scale; FKS1-DRS: FACT-Kidney Symptom Index Disease Related Symptoms; mRCC: metastatic renal cell carcinoma; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Downgraded for performance bias due to cross-over.

² Downgraded for performance and detection bias.

Anmerkung/Fazit der Autoren

New immunotherapy - targeted immunotherapy (immune checkpoint inhibitors)

Immune checkpoint inhibitors exploit new understanding of the molecular mechanisms of interaction between tumour cells and host immune cells such as antigen-presenting cells and immune effector cells (Postow 2015). Nivolumab is the first of these therapies to be validated for mRCC, specifically the clear-cell histological subtype, and the first therapy to demonstrate improved OS (HR 0.73, 95% CI 0.60 to 0.89) as part of the second-line treatment for patients in this group (Motzer 2015a). Poor- and intermediate-risk patients treated with nivolumab experienced the greatest OS benefit compared with patients of favourable risk. Nivolumab reduced mortality by 27% (95% CI -43% to -7%) compared to everolimus, a previously validated second-line standard of care. The incidence of AEs grade 3 or 4 was lower with nivolumab (RR 0.51, 95% CI 0.40 to 0.65), but the types of AEs observed were also different. In particular, nivolumab may result in severe autoimmune illness such as pneumonitis or colitis that can be rapidly progressive and potentially fatal if not quickly recognized and treated (Weber 2015). No treatment-related deaths occurred in the large pivotal study of 821 participants (Motzer 2015a).

Patients treated with nivolumab experienced an improvement in their health-related QoL in this unblinded study and had significantly lower symptom burden throughout treatment compared to patients receiving everolimus.

Second-line nivolumab is currently the only new agent demonstrated to improve OS in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In addition, nivolumab may have a role as third-line therapy, since 28% of participants had received two prior antiangiogenic agents and subset analyses could neither confirm nor exclude a survival benefit to this group (Motzer 2015a). At the time of interim analysis, no participant or tumour factors such as risk score or absence of programmed death (PD)-1 staining of tumour cells have been able to identify people unable to benefit from nivolumab.

It seems reasonable to conclude that we are entering a third era of systemic therapy for mRCC, that of targeted immune therapy with changing management guidelines for mRCC (e.g. Powles 2016).

Kommentar zum Review

Informationen zur Erstlinientherapie wurden nicht extrahiert

3.3 Systematische Reviews

Karner C et al., 2019 [9].

Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

To compare the safety and clinical effectiveness of targeted treatments for amRCC previously treated with VEGF-targeted therapy.

Methodik

Population:

- Adults (18+years) with a diagnosis of amRCC who had received previous treatment with a VEGF-targeted treatment.

Intervention:

- axitinib, cabozantinib, everolimus, lenvatinib with everolimus, nivolumab and sorafenib

Komparator:

- any of the listed interventions with each other, placebo or best supportive care (BSC)

Endpunkte:

- Primary outcomes: OS and PFS.
- Secondary outcomes: objective response rate (ORR), adverse events of grade 3 and above (as defined by the Common Terminology Criteria for Adverse Events) and health-related quality of life (HRQoL).

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic searches for the original project were run in January 2016 (for RCTs; MEDLINE, EMBASE and CENTRAL) and June 2016 (observational studies; MEDLINE and EMBASE) and subsequently extended to cover a new intervention (lenvatinib with everolimus) and updated to January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool for RCTs
- Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) for comparative observational studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 studies, five RCTs (one double-blind and four open label) and seven observational studies (retrospective cohort studies).

Charakteristika der Population:

- All studies recruited adults with amRCC who had received at least one prior VEGF-targeted treatment. In eight of the included studies, people had only received one prior VEGF-targeted treatment; the remaining five studies allowed one or more prior treatments. Populations were predominantly male and Caucasian, and mean age was generally between 55 and 65 years. Where reported, most people had stage 3 or stage 4 clear-cell RCC and the majority had baseline ECOG performance status of 0 or 1. Baseline characteristics were generally well balanced between treatment groups within trials, with the exception of HOPE 205, in which there were some imbalances in baseline characteristics, which may favour lenvatinib with everolimus over everolimus.

Qualität der Studien:

- The five RCTs were of good methodological quality; all are at low risk of bias for random sequence generation and allocation concealment. RECORD-128 was the only blinded study so there is a risk of performance bias in the others. Despite appropriate randomisation in HOPE 205, which is a small phase II trial, there were some imbalances in the baseline characteristics of the people in the trial, which may indicate a better prognosis for the lenvatinib with everolimus group compared with everolimus alone. In addition, alpha was set to 0.15, compared with the usual 0.05, and HOPE 205 is therefore of a higher risk of a false-positive result and possibly of over-estimating the effect size.
- The observational studies included in the OS and PFS sensitivity analyses are at a higher risk of bias than the RCTs. Overall ROBINS-I ratings were at best moderate, for OS, and serious risk of bias for PFS. One study was at critical risk of bias for both PFS and OS, which was excluded from the sensitivity analyses.

Studienergebnisse:

- Overall Survival:
 - Lenvatinib with everolimus, cabozantinib and nivolumab all showed statistically significant benefits over the baseline treatment, everolimus, in the primary OS analysis (table 2).

- Lenvatinib with everolimus had the highest probability (61%) of being the most effective treatment out of those compared in the primary analysis.
- These results were mirrored in the sensitivity analysis including observational studies. The sensitivity analysis also suggests everolimus may be more effective than axitinib, sorafenib and BSC for overall survival. However, there is evidence of inconsistency between the direct and indirect evidence for axitinib, sorafenib and everolimus, which indicates that there is heterogeneity between the studies and highlights the uncertainty around the true estimates of the relative effect of these treatments.

Table 2 Results of the network meta-analyses for the primary outcomes (OS and PFS) and grade 3 or grade 4 adverse events

	Primary NMA of RCTs		Sensitivity NMA of RCTs and observational studies
Overall survival	Probability most effective (%)	HR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	61	0.61 (0.36 to 0.96)	0.61 (0.36 to 0.96)
Cabozantinib	28	0.66 (0.53 to 0.82)	0.66 (0.53 to 0.83)
Nivolumab	10	0.74 (0.57 to 0.93)	0.74 (0.57 to 0.93)
Axitinib	–	–	1.14 (0.95 to 1.37)
Sorafenib	–	–	1.38 (1.12 to 1.68)
BSC	2	1.90 (0.61 to 4.53)	1.90 (0.60 to 4.56)
Progression-free survival	Probability most effective (%)	HR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	67	0.47 (0.26 to 0.77)	0.47 (0.26 to 0.77)
Cabozantinib	34	0.51 (0.41 to 0.63)	0.51 (0.41 to 0.63)
Axitinib	–	–	0.84 (0.70 to 1.00)
Sorafenib	–	–	1.17 (0.95 to 1.43)
BSC	0	3.06 (2.31 to 3.97)	3.06 (2.31 to 3.97)
Grade 3 or four adverse events	Probability least harmful (%)	OR versus everolimus (95% credible interval)	
Lenvatinib+everolimus	0	2.67 (1.05 to 5.68)	–
Cabozantinib	0	1.66 (1.18 to 2.27)	–
Nivolumab	100	0.40 (0.29 to 0.55)	–

SC, best supportive care; NMA, network meta-analysis; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RCT, randomised controlled trial. Numbers in bold are statistically significant.

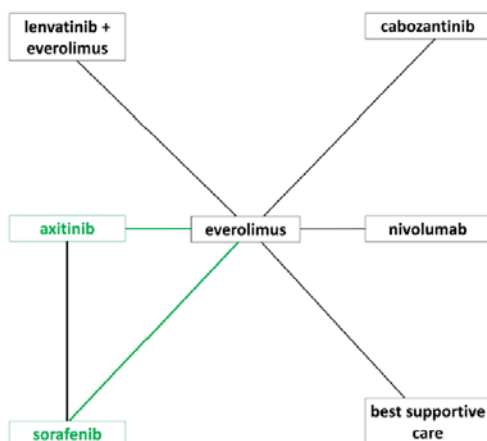


Figure 2 Network diagram. Direct comparisons made by RCTs are shown by black lines, and the additional connections possible by incorporating comparative observational studies are shown with green lines; axitinib and sorafenib did not connect to the other treatments using only RCT evidence.

- Adverse effects
 - In terms of safety, nivolumab had the highest probability of being least harmful, that is, the rate of grade 3 or grade 4 adverse events (AEs) was significantly lower with nivolumab

(18.7%) than with everolimus (36.5%), whereas treatment with either cabozantinib or lenvatinib with everolimus resulted in significantly higher rates of grade 3 or grade 4 AEs than everolimus (METEOR: cabozantinib 71.0%, everolimus 59.9%; HOPE 205: lenvatinib +everolimus 71%, everolimus 50%). Rates of grade 3 or grade 4 AEs were not reported for axitinib or BSC in AXIS and RECORD-1.

- Health-related quality of life
 - Treatments could not be compared using NMA for HRQoL as different measures and tools were used for assessments. HRQoL scores were similar between axitinib and sorafenib in AXIS and results favoured nivolumab over everolimus in CheckMate 025. Results in RECORD-1 favoured BSC over everolimus, although this effect was only apparent if models were used to account for data not missing at random. METEOR results were similar for everolimus and cabozantinib. HRQoL was not measured in HOPE 205.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This systematic review and network meta-analysis suggests that lenvatinib with everolimus, cabozantinib and nivolumab all prolong PFS and are likely to increase OS compared with everolimus for people with amRCC previously treated with VEGF-targeted therapy. The results suggest lenvatinib with everolimus is likely to be the most effective treatment, followed by cabozantinib and then nivolumab, but there is considerable uncertainty around how they compare to each other and how much better they are than the earlier generation of targeted treatments, axitinib and sorafenib. Nivolumab may be associated with fewer grade 3 or grade 4 AEs than treatment with both lenvatinib with everolimus and cabozantinib.

All treatments considered in this review appear to delay disease progression and prolong survival more than providing BSC, and results for ORR support the primary OS and PFS analyses. Due to differences in reporting and HRQoL tools used, it was not possible to perform NMAs on HRQoL.

The robustness of the evidence in this review is limited by several factors:

1. PFS for nivolumab compared with the other treatments could not be estimated in this review because the proportional hazards assumption didn't hold for this outcome in the one trial including nivolumab.
2. Relevant RCT data for axitinib and sorafenib were limited to a subgroup analysis conducted in one study that did not connect to the network of other RCTs. Axitinib and sorafenib could only be compared with the other treatment options by including observational studies, which were generally at a serious risk of different kinds of bias.
3. The trial assessing the efficacy of lenvatinib with everolimus is a small phase II trial, with an alpha set to 0.15 and therefore a higher than usual risk of false-positive results and overestimation of the treatment effect. In this trial there were also some differences in baseline characteristics likely to lead to an over-estimation of the treatment effect of lenvatinib and everolimus compared with everolimus, which introduces uncertainty around the true treatment effect.
4. Although the baseline characteristics were well balanced within most of the trials, there were some differences in performance status and number of prior VEGF-targeted treatments between the trials. There were also differences in trial design with some trials being double-blind or open label. Outcome assessment was not always done by an independent review committee. However, in the nivolumab trial, CheckMate 025, progression was only assessed by non-blinded

trial investigator. There were too few studies to explore the effects of these differences between studies, which is a limitation and increases the uncertainty of the results.

5. The number of studies identified prevented meaningful subgroup analyses to explore potentially important prognostic factors that varied across the included studies. For example, while the review was limited to populations who had received prior VEGF therapy, there was variation in eligibility and baseline criteria regarding the type of VEGF treatment received and number of prior lines.

Porta C et al., 2019 [13].

Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison

Fragestellung

Nivolumab and cabozantinib, two new treatment options for previously-treated advanced/metastatic renal cell carcinoma (aRCC), have recently been approved. In this study, we assessed whether fractional polynomial distributions more closely fit the underlying study data and used this method to compare the cabozantinib and nivolumab progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) data.

Methodik

Population:

- Patients with previously treated advanced or metastatic RCC

Intervention:

- cabozantinib or nivolumab

Komparator:

- Any, including placebo and best supportive care (BSC).
- Radiotherapy, surgery and other non-pharmaceutical treatments are excluded

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) were searched on 12 June 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies (METEOR (NCT01865747) and CheckMate025 (NCT01668784))

Charakteristika der Population:

Characteristic	Checkmate025	METEOR
----------------	--------------	--------

Number of patients n	821	658
Median age (min – max range) - - years	62 (18, 88)	62 (31, 86)
Male	619 (75)	494 (75.1)
Female	202 (25)	163 (24.8)
MSKCC risk group -- number (%)		
Favorable	293 (36)	300 (45.6)
Intermediate	404 (49)	274 (41.6)
Poor	124 (15)	84 (12.8)
Previous cancer therapy for metastatic renal-cell carcinoma -- number (%)		
Sunitinib	488 (59)	415 (63.1)
Pazopanib	250 (30)	280 (42.6)
Axitinib	101 (12)	107 (16.3)
Sorafenib	na	52 (7.9)
Previous antiangiogenic regimens for treatment of advanced renal-cell carcinoma -- number (%)		
1	591 (72)	464 (70.5)
2	230 (28)	194 (29.5)*

Note: * In METEOR study this number includes 2 or more than 2 regimens of previous treatments. Abbreviations: na: not applicable; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Data are presented as number (%) unless otherwise specified.

Qualität der Studien:

Study acronym or NCT number	Was randomisation carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
METEOR; NCT01865747	●	●	●	●	●	●	●
CheckMate 025; NCT01668784	●	●	●	●	●	●	●

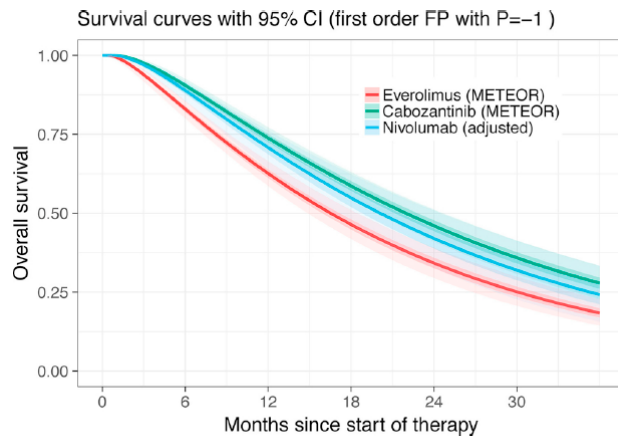
Studienergebnisse:

Table 1
Reported PFS and OS results from METEOR and CheckMate025 studies: median (months) and HRs.

METEOR, final RCT results (Choueiri et al., 2016) and October 2, 2016 data cut (NICE, 2018)			CheckMate025, pivotal trial publication (Motzer et al., 2015)			ITC result (current study)
Cabo, median (months) [95% CI]	Evero, median (months) [95% CI]	HR [95% CI] p-value	Nivo, median (months) [95% CI]	Evero, median (months) [95% CI]	HR [95% CI] p-value	Cabo vs. Nivo, HR [95% confidence interval] p-value
PFS 7.4 [6.6–9.1]	3.9 [3.7–5.1]	0.51 [0.41–0.62]; P < 0.0001	4.6 [3.7–5.4]	4.4 [3.7–5.5]	0.88 [0.75–1.03]; P = 0.11	HR 0.58 [0.34–0.98] p = 0.04
OS 21.4 [18.6–23.5]	17.1 [14.9–18.9]	0.70 [0.58–0.85]; P < 0.0002	25.0 [21.8–n.e.]	19.6 [17.6–23.1]	0.73 [98.5% 0.57–0.93]; P = 0.002	HR 0.96 [0.57–1.62] p = 0.437

Abbreviations: Cabo – cabozantinib; Evero – everolimus; HR – hazard ratio; CI – Confidence Interval; Nivo – nivolumab; ITC – indirect treatment comparison; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; n.e. – not estimable.

- Overall survival:
 - The higher proportion of patients surviving at a given time point with cabozantinib over nivolumab was not statistically significant (HR 0.96, 95% CIs 0.57–1.62). OS results were consistent across all the different statistical models tested.



○ Figure 3. Fitted results for OS data, with $P1 = -1$.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis was based on high quality primary studies, with a low risk of bias. While the inclusion criteria in the two retained trials were similar, the included populations differed in several ways. The METEOR study contained a higher percentage of patients with favorable prognosis (45.6% in METEOR vs. 36% in Checkmate 025; $p=0.0006$; Chisquared test). Both studies included patients who failed prior VEGFR therapy, although in CheckMate025 patients with one or two previous treatments were included whereas METEOR did not limit the maximum number of prior therapies.

While the everolimus control curves in both studies had similar slopes (see supplementary eFigures 3 and 4), and our methodology can account for differences between trials by using the respective control group from each trial for the comparison, it is still possible that the observed differences in study populations could affect our results due to a possible violation of the assumption of similarity. Since we did not have access to individual-level data for both trials, we could not account for these differences in the statistical analysis. Ultimately, a randomized direct comparison trial of cabozantinib and nivolumab would be able to provide an answer that would be free of such possible bias.

OS is improved over everolimus with both cabozantinib and nivolumab, complicating the decision making for clinicians and patients in circumstances when both new treatments are available. In this systematic literature review and ITC, we found that OS is similar between cabozantinib and nivolumab.

Our analysis is limited by the sparse network of two studies for both PFS and OS. Evidence for cabozantinib and nivolumab was based on two studies. Indirect evidence was derived from the common comparator everolimus, for which the dose and frequency was similar in both trials, suggesting that it was reasonable to assume transitivity.

3.4 Leitlinien

AWMF, 2017 [10].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)

Deutschen Krebshilfe (DKH)

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2

Fragestellung

Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms

Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation

- 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?
- Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms
- Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche nach Quelleitlinien im August 2012
- Systematische Literaturrecherchen: Direkte Vergleiche systemischer Therapien wurden durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt; Literaturstellen wurden ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet.
 - Initial bis 01/2013

- erste Aktualisierungsrecherche: 01/2014
- Aktualisierungsrecherchen für das Amendment 2016: 01/07/2016

LoE

- Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (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

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

Empfehlungen

Zweitlinientherapie

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen einer VEGF-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Nivolumab oder Cabozantinib bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence	Literatur: [320, 321]	
1b		
	Starker Konsens	

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen von Nivolumab oder Cabozantinib kann auf die jeweils andere Substanz gewechselt werden.	
Level of Evidence 4	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen eines VEGF Inhibitors kann die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus zur Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden.	
1-	Literatur: [322]	
	Starker Konsens	

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [323]	
	Starker Konsens	

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor kann Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [326]	
	Starker Konsens	

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung	2015
Empfehlungsgrad 0	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors kann die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) erfolgen.	
Level of Evidence 2	Literatur: [327]	
	Konsens	

7.13.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence 4	Patienten, die eine Therapie mit Nivolumab erhalten sollen engmaschig und bis zu 12 Monate nach Therapieende auf immunvermittelte Nebenwirkungen kontrolliert werden. Treten Immuntherapie-assoziierte Nebenwirkungen auf, sollen diese umgehend therapiert werden.	
	Literatur: [320, 321]	
	Starker Konsens	

Folgetherapie

Basierend auf ihren Zulassungsstudien standen bisher Axitinib und Everolimus für vorbehandelte Patienten zur Verfügung. Zwar konnten sowohl in AXIS als auch RECORD-1 der primäre Endpunkt (Verbesserung des PFS) erreicht werden, jedoch keine der beiden Studien konnte einen Vorteil für den sekundären Endpunkt des Gesamtüberlebens aufzeigen.

Aktuelle Studien untersuchten die Rolle von Cabozantinib bzw. Nivolumab bei vorbehandelten Patienten (METEOR bzw. CheckMate025-Studie) im Vergleich zu Everolimus. Beide Studien konnten eine Überlegenheit gegenüber Everolimus erzielen und ein verbessertes Überleben (Nivolumab: HR 0.73 (98.5% CI, 0.57–0.93), $p=0,002$; Cabozantinib: HR 0.67 (CI95% 0,53 – 0,83; $p=0.0003$)) nachweisen. Durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen von Checkpointinhibitor und zielgerichteter Therapie ergeben sich Unterschiede hinsichtlich der Effektivitätsbeurteilung anhand des PFS. Während Nivolumab keine signifikante Verbesserung des PFS zeigen konnte (HR 0.88; CI95% 0.75-1.03; $p=0.11$), erzielte Cabozantinib hier eine deutliche Verbesserung gegenüber Everolimus (HR 0.58; CI95% 0.45-0.75; $p<0.001$). Durch den fehlenden direkten Vergleich der beiden Substanzen können die substanzspezifischen Vorteile nicht beurteilt werden. Auch der indirekte Vergleich einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse kann keine zuverlässige Aussage diesbezüglich bieten. Für beide Substanzen wird ein ähnlicher Überlebensvorteil beschrieben [330].

Insbesondere der dokumentierte Überlebensvorteil ist die Basis der Empfehlung zum präferentiellen Einsatz dieser beiden neuen Substanzen beim vorbehandelten Nierenzellkarzinom. Im Falle der Progression unter Cabozantinib bzw. Nivolumab sollte deshalb auf das jeweils andere Präparat gewechselt werden, auch wenn klare Daten zu diesem Vorgehen fehlen. Axitinib und Everolimus stellen

weiterhin Optionen dar, sollten wegen des fehlenden Überlebensvorteils allerdings nur in Einzelfällen angewendet werden.

Unterschiede ergeben sich darüber hinaus in der Verträglichkeit. Der Checkpointinhibitor Nivolumab bietet Vorteile in der Verträglichkeit (therapieassoziierten Grad 3/4 Toxizitäten: 19 vs. 37%) und günstigere Lebensqualitätsbeurteilung gegenüber Everolimus [320]. Die METEOR-Studie zeigte für Cabozantinib eine höhere Ereignisrate für unerwünschte Grad 3/4 Ereignisse auf (71 vs. 60%), hier ist allerdings die unterschiedliche Berichterstattung für AEs durch die Listung jeglicher Kausalität zu beachten [331]. Ein direkter Vergleich der Verträglichkeit und Lebensqualität fehlt auch hier, sodass eine zuverlässige Aussage hinsichtlich der Tolerabilität aktuell nicht zu treffen ist. Es ist unklar, welche Subgruppen von Patienten von Cabozantinib oder aber von Nivolumab in der Zweitlinie am meisten profitieren. Eine Stratifizierung anhand des PD-L1-Status konnte keine verbesserte Wirksamkeit von Nivolumab aufzeigen und kann damit aktuell nicht als Selektionskriterium herangezogen werden. Stattdessen zeigte sich unabhängig von der Therapie insgesamt ein schlechteres Gesamtüberleben für PD-L1 positive Tumoren (18,8 - 21,8 (PD-L1+) vs. 21,2 - 27,4 (PD-L1-) Mo.).

Mit Lenvatinib steht ein weiterer neuer TKI zur Zweitlinienbehandlung des Nierenzell-karzinoms zur Verfügung. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde Everolimus mit Lenvatinib oder der Kombination aus Lenvatinib und Everolimus getestet. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Die Kombinations-therapie konnte eine klinische relevante Verbesserung des PFS erzielen. Das Gesamt-überleben lag mit 25,5 Monaten auf einem ähnlichen Niveau wie das der CheckMate025-Studie (Nivolumab). Damit konnte erstmalig eine klinisch relevante Verbesserung durch eine Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Das Verzerrungsrisiko ist durch die Studiengröße (N=153) relativ hoch. Die duale Hemmung mittels TKI und mTOR zeigt neben der verbesserten Effektivität auch eine Zunahme der Toxizität (Grad 3/4 AEs: Everolimus 50%, Lenvatinib 79%, Kombination 71%), so dass daraus trotz der bedeutenden Effektivitätsdaten eine schwächere Empfehlung für den Einsatz der Kombination resultiert.

Der Einsatz von Zytokinen in der Erstlinientherapie findet praktisch nicht mehr statt. Historisch gibt es jedoch eine gute Datenlage für Axitinib, Pazopanib und Sorafenib für dieses Patientenkollektiv. Im direkten Vergleich von Axitinib und Sorafenib zeigte sich sowohl dieser Patientenkohorte als auch im Gesamtkollektiv ein signifikanter PFS-Vorteil für Axitinib.

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 [332]. Für Temsirolimus fehlen prospektive Daten.

Mit der GOLD-Studie stehen mittlerweile auch Daten zur Drittlinientherapie 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) [327]. 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) [326].

- ³²⁰. Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(19): p. 803-13. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
- ³²¹. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373(19): p. 1814-23. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
- ³²². Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
- ³²³. 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>
- ³²⁴. 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. 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>

- ³²⁶. 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>
- ³²⁷. 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.

Tab. 12: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib
	nach VEGF-Versagen	Cabozantinib Nivolumab	Axitinib (nach Sunitinib) Everolimus Lenvatinib+Everolimus
	nach Temsirolimus	Axitinib Cabozantinib Pazopanib Sorafenib Sunitinib	

Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. (**GoR B, LoE 1++**, **Konsens**) Jahr: 2015

Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

- Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. (**GoR A, LoE 2+**, **Starker Konsens**) Jahr: 2017

Ljungberg B et al., 2019 [11].

European Association of Urology

European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update

Fragestellung

To provide an updated RCC guideline based on standardised methodology including systematic reviews, which is robust, transparent, reproducible, and reliable.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse werden erwähnt.
- Kein externes Begutachtungsverfahren dargelegt.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

A broad and comprehensive scoping search was performed, which was limited to studies representing high levels of evidence (i.e. systematic reviews [SRs] with meta-analysis, randomised controlled trials (RCTs), and prospective non-randomised comparative studies only) published in the English language. The search was restricted to articles published between July 11th, 2017 and June 18th, 2018. Databases covered included Medline, EMBASE, and the Cochrane Library.

LoE

- 2009 Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

GoR

- Nach GRADE

Empfehlungen bezüglich Behandlung

7.4. Systemic therapy for advanced/metastatic renal cell cancer

7.4.3. Targeted therapies

Summary of evidence	LE
VEGF-targeted therapies increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for patients with clear-cell mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naïve clear-cell RCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	1b
Tivozanib has recently been approved, but the evidence is still considered inferior over existing choices.	3
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
Sunitinib is more effective than IFN- α in treatment-naïve patients.	1b
In treatment-naïve patients, bevacizumab in combination with IFN- α has not been tested against nivolumab plus ipilimumab and the evidence for subsequent therapies is unclear.	3
Pazopanib is superior to placebo in both treatment-naïve mRCC patients and post-cytokine patients.	1b
First-line pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.	1b
Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN- α in treatment-naïve poor-risk mRCC.	1b
In treatment-naïve patients temsirolimus has not been tested against nivolumab plus ipilimumab and the evidence for subsequent therapies is unclear.	3
Cabozantinib is superior to everolimus in terms of PFS and OS in patients after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo or when the patient cannot tolerate these therapies.	1b
Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in ccRCC patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients.	4

Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) have limited oncological efficacy in non-clear cell RCC. There is a non-significant trend for improved oncological outcomes for sunitinib, over everolimus.	2a
Lenvatinib in combination with everolimus modestly improved PFS over everolimus alone.	2a

Recommendations	Strength rating
Offer sunitinib or pazopanib to treatment-naïve patients with clear-cell mRCC of IMDC favourable risk.	Strong
Offer cabozantinib to treatment-naïve patients with clear-cell mRCC of IMDC intermediate and poor risk.	Weak
Do not offer bevacizumab plus interferon- α to treatment-naïve clear-cell favourable- and intermediate-risk RCC patients.	Weak
Do not offer tivozanib to treatment-naïve clear-cell mRCC patients.	Weak
Do not offer temsirolimus to treatment-naïve clear-cell poor-risk RCC patients.	Weak
Offer vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (VEGF-TKIs) as second-line to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab.	Weak
Offer cabozantinib for ccRCC after one or two lines of VEGF-targeted therapy in mRCC.	Strong
Offer axitinib, everolimus or lenvatinib plus everolimus to ccRCC patients who failed VEGF-targeted therapy, and when nivolumab or cabozantinib are not safe, tolerable or available.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer sunitinib as first-line therapy for non-clear cell mRCC.	Weak
Do not offer sorafenib as first- or second-line treatment to patients with mRCC.	Weak

7.4.6. Therapeutic strategies

7.4.6.1.1. Sequencing systemic therapy in clear-cell RCC

The sequencing of targeted therapies is established in mRCC and maximises outcomes [430]. Nivolumab plus ipilimumab is a new standard of care for front line therapy. Its impact on subsequent therapies is unclear, although OS with nivolumab plus ipilimumab in the CheckMate 214 trial is longer than one would predict from PFS, suggesting significant activity of subsequent agents. The Guidelines Panel provide recommendations in Section 7.6.4.3. The level of evidence is weak due to a lack of data.

Subsequent therapy for patients with disease refractory to nivolumab plus ipilimumab in first-line has not been prospectively tested. However, progression of disease while receiving nivolumab plus ipilimumab should result in subsequent sequencing of targeted therapy (Figure 1). Vascular endothelial growth factor-targeted therapies have the most robust efficacy record of activity in mRCC [440]. These agents should be prioritised initially. The Guidelines Panel was unable to specify which VEGF-targeted therapy to use. Axitinib has positive data in VEGF- and cytokine-refractory disease for PFS [441]. Cabozantinib has positive trials in multiple settings in mRCC, including OS [423]. Sunitinib and pazopanib were the standard first-line VEGF-targeted therapies in unselected patients, justifying their use [442]. Tivozanib, sorafenib and bevacizumab/interferon are less favoured and not widely used [440]. The Panel do not favour the use of mTOR inhibitors unless VEGF-targeted therapy is contraindicated as they have been outperformed by other VEGF-targeted therapies in mRCC [440]. The combination of bevacizumab and INF- α would involve re-challenge with immune therapy which requires further data prior to being able to provide a positive recommendation [63]. Drug choice in the third-line

setting, after nivolumab plus ipilimumab and subsequent VEGF-targeted therapy is unknown. The Panel recommends a subsequent agent which is approved in VEGF-refractory disease, with the exception of re-challenge with nivolumab. Cabozantinib is the only agent in VEGF-refractory disease with a survival advantage in a randomised phase III trial and should be used preferentially [423]. Axitinib has positive PFS data in VEGF-refractory disease. Both sorafenib and everolimus have been outperformed by other agents in VEGF-refractory disease and are therefore less attractive [440]. Lenvatinib and everolimus have been granted regulatory approval based on randomised phase II data and are an alternative despite only phase II data [443].

There is no evidence for sequencing of immune therapies, which remains within the realms of clinical trials. Patients should receive individual immune checkpoint inhibition only once in the opinion of the Panel. Re-challenge with nivolumab or a combination of ipilimumab and nivolumab is not recommended at this stage. While data on the combination of VEGF-targeted therapy and immune checkpoint inhibition is promising, further randomised data is required prior to any recommendations being made.

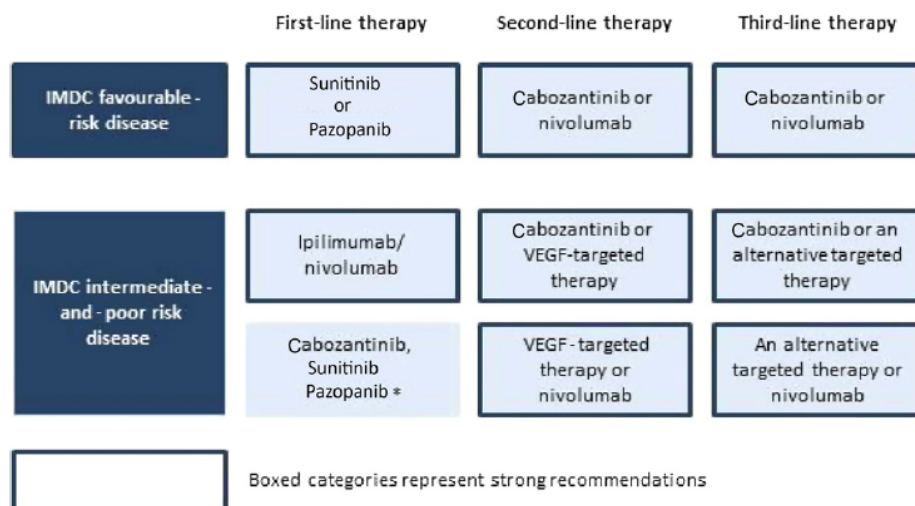


Fig. 1 – Updated European Association of Urology guideline recommendations 2019, for the systemic treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; VEGF = vascular endothelial growth factor.

7.4.6.2. Non-clear-cell renal cancer

No phase III trials of patients with non-ccRCC have been reported. Expanded access programmes and subset analysis from RCC studies suggest the outcome of these patients with targeted therapy is poorer than for ccRCC. Targeted treatment in non-ccRCC has focused on temsirolimus, everolimus, sorafenib and sunitinib [396,444-446].

The most common non-clear-cell subtypes are papillary type I and non-type I papillary RCCs. There are small single-arm trials for sunitinib and everolimus [446-449]. A trial of both types of pRCC treated with everolimus (RAPTOR) [449], showed a median PFS of 3.7 months per central review in the ITT population with a median OS of 21.0 months.

Another trial investigated foretinib (a dual MET/VEGFR2 inhibitor) in patients with pRCC. Toxicity was acceptable with a high relative risk in patients with germline MET mutations [450]. However, a randomised phase II trial of everolimus vs. sunitinib (ESPN) with crossover design in non-clear-cell-mRCC including 73 patients (27 with pRCC) was stopped after a futility analysis for PFS and OS [451]. The final results presented at the 2014 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology showed a non-significant trend favouring sunitinib (6.1 vs. 4.1

months). Based on a SR including subgroup analysis of the ESPN, RECORD-3 and another phase II trial (ASPEN) sunitinib and everolimus remain options in this population, with a preference for sunitinib [8,147,452]. Patients with non-clear-cell-mRCC should be referred to a clinical trial, where appropriate. Collecting-duct cancers are resistant to systemic therapy. There is a lack of data to support specific therapy in these patients.

Hotte S et al., 2017 [7].

Cancer Care Ontario

The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017

Fragestellung

The primary objective of this report is to determine the optimal targeted therapies for locally advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). A secondary objective is to determine whether a combination of agents is better than any single targeted agent.

TARGET POPULATION: Adult patients with inoperable locally advanced or mRCC.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Version von 2009.
- Multidisziplinäres Gremium, keine Patientenbeteiligung beschrieben.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum (Update): 2008 – 04/2016
- Suche in Medline, Embase und Cochrane Library

LoE /GoR

- K.A. in Leitliniendokument

Empfehlungen für vortherapierte Patienten

Nivolumab is recommended over everolimus as a treatment for patients with advanced RCC who have progressed on first- or second-line VEGF TKI.

Qualifying Statement:

- Nivolumab has been associated with uncommon but severe immune-mediated adverse reactions, with the most common being enterocolitis, hepatitis, dermatitis (including toxic epidermal necrolysis), neuropathy, and endocrinopathy.

- Patients treated with nivolumab showed improved OS, less toxicity, and better QOL compared with everolimus.

Key Evidence:

- The phase II CheckMate 025 trial [12] examined patients with advanced clear cell RCC, who previously received treatment with one or two regimens of VEGF-targeted therapy. Patients were randomly assigned (in a 1:1 ratio) to receive 3 mg of nivolumab per kilogram of body weight intravenously every two weeks or 10 mg everolimus orally once daily. The median OS was 25.0 months (95% CI, 21.8 to not estimable) with nivolumab and 19.6 months (95% CI, 17.6 to 23.1) with everolimus. The HR for death with nivolumab versus everolimus was 0.73 (98.5% CI, 0.57 to 0.93; $p=0.002$), meeting the pre-specified criterion for superiority ($p\leq 0.0148$). The ORR was 25% with nivolumab and 5% with everolimus (odds ratio, 5.98; 95% CI, 3.68 to 9.72; $p<0.001$). The median PFS was 4.6 months (95% CI, 3.7 to 5.4) with nivolumab and 4.4 months (95% CI, 3.7 to 5.5) with everolimus (HR, 0.88; 95% CI, 0.75 to 1.03; $p=0.11$). Nineteen percent of patients receiving nivolumab had grade 3 or 4 treatment-related AEs compared with 37% of the patients receiving everolimus [12].

Interpretation of Evidence

- The Checkmate 025 trial demonstrates superiority of nivolumab over everolimus, with improved survival, a good safety profile, and better QOL.

Cabozantinib is recommended over everolimus as a treatment for patients with advanced or mRCC who have progressed on VEGF pathway inhibitor therapy.

Qualifying Statement:

- Individuals treated with cabozantinib showed significantly improved OS, but with more toxicity, compared with those treated with everolimus.

Key Evidence:

- The METEOR, phase III RCT [13] compared cabozantinib (60 mg daily) and everolimus (10 mg daily) in patients with advanced or mRCC that progressed after previous VEGF-targeted therapy. Median PFS was 7.4 months with cabozantinib versus 3.8 months for everolimus (HR, 0.58; 95% CI, 0.45 to 0.74; $p<0.001$). The ORR was 21% with cabozantinib and 5% with everolimus ($p<0.001$). An interim analysis showed that OS was longer with cabozantinib than with everolimus (HR for death 0.67; 95% CI, 0.51 to 0.89; $p=0.005$). Dose reductions due to AEs occurred in 60% of the patients who received cabozantinib and in 25% of those who received everolimus. Discontinuation of the study drug due to AEs occurred in 9% of the patients who received cabozantinib and in 10% of those who received everolimus [13].

Interpretation of Evidence

- Cabozantinib improves OS compared with everolimus. However, AEs were more frequently observed with cabozantinib, making nivolumab the preferred option. Patients with contraindications to nivolumab could consider cabozantinib and would need to be closely monitored for toxicity and dose modification.

Everolimus is a treatment option for locally advanced or mRCC patients previously treated with first- or second-line VEGF TKI.

Qualifying Statement:

- The dose used in the trial of everolimus was 10 mg daily by mouth given in four-week cycles.

- Recent studies have found superiority of other agents (nivolumab and cabozantinib) over everolimus; however, for those who cannot tolerate these agents, everolimus is an option.

Key Evidence:

- The RECORD-1 trial's [14] final results established the efficacy and safety of everolimus compared with placebo in patients with mRCC after progression on sunitinib and/or sorafenib. The median PFS was 4.9 months (everolimus) versus 1.9 months (placebo) (HR, 0.33; $p < 0.001$). The median OS was 14.8 months (everolimus) versus 14.4 months (placebo) (HR, 0.87; $p = 0.162$). Eighty percent of patients in the placebo arm crossed over to everolimus and survival corrected for crossover was 1.9-fold longer (95% CI, 0.5 to 8.5) with everolimus compared with placebo only.
- See above recommendations 4 and 5 for details on the CheckMate and METEOR trials

Interpretation of Evidence

- Patients with contraindications to nivolumab or cabozantinib may still benefit from everolimus.

Axitinib is a treatment option for second-line therapies.

Qualifying Statement:

- Two meta-analyses suggest axitinib's superiority over sorafenib and pazopanib for previously treated patients.
- One trial showed significantly improved PFS and ORR with axitinib over sorafenib in previously treated patients.

Key Evidence:

- A network meta-analysis compared the clinical efficacy and safety among newer targeted agents for the treatment of mRCC, identifying seven RCTs for inclusion [3,14-19]. The network indirect analysis suggested that axitinib may prolong PFS following failure of first-line therapy and that axitinib exhibits higher efficacy and safety compared with sorafenib (PFS-HR, 0.67; 95% CI, 0.54 to 0.81) and pazopanib (PFS-HR, 0.64; 95% CI, 0.42 to 0.98) in patients who previously received systematic treatment [20] (see Appendix E).
- A network meta-analysis, employing indirect comparative methods to assess the effectiveness and safety of axitinib as second-line treatments for advanced RCC, found that PFS was significantly improved with axitinib compared with placebo (HR, 0.25; 95% CI, 0.17 to 0.38), sorafenib (HR, 0.46; 95% CI, 0.32 to 0.68) and pazopanib (HR, 0.47; 95% CI, 0.26 to 0.85) [21].
- The AXIS phase III trial of second-line axitinib resulted in significantly longer PFS compared with sorafenib for mRCC (median, 8 vs. 6 months; HR, 0.66; 95% CI, 0.55 to 0.78). There was a significant increase in ORR with axitinib (23% vs. 12%) [18].

Interpretation of Evidence

- The value of axitinib as first-line therapy is unclear; however, it may be considered an option for second-line therapy if there is limited access or contraindications to nivolumab or cabozantinib.

Question 2: Is a combination of agents better than any single targeted agent?

Current evidence does not support the use of combinations of targeted agents outside of a clinical trial setting. Thus, there are no combinations of targeted therapies that can be recommended at this time.

Qualifying Statement

- LENEVE, a phase II RCT [23] comparing lenvatinib, everolimus, and a combination of the two, had promising efficacy results with the combination of lenvatinib and everolimus, and lenvatinib alone, over the single administration of everolimus; however, the sample size was small. A phase III randomized trial of the combination in mRCC is planned.

Key Evidence (Second-line)

- The recently published phase II trial (LENEVE) compared lenvatinib (n=52), everolimus (n=50), and the combination of lenvatinib and everolimus (n=51) for patients previously treated with VEGF-targeted therapy or immunotherapy. Median months of PFS was more than doubled for the lenvatinib + everolimus group (14.6; 95% CI, 5.9 to 20.1), compared with the lenvatinib (7.4; 95% CI, 5.6 to 10.2) and everolimus (5.5; 95% CI, 3.5 to 7.1) groups. Lenvatinib + everolimus significantly prolonged PFS versus everolimus (HR, 0.40; 95% CI, 0.24 to 0.68; p<0.001). Lenvatinib alone also significantly prolonged PFS versus everolimus (HR, 0.61; 95% CI, 0.38 to 0.98; p=0.048). Median months of OS were 25.5 (95% CI, 20.8 to 25.5) for the lenvatinib + everolimus group, 18.4 (13.3 to not estimable) for the lenvatinib group, and 17.5 (11.8 to not estimable) for the everolimus group. OS analysis showed significant difference for lenvatinib + everolimus versus everolimus (HR, 0.51; 95% CI, 0.30 to 0.88; p=0.024). Lenvatinib + everolimus significantly improved ORR versus everolimus (p<0.001 and p=0.007, respectively) [23].

Interpretation of Evidence

- Results are promising for the combination of lenvatinib and everolimus, and lenvatinib alone, over everolimus alone. Further phase III testing is warranted.

Benahmed N et al, 2015 [1].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up

Fragestellung

The scope of the guideline was delineated to cover the diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer. It does not deal with cost-effectiveness. Screening for and prevention of renal cancer are out of scope.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- For each research question, a search for systematic reviews was conducted in MEDLINE, Embase and the Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE and HTA database). If a recent high quality systematic review was available, a search for primary studies published after the search date of the review was performed in MEDLINE, Embase and CENTRAL.
- Suchzeitraum: ≥ 2009-2014

LoE

Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)

Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1311-6.

Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	or case series.

Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

GoR

- Strength of each recommendation (SoR) was assigned using GRADE.

Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system

Grade	Definition
Strong	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects (<i>the intervention is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects (<i>the intervention is not to be put into practice</i>).
Weak	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects (<i>the intervention probably is to be put into practice</i>), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects (<i>the intervention probably is not to be put into practice</i>).

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen sind veraltet, da Cabozantinib und Nivolumab nicht erwähnt werden, LL aber noch gültig (bis 2020)
 - In view of the rapidly evolving evidence, this guideline should be updated every 5 years. If, in the meantime, important new evidence would become available, this should be taken into consideration.

Empfehlungen zur Zweitlinientherapie

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma. 	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines (<i>IFN-α</i>, <i>IL-2</i>). 	Strong	Low
<ul style="list-style-type: none"> Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy (i.e. <i>bevacizumab</i>, <i>sunitib</i>, <i>sorafenib</i>, ...) or cytokines (<i>IFN-α</i>, <i>IL-2</i>). 	Strong	Low
<ul style="list-style-type: none"> Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines. <p><i>Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.</i></p>	Strong	Low

Conclusions

- Sorafenib improves PFS and CBR in comparison with placebo in low or intermediate risk mRCC patients. This advantage is also observed in sub-population such as elderly, prior cytokine treated patients. In addition, HRQoL is better rated by CC mRCC patients treated with sorafenib than by those treated with placebo whatever the patients' age (< 70 years vs \geq 70 years).
- After cytokine treatment or in naïve patients, PFS, response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, OS and HRQoL are not improved with this TKI.
- After one prior chemotherapy or immune/hormonal therapy, Cediranib improves PFS, partial response rate, stable disease rate or tumour size in mRCC patients in comparison with placebo.
- After systemic treatment other than VEGF pathway targeted therapy, Tivozanib improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo.
- After immunotherapy, chemotherapy or hormonal therapy, improvement by Tivozanib in PFS in mRCC patients in comparison with sorafenib is not statistically significant. Only pooled results (naïve and previous therapy) were reported for OS, ORR and HRQoL.
- After IL-2, Bevacizumab (10 mg/kg or 3 mg/kg) improves PFS and OS in CC mRCC patients in comparison with placebo.
- After VEGF-pathway therapy (sunitinib, sorafenib or both), IFN, IL-2, chemotherapy or bevacizumab, Everolimus improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo. This advantage is maintained in elderly and in patients previously intolerant to sorafenib. However, it is not the case for patients previously intolerant to sunitinib. In addition, Everolimus does not improve OS in CC mRCC patients.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN- α , temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.
- After sunitinib, Temsirolimus does not improve PFS, OS or ORR in mRCC patients in comparison with sorafenib.
- After cytokine treatment, there are no statistically significant difference in PFS and OS in patients treated with lapatinib or hormones.

Other considerations

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival. However, numerous side effects are reported.
Quality of evidence	<p>There are 2 studies showing superiority of sorafenib in comparison with placebo. The results were not pooled because of difference in the presentation of results on survival.</p> <p>One study comparing pazopanib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>One study comparing cediranib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS was not reported.</p> <p>One study comparing tivosanib with placebo showed benefit in terms of PFS and response rate. However, benefit in OS was not reported.</p> <p>One study comparing everolimus with placebo showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>One study comparing axitinib with sorafenib showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.</p> <p>The patient population is a major source of indirectness, on the one hand, they are partly a mix of naïve and patients on immunotherapy. Moreover, an important part of the first line therapies the patients underwent are not recommended anymore.</p>

Empfehlungen zur Drittlinientherapie

Recommendation	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> Everolimus or sorafenib can be considered in third-line therapy. 	Weak	Very low

Conclusions

- After treatment including VEGF-pathway therapy (sunitinib, sorafenib or both), IFN, IL-2, chemotherapy or bevacizumab, Everolimus improves PFS in mRCC patients in comparison with placebo.
- After treatment with VEGF-targeted therapy and another treatment with mTOR inhibitor, there are no statistically significant differences in PFS, OS, QoL or in performance status in patients treated with Dovitinib in comparison with those treated with Sorafenib.

Other considerations

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	One study comparing everolimus with placebo showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence. One study comparing dovitinib with sorafenib showed benefit in terms of PFS. However, benefit in OS did not reach statistical significance. Therefore, we downgraded the level of evidence to low level of evidence.
Quality of evidence	We did find a study that showed benefit compared to placebo for Dovitinib.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2020) am 29.04.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal ADJ2 cell) OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR collecting duct):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malign*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(hypernephroma* OR rcc):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 29.04.2020

#	Suchfrage
1	"carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh]
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR

	validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
9	((#8) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.04.2020

#	Suchfrage
1	((("carcinoma, renal cell/drug therapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/radiotherapy"[mh] OR "carcinoma, renal cell/therapy"[mh])))
2	(renal[tiab] AND cell[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR collecting duct[tiab]
3	((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
9	(((#8) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 04.05.2020]. (KCE Reports; Band 253). URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), letzte Änderung in Kraft getreten am 19.01.2019. Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin) zur Therapie des Nierenzellkarzinom [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. April 2018 (Neubewertung nach Fristablauf) – Cabozantinib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-323/2018-04-05_Geltende-Fassung_Cabozantinib_D-317.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2017 – Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-261/2017-03-16_Geltende-Fassung_Lenvatinib_nAWG_D-257.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 – Nivolumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-179/2016-12-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-176.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. September 2017 – Axitinib (Ablauf der Befristung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-283/2017-09-21_Geltende-Fassung_Axitinib_D-278.pdf.
7. **Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist W.** The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. (Program in Evidence-Based Care Evidence Summary; Band 3-8.4 Version 2). URL: https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc3-8-4v2f_0.pdf.
8. **Iacovelli R, Ciccamese C, Bria E, Bimbatti D, Fantinel E, Mosillo C, et al.** Immunotherapy versus standard of care in metastatic renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2018;70:112-117.

9. **Karner C, Kew K, Wakefield V, Masento N, Edwards SJ.** Targeted therapies for previously treated advanced or metastatic renal cell carcinoma: systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(3):e024691.
10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. 04.2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 04.05.2020]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom>.
11. **Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernandez-Pello S, et al.** European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol* 2019;75(5):799-810.
12. **Peinemann F, Unverzagt S, Hadjinicolaou AV, Moldenhauer I.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *J Evid Based Med* 2019;12(4):253-262.
13. **Porta C, Szczylik C, Casciano R, Fu S, Amzal B, Lister J, et al.** Second-line cabozantinib versus nivolumab in advanced renal cell carcinoma: Systematic review and indirect treatment comparison. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:143-148.
14. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(5):Cd011673. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011673.pub2>.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5.
Kapitel § 7 Abs. 6**

Verfahrens-Nr: 2020-B-091

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

1. Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung?

Zusammenfassung

Für die medikamentöse Tumorthherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurden in den letzten Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese und der Immunmodulation zugelassen. Zwischen 2006 und 2019 standen vor allem die Angiogenese-Hemmstoffe (VEGF-Antikörper, Tyrosinkinase-Inhibitoren, mTOR Inhibitoren) im Vordergrund, seit 2019 besteht die Erstlinientherapie in der Regel aus einer Kombinationstherapie mit einem PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint Inhibitor und dem Angiogenesehemmstoff Axitinib oder dem CTLA-4 Antikörper Ipilimumab. Dabei orientiert sich die Therapieentscheidung am IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score). Bei Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie (ggf. auch bei günstigem IMDC-Risikoprofil) kommen die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib bzw. bei Patienten mit intermediärem und schlechtem Risiko Cabozantinib zum Einsatz.

Für die Zweitlinie wird eine Therapie in Abhängigkeit der Vorbehandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen. Nach Versagen einer alleinigen, VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus

- Nivolumab (sofern in der Erstlinienbehandlung kein PD-1/ PD-L1-Inhibitor verabreicht wurde) oder
- Cabozantinib

bestehen. Eine spezifische Sequenz wird mangels direkt vergleichender Studien (Head to Head) nicht empfohlen. Nach einer Kombinationstherapie aus einem VEGFR-TKI und einem PD-1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitor sollte ein nicht in der Vortherapie eingesetzter VEGFR-TKI verabreicht werden. Hier gibt es mehrere zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Arzneimittel.

Behandlungsstandard als Basis der vergleichenden Bewertung eines neuen Arzneimittels in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dabei werden insbesondere die Vortherapien, d. h. Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Art der Angiogenesehemmung berücksichtigt.

Kontakt Daten
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag:
Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung
Fragestellung
Gefragt wird nach dem Standard in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung. Eine weitere Präzisierung der Fragestellung durch den pharmazeutischen Unternehmer liegt nicht vor.
Stand des Wissens
Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren wurden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Seit 2006 sinken die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten leicht. Für die medikamentöse Tumorthherapie in der metastasierten Situation wurden in den letzten 15 Jahren zahlreiche neue Arzneimittel aus dem Bereich der Antiangiogenese, der Tyrosinkinase- und der Immuncheckpoint-Inhibition als Mono- und als Kombinationstherapien zugelassen. Die Konzepte zur medikamentösen Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich seit 2019 grundlegend geändert. Es stehen nun unterschiedliche Kombinations- und Monotherapien zur Verfügung. Dabei muss beachtet werden, dass in den meisten Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es dagegen nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist. Die Wirksamkeit der medikamentösen Therapie, insbesondere in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit, unterscheidet sich in den verschiedenen Risikogruppen nach dem IMDC-Score. Therapie-Empfehlungen sind in den aktuellen Leitlinien zusammengefasst. Die häufige Verwendung der „oder“-Empfehlung oder vorsichtiger Empfehlungsgrade („kann“, „sollte“) reflektiert die derzeitige Vielfalt von Optionen, weil die jeweiligen Arzneimittel nicht im direkten Vergleich und nicht in den neuen Therapiesequenzen getestet wurden. Diese Vielfalt wird die Diskussion in den nächsten Jahren begleiten. Nach der jetzt als Standard für die Erstlinie empfohlenen Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors in Kombination mit einem TKI oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor gibt es derzeit keine Evidenz-basierten Daten für die weitere Therapiesequenz. Die Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen von Studien, die meistens bei Patienten nach einer ausschließlich gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung eingeschlossen wurden – nicht bei Patienten nach Kombinationstherapie. Diese Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung

- Nivolumab führt bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,51; Median 10 Monate), nicht zur Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 wurde durch die Immuntherapie deutlich gesenkt [4].
- Cabozantinib führt bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,52; Median 3,5 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,67; Median 4,9 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher als mit dem mTOR-Inhibitor.
- Lenvatinib + Everolimus führt in einer kleinen Studie bei Patienten, die primär mit einem TKI behandelt wurden, gegenüber Everolimus zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 9,1 Monate) und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,73; Median 5,8 Monate). Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist höher als mit dem mTOR-Inhibitor allein. Daten einer Folgestudie mit niedrigerer Lenvatinib-Dosierung stehen aus.

Nicht in der Primärtherapie eingesetzte Substanzen können in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden. So sollte nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab + Axitinib die Multikinase-Inhibitoren Cabozantinib, Sunitinib oder Lenvatinib+Everolimus verabreicht werden. In den Verfahren der frühen Nutzenbewertung durch den G-BA erhielt Cabozantinib im Vergleich mit Everolimus die Festlegung „geringer Zusatznutzen“, Nivolumab im Vergleich mit Everolimus die Festlegung „beträchtlicher Zusatznutzen“ und Lenvatinib+Everolimus im Vergleich mit Everolimus ebenfalls die Festlegung „geringer Zusatznutzen“.

2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja

Die Wahl der Systemtherapie soll die Vortherapie sowohl in Bezug auf die Wirksamkeit als auch bezüglich der Nebenwirkungen, sowie in Bezug auf Begleiterkrankungen und individuelle Lebensumstände berücksichtigen.