



**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-386 Lenvatinib**

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

### Lenvatinib

[in Kombination mit Pembrolizumab oder Everolimus zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>nicht angezeigt</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Avelumab: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>– Pembrolizumab: Beschluss vom 14. Mai 2020</li> <li>– Ipilimumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>– Nivolumab: Beschluss vom 15. August 2019</li> <li>– Cabozantinib: Beschluss vom 6. Dezember 2018</li> <li>– Tivozanib: Beschluss vom 19. April 2018</li> </ul> <p>Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht ordnungsfähig sind (Stand: Juni 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lenvatinib L01XE29 Kispilyx	<u>Anwendungsgebiet laut Fachinformation:</u> Kispilyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): • in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Avelumab L01XC31 Bavencio	Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet.
Bevacizumab L01XC07 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	<u>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)</u> Keytruda ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren</b>	
Cabozantinib L01XE26 Cabometyx	Cabometyx ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC): – bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Pazopanib L01XE11 Votrient	<p><u>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma</i> – RCC)</u></p> <p>Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten</p>
Sunitinib L01XE04 Sutent	<p><u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u></p> <p>Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.</p>
Tivozanib L01XE34 Fotvida	<p>Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.</p>
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Temsirolimus L01XE09 Torisel	<p><u>Nierenzellkarzinom</u></p> <p>Torisel ist angezeigt zur <i>first-line</i>-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (<i>renal cell carcinoma</i>, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen.</p>
<b>Zytokine</b>	
Aldesleukin L03AC01 Proleukin S	<p>Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.</p> <p>Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr</li> <li>– Metastatischer Befall in mehr als einem Organ</li> <li>– Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.</li> </ul> <p>Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.</p>
Interferon alfa-2a <sup>1</sup> L03AB04 Roferon-A	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom</li> </ul>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

<sup>1</sup> Außer Vertrieb

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

## **Vorgang: 2020-B-386 (Lenvatinib)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 21. Dezember 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	11
3.3 Systematische Reviews.....	12
3.4 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	48
Referenzen .....	50
Anhang .....	52

## **Abkürzungsverzeichnis**

aRCC	Advanced Renal Cell Carcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CC	Clear Cell
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IFN- $\alpha$	Interferon-alpha
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic Renal Cell Carcinoma
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
RCC	Renal Cell Carcinoma
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1504 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen.

Nachträglich wurde die aktualisierte Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie vom August 2020 identifiziert und in die Synopse aufgenommen.

Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der damit insgesamt 17 identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [5].**

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 26.06.2020; Teil B - Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) NICHT verordnungsfähig sind:

Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

#### **Teil B**

Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind

[...]

II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

---

#### **G-BA, 2018 [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 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom; Erstlinienbehandlung)

Beschluss vom: 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Mai 2018)**

CABOMETYX™ ist indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit mittlerem oder hohem Risiko.

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit mittlerem Risiko (IMDC-Score 1-2)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a
- oder
- Monotherapie mit Pazopanib
- oder
- Monotherapie mit Sunitinib
-

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber Sunitinib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Temsirolimus

oder

Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabozantinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Beschluss vom: 21. Februar 2019

**I. In Anlage XII werden die Regelungen unter Abschnitt II zur Geltungsdauer des Beschlusses über die Nutzenbewertung von Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie) vom 6. Dezember 2018 wie folgt geändert:**

1. Die Angabe „1.“ wird gestrichen.
2. Der Satz „2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelung befristet: a) Die zu Patientengruppe b) „Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit hohem Risiko (IMDC-Score  $\geq 3$ )“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 6. Juni 2019 befristet.“ wird aufgehoben.

---

**G-BA, 2018 [9].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib vom 19. April 2018.

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.08.2017)**

Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Axitinib oder Sorafenib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2019 [7].**

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 15. August 2019 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung)

**G-BA, 2019 [8].**

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 15. August 2019 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab, Erstlinienbehandlung)

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Januar 2019)**

YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

- a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 1-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib**

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber Sunitinib**

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2020 [4].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2019)**

KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2020 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020

**Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. Oktober 2019)**

Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

a) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a

oder

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patienten mit intermediärem Risikoprofil)

oder

– Monotherapie mit Pazopanib

oder

– Monotherapie mit Sunitinib

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score  $\geq 3$ )

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

oder

– Sunitinib

oder

– Temsirolimus

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avelumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### **3.2 Cochrane Reviews**

Bis auf Unverzagt S et al., 2017 [15] (auf Grund gleicher Fragestellungen und der aktuelleren Recherche) siehe Peinemann F et al., 2019 [13], wurden keine weiteren relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Wang J et al., 2019 [17].**

Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a Bayesian network analysis

Siehe auch: Wallis C et al., 2018 [16]; Alam M et al., 2020 [1]; Schmidt E et al., 2018 [14].

#### **Fragestellung**

„[...] compare the efficacy and safety of all available treatments for mRCC“.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with mRCC receiving systemic therapies; had not previously received systemic therapy

##### Intervention/ Komparator (Included, but not restricted to):

- Sunitinib,
- cabozantinib,
- pazopanib,
- atezolizumab,
- temsirolimus,
- tivozanib,
- nintedanib,
- everolimus,
- axitinib,
- sorafenib,
- nivolumab plus ipilimumab,
- pembrolizumab plus axitinib,
- avelumab plus axitinib,
- atezolizumab plus bevacizumab,
- bevacizumab plus IFN- $\alpha$ .

##### Endpunkte:

- Primary: OS
- Secondary:
  - PFS
  - High-grade (grade  $\geq 3$ ) drug-related AEs (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov in April 2019



Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Assessment Tool from the Cochrane Handbook for randomized trials

**Ergebnisse**

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 25 unique RCTs (13,010 patients)
- 23 first-line systemic treatments
- Mean sample size 218 patients per group (range 32–557)
- 22 trials selected for clear-cell carcinoma subtypes, 3 trials also included small subsets of nonclear-cell histotypes, each comprising 4%–15% of the study population

Charakteristika der Population:

- Median age of 61 years
- Prevalently male (72.3%, 6033 of 8341)
- No evidence that median age and sex ratio differed across the trials

Qualität der Studien:

Study	Motzer 2009	Motzer 2013	Motzer 2014 (COMPARZ)	Motzer 2014 (RECORD-3)	Motzer 2018 (CheckMate 214)	Motzer 2018 (IMmotion 151)	Motzer 2019 (JAVELIN Renal 101)	Negrier 2011 (TORAVA)	Procopio 2013 (ROSORC)	Revaud 2016 (RECORD-2)	Rini 2010 (CALGB 90206)	Rini 2012	Rini 2014 (INTORACT)	Rini 2019 (KEYNOTE-426)	Tambla 2017	Atkins 2017 (IMmotion150)	Chouhan 2017 (CABOSUN)	Chihai 2017 (ROFETAR)	Eichelberg 2015 (SWITCH)	Eisen 2015	Escudier 2009	Escudier 2010 (AVOREN1)	Hudes 2007 (ARCC)	Hudson 2013	Jonasch 2010	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Other bias	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- Netzwerke:

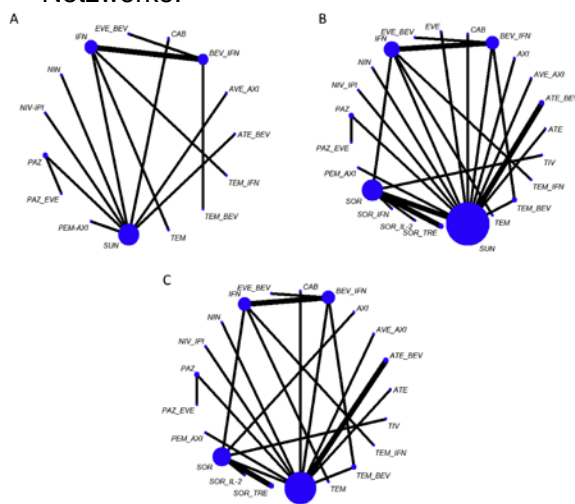


Fig. 2. Network of the comparisons for the Bayesian network meta-analysis. Network plot for (A) OS, (B) PFS and (C) high-grade AEs. The size of every treatment node corresponds to the number of randomly assigned patients. The width of the lines is proportional to the number of trials. SUN = sunitinib. CAB = cabozantinib. NIV\_IPI = nivolumab plus ipilimumab. PEM\_AXI = pembrolizumab plus axitinib. AVE\_AXI = avelumab plus axitinib. ATE\_BEV = atezolizumab plus bevacizumab. EVE\_BEV = everolimus plus bevacizumab. TEM\_BEV = temsirolimus plus bevacizumab. TEM\_IFN= temsirolimus plus interferon- $\alpha$ . PAZ\_EVE= pazopanib plus everolimus. BEV\_IFN = bevacizumab plus interferon- $\alpha$ . SOR\_TRE = sorafenib plus trebananib. SOR\_IL-2= sorafenib plus interleukin-2. SOR\_IFN = sorafenib plus interferon- $\alpha$ . PAZ= pazopanib. ATE = atezolizumab. TEM=temsirolimus. AXI = axitinib. TIV= tivozanib. NIN= nintedanib. EVE= everolimus. SOR = sorafenib. IFN = interferon- $\alpha$ .

- OS
  - 15 first-line systemic treatments presented in 16 studies (9343 patients) analyzed
  - Pembrolizumab plus axitinib (HR: 0.53; 95% CrI: 0.38–0.73), and nivolumab plus ipilimumab (HR: 0.63; 95% CrI: 0.50–0.79) associated with significantly higher improvement in OS than sunitinib
  - Based on the results of ranking, there was a 68% probability for pembrolizumab plus axitinib to be the best choice for OS (SUCRA=96.3%), while IFN- $\alpha$  was likely to be the worst
- Progression-free survival
  - 25 trials (11,771 patients) comparing 23 first-line systemic treatments available
  - Cabozantinib (HR: 0.66; 95% CrI: 0.46–0.94), nivolumab plus ipilimumab (HR: 0.82; 95% CrI: 0.68–0.99), pembrolizumab plus axitinib (HR: 0.69; 95% CrI: 0.57–0.84), avelumab plus axitinib (HR: 0.69; 95% CrI: 0.56–0.85), [...] statistically superior to sunitinib
  - Ranking on PFS indicated that cabozantinib had the highest probability (43%) to be the preferred options (SUCRA = 92.5%), followed by pembrolizumab plus axitinib, and avelumab plus axitinib
- High-grade adverse events
  - Based on 20 RCTs (10,345 patients) with 20 systemic treatments
  - Compared with sunitinib, [...] temsirolimus (OR: 0.24; 95% CrI: 0.09–0.69), nivolumab plus ipilimumab (OR: 0.50; 95% CrI: 0.28–0.84), [...] associated with significantly lower rate of high-grade AEs.
  - Pazopanib (OR: 2.10; 95% CrI: 1.00–4.67), pembrolizumab plus axitinib (OR: 2.60; 95% CrI: 1.25–5.64), [...] showed statistically higher incidences of high-grade AEs than nivolumab plus ipilimumab
  - Among all analyzed treatments, [...] temsirolimus had highest probability to be the best tolerated among all analyzed treatments (SUCRA = [...] 91.8%)

### Fazit der Autorinnen und Autoren

Our findings suggested that pembrolizumab plus axitinib provided the best OS benefit for metastatic RCC. Cabozantinib is the most preferred option for PFS, but it is less effective than pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab for OS. Nivolumab plus ipilimumab might also be a potent choice for metastatic RCC since it had the most favorable balance between efficacy and acceptability. Considering the limitation of this analysis, further head-to-head comparative RCTs are required to confirm our results.

### *Kommentare zum Review*

Review von Wallis C et al. [16] zugunsten der Publikation von Wang J et al. nicht dargestellt: Wang J et al. enthält neben den in Wallis C et al. dargestellten Studien noch weitere Vergleiche durch neueres Recherchedatum und Einschluss zusätzlicher Interventionen. Die Publikationen sind hinsichtlich Methodik und Qualität vergleichbar. Die unterschiedlichen Schlussfolgerungen sind zu beachten: Bei Wallis et al. zeigte Cabozantinib den größten Vorteil im PFS, Nivolumab + Ipilimumab den größten Vorteil im OS.

Review von Alam M et al. [1] ebenfalls nicht dargestellt, da alle ausgewerteten Studien auch in Wang J et al. enthalten sind. Fazit von Alam et al.: „[...] combination of pembrolizumab plus

axitinib may be the preferred option based on efficacy and side effect profile compared with avelumab plus axitinib [...]. However, all the [...] combination strategies were superior to sunitinib alone in improving PFS in patients with mRCC”.

Überwiegende Überschneidung der eingeschlossenen Studien mit Schmidt E et al. [14]. Fazit dieser Publikation: „The current study suggests that cabozantinib is a promising first-line treatment for aRCC compared to available standard-of-care options. [...] As the treatment landscape for aRCC evolves, future head-to-head clinical trials are also needed to ensure that robust clinical data are available for patients with different risk profiles across all treatment settings.“

Methodische Anmerkungen:

- Umgang mit mehrarmigen Studien nicht beschrieben.
- Für die wenigsten Vergleiche lagen Informationen sowohl aus direkter als auch indirekter Evidenz vor (s. Netzwerke).

---

### **Peinemann F et al., 2019 [13].**

Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review

Siehe auch: Unverzagt S et al., 2017 [15].

#### **Fragestellung**

Various approaches have been developed for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (MRCC). The objective was to assess the efficacy of immunotherapeutic approaches.

#### **Methodik**

##### Population:

- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed MRCC

##### Intervention:

- Immunotherapy alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies including interleukin, interferon- $\alpha$ , vaccination, adoptive T-cell therapy, immune checkpoint inhibitors, or other immunotherapies

##### Komparator:

- Targeted therapies in first-, second- or third-line therapies or immunotherapies and targeted therapies (interferon- $\alpha$  plus bevacizumab) in first-line therapy as recommended by current treatment guidelines

##### Endpunkte:

- Primary:
  - Overall survival including 1-year mortality,
  - Adverse events (grade 3 or higher), and
  - Health-related quality of life.
- Secondary:
  - Progression-free survival based on clinical or radiological indices, and
  - Complete or partial tumor remission.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane Library; latest search March 31, 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (*augenscheinlich, auch wenn nicht benannt*); GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl und Charakteristika eingeschlossener Studien:

- 9 RCT:
  - two double-blind and seven open label
  - conducted between 2003 and 2016
- Of a total of 5828 participants, 3047 versus 2781 were randomized to immunotherapy versus control.

Charakteristika der Population:

- Median age ranged from 58 to 62 years with no difference between treatment groups
- Male proportion ranged from 66% to 77% in the immunotherapy group and from 26% to 34% in the control group; no difference between treatment groups
- Six studies reported Karnofsky performance status and three studies reported the score of the Eastern Cooperative Oncology Group; scores differed between studies, but there was no difference between treatment groups within a study.
- Proportion of prior nephrectomy ranged from 67% to 100% in the immunotherapy group and from 66% to 100% in the control group; no difference between treatment group

Qualität der Studien:

**TABLE 5** Risk of bias/quality of evidence

Comp	Study	Selection	Performance	Detection	Attrition	Reporting	Other	Quality of evidence
#1	Hudes et al. <sup>30</sup>	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/low
#1	Motzer et al. <sup>31</sup>	L/U	H/L	L/L	L/L/H/L	L	H	
#2	Hudes et al. <sup>30</sup>	U/U	H/L	H/L	L/L/H/H	L	L	Moderate/low/n.e.a.
#3	Escudier et al. <sup>29</sup>	L/L	L/L	L/L	L/L/L/U	L	H	Low/moderate/n.e.a.
#3	Rini et al. <sup>35</sup>	L/U	H/L	H/L	L/L/U/U	L	H	
#4	Negrier et al. <sup>34</sup>	L/L	H/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Amato et al. <sup>28</sup>	U/U	L/L	L/L	L/L/L/U	H	H	Low/low/n.e.a.
#5	Rini et al. <sup>36</sup>	U/L	H/L	L/L	L/L/L/U	L	L	
#6	Motzer et al. <sup>32</sup>	L/L	H/L	H/L	L/LH/L	L	H	Moderate/moderate/moderate
#7	Motzer et al. <sup>33</sup>	L/L	H/L	L/L	L/LL/L	L	H	Moderate/moderate/low

Abbreviations: AE, adverse events; Comp, comparison; L, low; H, high; HRQL, health-related quality of life; MRCC, metastatic renal cell carcinoma; n.e.a., no evidence available; U, unclear.

**Bias–Selection:** random sequence generation/allocation concealment; Performance: blinding of participants and personnel: subjective/objective outcomes; Detection: blinding of outcome assessment: subjective/objective outcomes; Attrition: incomplete outcome data: overall survival and progression-free survival/adverse events/tumor remission/health-related quality of life; Other: differences in second-line treatment, cross over, and premature study termination.

**Quality of evidence:** 1-year mortality / adverse events / health-related quality of life.

Comparison

#1: Interferon- $\alpha$  alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  vs. temsirolimus; IFN- $\alpha$  vs. sunitinib.

#2: Interferon- $\alpha$  combined with targeted therapies versus standard targeted therapies in first-line therapy MRCC: IFN- $\alpha$  + temsirolimus vs. temsirolimus.

#3: Interferon- $\alpha$  alone versus interferon- $\alpha$  plus bevacizumab in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + placebo vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab; IFN- $\alpha$  vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab.

#4: Interferon- $\alpha$  plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + bevacizumab (group C) vs. sunitinib (group B).

#5: Vaccine treatment versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: MVA-5T4 vs. placebo; IMA901 + sunitinib vs. sunitinib.

#6: Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapy in previously treated patients with MRCC: nivolumab vs. everolimus.

#7: Targeted immunotherapy combined versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib.

## Studienergebnisse:

**TABLE 6** Primary outcomes

Comp	Studies	OS; HR [CI] favors	1-year OS; RR [CI] favors	AE $\geq$ 3; RR [CI] favors	HRQL [CI] favors
#1	Hudes et al. <sup>30</sup> ; Motzer et al. <sup>31</sup>	1.28 [1.11; 1.49] control	1.30 [1.13; 1.51] control	1.17 [1.03; 1.32] control	FACT-G: MD -5.58 [-7.25, -3.91] no CID
#2	Hudes et al. <sup>30</sup>	1.20 [0.97; 1.49] indiff	1.13 [0.95; 1.34] indiff	1.30 [1.17; 1.45] control	Data not available
#3	Escudier et al. <sup>29</sup> ; Rini et al. <sup>35</sup>	1.13 [1.00; 1.28] control	1.17 [1.00; 1.36] control	0.77 [0.71; 0.84] test	Data not available
#4	Negrier et al. <sup>34</sup>	n.r.	0.37 [0.13; 1.08] indiff	1.18 [0.85; 1.62] indiff	Data not available
#5	Amato et al. <sup>28</sup> ; Rini et al. <sup>36</sup>	1.14 [0.96; 1.37] indiff	1.10 [0.91; 1.32] indiff	1.16 [0.97; 1.39] indiff	Data not available
#6	Motzer et al. <sup>32</sup>	0.73 [0.60; 0.89] test	0.70 [0.56; 0.87] test	0.51 [0.40; 0.65] test	FKSI-DRS: RR 1.51 [1.28, 1.78] CID test
#7	Motzer et al. <sup>33</sup>	0.63 [0.50; 0.79] test	0.71 [0.56; 0.92] test	0.50 [0.39; 0.64] test	FKSI-19: 4.2 [1.7; 6.7] test, but CID n.r.

Abbreviations: AE, adverse events (grade 3 or higher); CI, 95% confidence interval; Comp, comparison; CID, clinical important difference; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General with clinically minimal important difference in improvement from baseline by  $\geq$  4 points; FKSI, FACT-Kidney Symptom Index; FKSI-DRS, FACT-Kidney Symptom Index Disease Related Symptoms; HR, hazard ratio; HRQL, health-related quality of life; indiff, indifferent; MD, mean difference of points; MRCC, metastatic renal cell carcinoma; n.r., not reported; OS, overall survival; RR, Risk ratio.

Comparison

#1: Interferon- $\alpha$  alone versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  vs. temsirolimus; IFN- $\alpha$  vs. sunitinib.

#2: Interferon- $\alpha$  combined with targeted therapies versus standard targeted therapies in first-line therapy MRCC: IFN- $\alpha$  + temsirolimus vs. temsirolimus.

#3: Interferon- $\alpha$  alone versus interferon- $\alpha$  plus bevacizumab in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + placebo vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab; IFN- $\alpha$  vs. IFN- $\alpha$  + bevacizumab.

#4: Interferon- $\alpha$  plus bevacizumab versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: IFN- $\alpha$  + bevacizumab (group C) vs. sunitinib (group B).

#5: Vaccine treatment versus standard targeted therapies in first-line therapy of MRCC: MVA-5T4 vs. placebo; IMA901 + sunitinib vs. sunitinib.

#6: Targeted immunotherapy alone versus standard targeted therapy in previously treated patients with MRCC: nivolumab vs. everolimus.

#7: Targeted immunotherapy combined versus standard targeted therapy in first-line therapy of MRCC: nivolumab + ipilimumab vs. sunitinib.

## Fazit der Autorinnen und Autoren

Interferon- $\alpha$  monotherapy and in combination with bevacizumab is no longer recommended in frontline therapy of MRCC patients. The immune checkpoint inhibitor nivolumab improved overall survival, 1-year mortality, adverse events, and health-related quality of life in pretreated participants with metastatic renal cell carcinoma and is an evidence-based option after failure of VEGF targeted therapy. Combination of ipilimumab and nivolumab seems to be the preferred option for frontline therapy of MRCC patients once available and patients are eligible for immunotherapy.

Further combinations of VEGF-targeted therapy and targeted immune therapy are being compared in phase III trials against standard targeted therapies and appear promising to bring forth the potential of checkpoint inhibitors and possibly other therapeutics for the benefit of patients with metastatic renal cell carcinoma.

### Kommentare zum Review

In der Publikation von Unverzagt S et al. [15] werden die gleichen Fragestellungen untersucht. Aufgrund der methodischen Vergleichbarkeit und der jüngeren Recherche wird lediglich die Publikation von Peinemann F et al. dargestellt.

In den Meta-Analysen sind jeweils 2 Studien enthalten. Keine Angaben zur Heterogenität.

## 3.4 Leitlinien

---

### **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2020 [10,11].**

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Langversion 2.0

Leitlinienreport zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Version 2.0

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie in der Version 2.0

Die folgenden inhaltlichen Änderungen wurden vorgenommen:

1. Für die Erstlinientherapie können verschiedene Therapieschemata unter Berücksichtigung der Eignung für Checkpoint-Inhibitoren verabreicht werden (siehe Empfehlungen 7.4. bis 7.13)  
[...]

Themenkomplex V: 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?
- Soll bei unter einer Therapie langfristig stabilen Patienten die Behandlung pausiert werden? Wenn ja, dann ab welchem Zeitpunkt?
- Für Nicht-Klarzeller auf Subgruppen fokussieren  
[...]

Themenkomplex VIII: Schlüsselfragen zur palliativen Lokalthherapie

- Wann ist eine Strahlentherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom sinnvoll?  
[...]

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- 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; Gültigkeit auf 3 Jahre geschätzt.



Recherche/Suchzeitraum:

- Leitlinien: 2012 - November 2017 über Guidelines International Network (GIN), Pubmed und Webseiten: The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), England; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Schottland; Europa (EAU – European Association of Urology); National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA; Cancer Care Ontario (CCO), Kanada; American Urological Association (AUA), USA.
- Systematische Literatursuche für das Kapitel Systemtherapie im März 2018 mit Updatesuche im Oktober 2018 in den Datenbanken Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, Cinhal und Web of Science.

LoE

- SIGN

**Tabelle 3: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN**

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

GoR

**Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
<b>A</b>	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
<b>B</b>	Empfehlung	sollte/sollte nicht
<b>O</b>	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

**Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke**

Konsensstärke	Definition
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmenden
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmenden
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmenden
kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmenden

## Empfehlungen

*Hinweis:* Das Flowchart zur Systemtherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinom (Abbildung 1) ist im Anhang abgebildet.

### 7.2. Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [281-283]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- Die klassische Chemotherapie ist derzeit in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms ohne Bedeutung, da gerade das klarzellige Nierenzellkarzinom gegenüber den gebräuchlichen zytotoxischen bzw. zytostatischen Substanzen nahezu komplett resistent ist [281].
- Buti et al. publizierten eine systematische Übersichtsarbeit, welche alle retrospektiven sowie Phase-I- bis Phase-III-Studien aus den Jahren 2003-2012 einschloss, in denen mindestens 20 Nierenzellkarzinompatienten mittels Chemotherapie behandelt wurden [283].
- Die meisten Regime zeigten auch in dieser Analyse keine signifikante Wirksamkeit. Lediglich in Einzelfällen wie bei sarkomatoid entdifferenzierten Tumoren wurden begrenzte Erfolge, insbesondere mit Doxorubicin/Gemcitabin- oder Doxorubicin/Capecitabin-Kombinationen, erzielt.
- Damit stellt die Chemotherapie derzeit keine valide Behandlungsoption des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms dar [227, 281, 283].

227. Ljungberg, B., et al., EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. Eur Urol, 2010. 58(3): p. 398-406.

281. Amato, R.J., Chemotherapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol, 2000. 27(2): p. 177-86.

282. Motzer, R.J., et al., Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2000. 18(9): p. 1928-35.

283. Buti, S., et al., Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review. Anticancer Drugs, 2013. 24(6): p. 535-54.



### 7.3. Zytokintherapie des metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinoms

7.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>2++</b>	Literatur: [285-288]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- [...] Die meisten retrospektiven Studien zeigten unter Anwendung von IL-2 oder IFN- $\alpha$  als Monotherapeutikum Ansprechraten von 10-15 %; durch kombinierten Einsatz beider Zytokine konnten auch Remissionsraten von bis zu 20 % erreicht werden [290-294].
- Die besten Ansprechraten generell sind bei Lungen- und Weichteilmetastasen zu erwarten sowie bei Patienten mit geringer Tumorlast und in gutem Allgemeinzustand [281, 294-296]. Mit lokal inhalativer IL-2-Therapie beim pulmonal metastasierten Nierenzellkarzinom wurden in einzelnen Zentren ebenfalls Erfolge erzielt (Ansprechen 11-56 %; medianes Überleben 12-17 Monate) [297, 298]. [...]
- Im Jahr 2005, bereits am Anfang der Ära der zielgerichteten molekularen Therapeutika, erstellten Coppin et al. von der Cochrane Collaboration eine umfassende Meta-Analyse aller randomisierten Studien, in denen eine Immuntherapie zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms eingesetzt worden war [289]. Letztlich wurden 53 Studien bzw. 6117 Patienten inkludiert. Über alle Arten der Immuntherapie hinweg wurden signifikante Remissionen bei 12,9 % der Patienten beobachtet, in 28 % der Fälle war dies eine komplette Remission. Das mediane Gesamtüberleben unter Immuntherapie betrug in dieser Meta-Analyse 13,3 Monate. Das Erreichen einer Remission erwies sich nicht als guter Prädiktor für das Gesamtüberleben. Für die am besten untersuchte Substanz IFN- $\alpha$  zeigte sich im Median eine Überlebenszeitverlängerung von 4,8 Monaten. Hierin liegt die Wahl des IFN- $\alpha$  als Vergleichsarm in den frühen Studien zur zielgerichteten molekularen Therapie begründet.
- Zwei randomisierte Phase-III-Studien zeigten überdies, dass die systemische Therapie mittels IFN- $\alpha$  beim primär metastasierten Nierenzellkarzinom dann signifikant erfolgreicher ist, wenn der Primärtumor vor Behandlungsbeginn operativ entfernt wurde [300, 301]. Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Kontrollgruppe erzielte in den beiden Studien jeweils 7 bzw. 8,1 Monate, wohingegen Patienten mit einer palliativen Nephrektomie mit 17 bzw. 11,1 Monaten ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben aufweisen konnten [300, 301].
- Mit der Entwicklung der zielgerichteten Therapien ist die Zytokintherapie zunehmend aus der Klinik verschwunden. Die verschiedenen neuen Substanzen weisen in den entsprechenden Zulassungsstudien jeweils eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber IFN auf (siehe auch Kapitel 5.5) [285, 287]. Kontemporäre Phase-III-Studien bestätigen mit einem Gesamtüberleben von ca. 29 Monaten (Immuntherapie: 13,3 Monate, siehe oben) die Relevanz dieser neuen Substanzen in der Erstlinienbehandlung [302].

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24. PubMed: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17215529](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529)
286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
288. Rini, B.I., et al., Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26(33): p. 5422-8.
289. Coppin, C., et al., Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005(1): p. CD001425. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
290. Whelan, P., The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series, 2003. 1(4): p. 237-246.
291. Yang, J.C., et al., Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3127-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
292. Minasian, L.M., et al., Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. J Clin Oncol, 1993. 11(7): p. 1368-75. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315435>
293. Law, T.M., et al., Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer, 1995. 76(5): p. 824-32.
294. Motzer, R.J. and P. Russo, Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol, 2000. 163(2): p. 408-17. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
295. Atzpodien, J., et al., Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1188-94. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981107>
296. Heidenreich, A., A.J. Schrader, and Z. Varga, Basic science and research in renal cell carcinoma: from workbench to bedside. Curr Opin Urol, 2003. 13(6): p. 457-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560138>
297. Huland, E., et al., Therapeutic approaches in metastatic renal cell carcinoma: local immunotherapy. Urologe A, 2004. 43 Suppl 3: p. S140-4. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179553>
298. Huland, E., et al., [Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma in Germany. An assessment of the current status]. Urologe A, 2002. 41(3): p. 282-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132280>
300. Flanigan, R.C., et al., Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med, 2001. 345(23): p. 1655-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11759643>
301. Mickisch, G.H., et al., Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet, 2001. 358(9286): p. 966-70. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583750>
302. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

#### 7.4. Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

7.3.	Evidenzbasierte Empfehlung	Geprüft 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [303]	
	Starker Konsens	

#### Hintergrund

- Die in Deutschland am häufigsten angewandten Therapieschemata unter Einbeziehung von IL-2 (s.c.), IFN- $\alpha$  (s.c.) und 5-FU (i.v.) bzw. IFN- $\alpha$  (s.c.) und Vinblastin (i.v.) zeigen Ansprechraten von 20 % bis zu 30 % [295, 304-318]. Die überwiegende Anzahl der

erreichten Remissionen waren jedoch lediglich partielle Remissionen von limitierter Dauer [290, 294, 295]. Erfolgversprechend scheint eine Zytokintherapie am ehesten bei Patienten mit günstigem Risikoprofil. Während eine deutsche randomisierte Multi-center-Phase-III-Studie auch einen Nutzen der Dreifach-Chemoimmuntherapie für Patienten mit intermediärem Risikoprofil nahelegte, konnte eine französische randomisierte Multicenter-Phase-III-Studie (PERCY Quattro) keinen Unterschied im medianen Gesamtüberleben für die Zweifach-Therapie mit IFN und IL-2 gegenüber den subkutan verabreichten Einzelsubstanzen IFN, IL-2 und einer Hormontherapie (MPA) nachweisen [295, 319].

- Nur eine kontrollierte randomisierte Phase-III-Studie (MRC RE04/EORTC GU 30012) verglich direkt die Wirksamkeit einer Chemoimmuntherapie (IFN- $\alpha$ /IL-2/5-FU) mit der einer IFN- $\alpha$ -Monotherapie [303]. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die Studie inkludierte 1006 Patienten, die mediane Beobachtungszeit betrug 37,2 Monate. Die Rate der Remissionen war signifikant höher im Chemoimmuntherapiearm (23 % vs. 16 %,  $p=0,045$ ), allerdings erreichten in beiden Gruppen nur je 11 Patienten eine komplette Remission. Patienten, die mittels Chemoimmuntherapie behandelt wurden, zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten, welches sich nicht signifikant von dem der Patienten unter IFN- $\alpha$  mono unterschied (18,8 Monate;  $p=0,55$ ). Es gab ebenso keine Unterschiede im progressionsfreien Überleben (5,3 vs. 5,5 Monate). Die Kombinationstherapie führte jedoch zu signifikant höherer Toxizität und häufiger zu Behandlungsunterbrechungen (45 % vs. 21 %). Die Studie zeigte somit keinen Vorteil für die Durchführung einer Chemoimmuntherapie im Vergleich zur IFN- $\alpha$ - Immuntherapie allein. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass die Patientenselektion für eine Immuntherapie nicht optimal war: weniger als 10 % der Patienten gehörten entsprechend der MSKCC-Risiko-Kriterien zur Gruppe mit niedrigem Risiko, mehr als 2/3 hatten Metastasen in mehreren Organsystemen und mehr als 10 % waren nicht nephrektomiert worden. Darüber hinaus erhielten 62 % der Patienten lediglich einen einzigen Therapiezyklus.

290. Whelan, P., The medical treatment of metastatic renal cell cancer. EAU Update Series, 2003. 1(4): p. 237-246.
294. Motzer, R.J. and P. Russo, Systemic therapy for renal cell carcinoma. J Urol, 2000. 163(2): p. 408-17. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647643>
295. Atzpodien, J., et al., Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). J Clin Oncol, 2004. 22(7): p. 1188-94. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14981107>
303. Gore, M.E., et al., Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375(9715): p. 641-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>
304. Atzpodien, J., et al., Biochemotherapy of advanced metastatic renal-cell carcinoma: results of the combination of interleukin-2, alpha-interferon, 5-fluorouracil, vinblastine, and 13-cis-retinoic acid. World J Urol, 1995. 13(3): p. 174-7. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7550391>
305. Lopez Hanninen, E., H. Kirchner, and J. Atzpodien, Interleukin-2 based home therapy of metastatic renal cell carcinoma: risks and benefits in 215 consecutive single institution patients. J Urol, 1996. 155(1): p. 19-25. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7490829>
306. Hofmockel, G., et al., Immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma using a regimen of interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil. J Urol, 1996. 156(1): p. 18-21.
307. Joffe, J.K., et al., A phase II study of interferon-alpha, interleukin-2 and 5-fluorouracil in advanced renal carcinoma: clinical data and laboratory evidence of protease activation. Br J Urol, 1996. 77(5): p. 638-49. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8689103>
308. Ellerhorst, J.A., et al., Phase II trial of 5-fluorouracil, interferon-alpha and continuous infusion interleukin-2 for patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer, 1997. 80(11): p. 2128-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392335>
309. Tourani, J.M., et al., Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized

- phase II study. Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group. J Clin Oncol, 1998. 16(7): p. 2505-13. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667271>
310. Ravaud, A., et al., Subcutaneous interleukin-2, interferon alfa-2a, and continuous infusion of fluorouracil in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II trial. Groupe Francais d'Immunotherapie. J Clin Oncol, 1998. 16(8): p. 2728-32. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704724>
311. Elias, L., et al., Pilot trial of infusional 5-fluorouracil, interleukin-2, and subcutaneous interferon-alpha for advanced renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol, 1999. 22(2): p. 156-61. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10199450>
312. Samland, D., et al., Results of immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha2 and 5-fluorouracil in the treatment of metastatic renal cell cancer. Eur Urol, 1999. 35(3): p. 204-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072621>
313. Dutcher, J.P., et al., Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. Clin Cancer Res, 2000. 6(9): p. 3442-50. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999727>
314. van Herpen, C.M., et al., Immunochemotherapy with interleukin-2, interferon-alpha and 5-fluorouracil for progressive metastatic renal cell carcinoma: a multicenter phase II study. Dutch Immunotherapy Working Party. Br J Cancer, 2000. 82(4): p. 772-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10732744>
315. Atzpodien, J., et al., IL-2 in combination with IFN- alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: long-term results of a controlled randomized clinical trial. Br J Cancer, 2001. 85(8): p. 1130-6. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11710825>
316. Olencki, T., et al., Phase I and II trials of subcutaneously administered rIL-2, interferon alfa-2a, and fluorouracil in patients with metastatic renal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 2001. 127(5): p. 319-24. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355147>
317. Gez, E., et al., Interleukin-2, interferon-alpha, 5-fluorouracil, and vinblastine in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a prospective phase II study: the experience of Rambam and Lin Medical Centers 1996-2000. Cancer, 2002. 95(8): p. 1644-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365011>
318. Ryan, C.W., N.J. Vogelzang, and W.M. Stadler, A phase II trial of intravenous gemcitabine and 5-fluorouracil with subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer, 2002. 94(10): p. 2602-9. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173327>
319. Negrier, S., et al., Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110(11): p. 2468-77.

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

### 7.5.1. Erstlinientherapie

7.4.	Konsensbasiertes Statement <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
<b>EK</b>	Die Studien zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom mit Checkpoint-, Tyrosinkinase oder mTOR- Inhibitoren bzw. VEGF-Antikörpern haben unterschiedliche Patientenkollektive (günstiges, intermediäres und ungünstiges Risiko) eingeschlossen, weshalb die Studienergebnisse nicht vergleichbar sind. In den Empfehlungen wird daher Bezug auf die in den jeweiligen Studien untersuchten Risikogruppen genommen.	
	Konsens	
7.5.	Konsensbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
<b>EK</b>	Zur Auswahl der Erstlinientherapie sollen das IMDC* Risiko (günstig, intermediär oder schlecht) und patientenindividuelle Faktoren berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320]	
	Starker Konsens	

320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [321]	
	Konsens	

321. Motzer, R.J., et al., Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1103-1115.

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320, 322]	
	Starker Konsens	

320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.

322. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1277-1290.

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + INF, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [285, 287, 323, 324]	
	Starker Konsens	

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [285, 323-325]	
	Starker Konsens	

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.
325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: p. 115-125.



7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann Patienten mit intermediärem Risikoprofil Bevacizumab+IFN als individuelle Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [287]	
	Konsens	

287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [285, 325]	
	Konsens	

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

325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer, 2018. 94: p. 115-125.

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	NEU 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temeosolimimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden. (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [286, 323]	
	Konsens	

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

323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.

### 7.6.1. Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms zu den Empfehlungen

Die Therapieauswahl in der Erstlinientherapie erfolgt anhand der Risikoklassifizierung nach IMDC in niedrig, intermediär und ungünstig (siehe Tabelle 9 und Tabelle 11), sowie individuellen patientenbezogenen Faktoren (z.B. Komorbiditäten).

**Tabelle 9: Checkpoint-Inhibitoren**

Checkpoint-Inhibitoren	Anwendungsgebiete	Nutzenbewertung
Avelumab (PD-L1-Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Zusatznutzen ist nicht belegt <sup>9</sup>
Ipilimumab (CTLA4 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ungünstigem Risiko, in Kombination mit Nivolumab	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>10</sup>
Nivolumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie bei intermediärem/ ungünstigem Risiko, in Kombination mit Ipilimumab (s.o.)  Zweitlinie nach VEGF-Versagen oder Versagen von Temezirolimus	Nach VEGF-Inhibition: Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen <sup>10</sup>  Nach Temezirolimus: Zusatznutzen ist nicht belegt <sup>11</sup>
Pembrolizumab (PD-1 Inhibitor)	Erstlinie in Kombination mit Axitinib	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>11</sup>

<sup>8</sup> Beschluß G-BA vom 19.04.18

<sup>9</sup> Beschluß G-BA vom 19.04.18

<sup>10</sup> Beschluß G-BA vom 20.10.16

<sup>11</sup> Beschluß G-BA vom 20.10.16

**Tabelle 11: Prognose nach Risikogruppe in der Erstlinientherapie [111]**

Prognose nach IMDC-Kriterien	Medianes Gesamtüberleben
Gutes Risikoprofil (0 Risikofaktoren)	43,2 Monate
Intermediäres Risikoprofil (1-2 Risikofaktoren)	22,5 Monate
Ungünstiges Risikoprofil ( $\geq 3$ Risikofaktoren)	7,8 Monate

Bevacizumab [287], Pazopanib [323, 336] und Sunitinib [285, 337] konnten in kontrollierten, randomisierten Studien eine Überlegenheit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer s.c. Interferontherapie bzw. Placebo nachweisen für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko (entsprechend der Selektionskriterien der klinischen Studien). Neben den Zulassungsstudien liegen für diese Substanzen Berichte aus dem klinischen Versorgungsalltag vor, die den Einsatz der Substanzen unterstützen [338-341]. Mit Tivozanib steht ein weiterer TKI zur Verfügung, der in einer randomisierten kontrollierten Studie seine Überlegenheit bei der Wirksamkeit gegenüber Sorafenib bezogen auf das PFS hat zeigen können [324]. Tivozanib gilt damit als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko. Keine dieser Studien konnten einen Gesamtüberlebensvorteil zeigen.



Auch wenn die klassischen Zytokin-basierten Therapien heute nicht mehr zum Einsatz kommen, stellt die hochdosierte intravenöse IL-2-Gabe für Patienten mit oligometastatischem Befall und sehr gutem Allgemeinzustand eine alternative Therapieoption in der Erstlinie dar. Diese Therapie ist ausschließlich spezialisierten Zentren vorbehalten [291].

Temsirolimus konnte in der Zulassungsstudie bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil einen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Interferon erzielen und galt damit lange als etablierter Standard [286].

Im Zuge der Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil gegenüber Sunitinib getestet [325]. Die Studie konnte eine Überlegenheit von Cabozantinib hinsichtlich der Wirksamkeit (PFS, ORR) aufzeigen, was mit der vorherigen TKI Generation bisher nicht gelungen war. Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte in dieser relativ kleinen Studie nicht erzielt werden. Dennoch stellt Cabozantinib nun die bevorzugte Substanz dar, wenn ein TKI eingesetzt werden soll.

Die Kombination aus Ipilimumab + Nivolumab konnte in einer kontrollierten, randomisierten Phase III Studie (CheckMate-214) die Überlegenheit dieser Kombination gegenüber Sunitinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko nachweisen [322]. In dieser Kohorte konnte die Immunkombination das Gesamtüberleben und die Ansprechratesignifikant verbessern und gilt damit als Referenztherapie für diese Patientenkohorte. Interessanterweise konnte eine hohe Komplettremissionsrate von 9,4% beobachtet werden, die die von Sunitinib deutlich übersteigt (1%) und damit auch das Potenzial der Checkpointinhibitortherapie aufzeigt.

Seit Herbst 2019 sind die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE-426) bzw. Avelumab plus Axitinib (JAVELIN Renal 101) zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte aus den Ergebnissen von Phase III-Studien in denen die jeweilige Kombination gegen Sunitinib randomisiert wurde. Für die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib zeigte sich für die beiden primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben ein signifikanter Vorteil gegenüber Sunitinib. Dies galt für viele Subgruppen. Auch bzgl. der sekundären Endpunkte wie dem Ansprechen der Tumore war die Kombination signifikant besser. Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit 75,8% unter Pembrolizumab und Axitinib etwas häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib [320].

Für die Kombination Avelumab plus Axitinib ergaben sich signifikante Vorteile für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtansprechen sowohl in der Gesamtpopulation als auch in vielen Subgruppen. Für die Subgruppe mit schlechtem Risiko ergab sich zudem ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben. Dies war aber noch nicht für die Gesamtpopulation der Fall. Schwere Nebenwirkungen ( $\geq$  Grad III) waren unter Avelumab+Axitinib mit 71,2% nicht häufiger als unter Sunitinib mit 71,5% [321].

Aufgrund des für die Gesamtpopulation noch nicht signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben für Avelumab+Axitinib wurde die Empfehlungsstärke für diese Kombination gegenüber Pembrolizumab+Axitinib bzw. Nivolumab+Ipilimumab abgeschwächt, obwohl die Studien nicht 1:1 vergleichbar sind. Z. B. war der Vergleichsarm in allen drei Studien Sunitinib, aber der Anteil an Patienten mit günstigem Risikoprofil in der KEYNOTE 426-Studie war mit 31% höher als in der JAVLIN Renal 101-Studie mit 21%.

Mit der aktuellen Entwicklung der Checkpointinhibitor kombinationen stehen verschiedene Regime in der Erstlinientherapie zur Auswahl. Der differenzierte Einsatz soll nach Eignung des Patienten erfolgen. Hierzu soll ein Therapieziel formuliert werden:

- Langzeitremission
- Symptomkontrolle

Als ein Surrogatparameter für das Langzeitüberleben wird die Komplettremissionsrate benutzt. Beim Vergleich der KEYNOTE 426-Studie [320] (Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib), JAVELIN Renal 101 (321) (Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib) und CheckMate 214 [322] (Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib) zeigten sich für die Kombinationstherapien CR-Raten von 5,8, 3,4 und 9%, mit Sunitinib betragen die CR-Raten 1,9, 2,0 und 1 %. Die Nachbeobachtungszeit der Studien betrug 12,8, 9,9 bzw. 25,2 Monate, was ein Verzerrungsrisiko darstellt. Zur abschließenden vergleichenden Bewertung der CR-Rate ist damit noch eine längere Nachbeobachtung notwendig. Für CheckMate 214 wurde bereits ein 32-Monats- Update für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko publiziert [342] Hier zeigte sich in der Prüfarzt-basierten Analyse eine CR-Rate von 11%, was aktuell den Referenzwert darstellt. Die Rolle der PD-L1 Testung als möglicher Prädiktor für das Therapieergebnis wurde in den Studien unterschiedlich untersucht. KEYNOTE 426 analysierte nach dem combined positivity Score (CPS)  $\geq 1$ , JA-VELIN Renal 101 und CheckMate 214 nach der Tumoroberflächenexpression (TPS)  $\geq 1\%$ , womit die Vergleichbarkeit der Tests nicht gegeben ist. Die PD-L1 Positivität betrug 59,3% für Axitinib + Pembrolizumab, 61,1 % für Avelumab plus Axitinib und 22,6% für Ipilimumab + Nivolumab. In der Subgruppe der CPS $\geq 1$  positiven Patienten von KEYNOTE 426 betrug die HR für OS 0.54 (0.35–0.84) und für CPS  $< 1$  HR 0.59 (0.34–1.03). In der Studie JAVELIN Renal 101 (zweiter Datenschnitt) betrug die HR für OS 0,86 (0,62-1,19) für TPS  $\geq 1\%$  und 0,73 (0,45-1,17) für TPS  $< 1\%$ . In der CheckMate 214 (25 Monate Nachbeobachtung) betrug die HR 0.73 (0.56–0.96) für TPS  $< 1\%$  und 0.45 (0.29–0.71) für TPS  $\geq 1\%$ . Bei längerer Nachbeobachtung (32 Monate) zeigte sich in der univariaten Analyse allerdings kein Unterschied mehr (HR 0.98 (0.70–1.38)). Insbesondere die 25 Monats-Analyse der CheckMate 214 Studie weist auf einen starken Therapieeffekt bei PD-L1 positiven Tumoren hin. Die Bewertung des PD-L1 Status scheint damit für die Therapieselektion bedeutsam zu sein, kann allerdings aufgrund der widersprüchlichen Daten noch nicht abschließend beurteilt werden.

Zur Symptomkontrolle spielt die Bewertung des objektivierbaren Tumoransprechens eine Rolle. In der KEYNOTE 426-Studie betrug die ORR mit Pembrolizumab+ Axitinib 59,3 % gegenüber 35,7 % mit Sunitinib, eine primäre Progression zeigte sich mit Pembrolizumab+Axitinib bei 10,9 % der Patienten, mit Sunitinib bei 17,0 % [320]. In der Studie JAVELIN Renal 101 (2. Datenschnitt) betrug die ORR mit Avelumab+Axitinib 52,5 % gegenüber 27,3 % mit Sunitinib, eine primäre Krankheitsprogression zeigte sich mit Avelumab+Axitinib in 12,4 % der Patienten, mit Sunitinib in 19,4 % [343]. In der CheckMate 214-Studie hingegen (nur intermediäres/hohes Risiko) betrug die ORR mit Nivolumab+Ipilimumab 42% gegenüber 27 % mit Sunitinib und der Anteil der Progression 20 % mit Nivolumab+Ipilimumab und 17 % mit Sunitinib [322]. In diesem Zusammenhang sollte auch das Nebenwirkungsprofil der Substanzen berücksichtigt werden. Die behandlungs-assoziierten Grad 3-4 Toxizitäten waren 62,9% für Axitinib + Pembrolizumab, 56,7 % für Avelumab+Axitinib und 46% unter Ipilimumab + Nivolumab; in den jeweiligen Sunitinib-Kontrollarmen betragen die Anteile 58,1, 55,4 und 63 %. Gegenüber der Behandlung mit Sunitinib konnte Ipilimumab + Nivolumab eine günstigere Lebensqualität aufweisen. Daten zu Axitinib + Pembrolizumab liegen aktuell nur als Bericht der Zulassungsbehörden vor und suggerieren keinen Vorteil hinsichtlich der Lebensqualität gegenüber Sunitinib. Für Avelumab+Axitinib liegen aktuell ebenfalls keine Daten zur Lebensqualität vor.

Unabhängig vom eingesetzten Regime in der Erstlinie soll der Therapeut im Umgang mit Toxizitäten der Kombinationen erfahren sein und den Patienten über die jeweiligen Vor- bzw.

Nachteile der beiden Therapiemöglichkeiten aufklären. Die Erstlinientherapie soll mit Hinblick auf das jeweilige Therapieziel sowie patientenindividuelle Faktoren ausgewählt werden.

**Tabelle 12: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie**

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Erstlinie	Niedrig	Pembrolizumab + Axitinib *Avelumab+Axitinib	Bevazizumab + IFN Pazopanib Sunitinib Tivozanib
	Intermediär	Pembrolizumab +	<u>Cabozantinib (B)**</u>

Therapielinie	Risikoprofil	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
		Axitinib Ipilimumab + Nivolumab *Avelumab+Axitinib	<u>Sunitinib (B)**</u> <u>Pazopanib (B)**</u> <u>Tivozanib (B)**</u> <u>Bevazizumab+IFN (O)**</u>
	Ungünstig	Pembrolizumab + Axitinib Ipilimumab + Nivolumab *Avelumab+Axitinib	<u>Cabozantinib (B)**</u> <u>Sunitinib (B)**</u> <u>Temsirolimus(O)**</u> <u>Pazopanib (O)**</u>

\* Zu dieser Kombination liegen noch keine hinreichenden Überlebensdaten vor

\*\* Empfehlungsgrade: (B)=Sollte, (O)=Kann

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.
286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.
287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
291. Yang, J.C., et al., Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3127-32.
320. Rini, B.I., et al., Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1116-1127.
321. Motzer, R.J., et al., Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2019. 380(12): p. 1103-1115.
322. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2018. 378(14): p. 1277-1290.
323. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369(8): p. 722-31.
324. Motzer, R.J., et al., Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol, 2013. 31(30): p. 3791-9.

325. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: p. 115-125.
336. 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.
337. Motzer, R.J., et al., Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3584-90.
338. Gore, M.E., et al., Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2015. 113(1): p. 12-9.
339. Wagstaff, J., et al., Treatment patterns and clinical outcomes in patients with renal cell carcinoma in the UK: insights from the RECCORD registry. *Ann Oncol*, 2016. 27(1): p. 159-65.
340. Ruiz-Morales, J.M., et al., First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*, 2016. 65: p. 102-8.
341. Pal, S.K., et al., Real-World Survival Outcomes and Prognostic Factors Among Patients Receiving First Targeted Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma: A SEER-Medicare Database Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15(4): p. e573-e582.
342. Motzer, R.J., et al., Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(10): p. 1370-1385.

---

## **Ljungberg B et al., 2020 [12].**

*European Association of Urology*

Renal Cell Carcinoma

### **Zielsetzung/Fragestellung**

„[...] to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC.”

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine formalen Konsensusprozesse beschrieben, aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität dargelegt:  
“The results of ongoing and new SRs will be included in the 2020 update of the RCC Guidelines:
  - Ablative therapy vs. partial nephrectomy (PN) for T1-T2 renal cell carcinoma;
  - What is the best treatment option for ≥ T2 tumours?;
  - Systematic review and meta-analysis of systemic therapy of renal tumours (Cochrane Review);
  - Adjuvant targeted therapy for renal cell carcinoma at high risk for recurrence.”

Recherche/Suchzeitraum:

- June 18th 2018 and April 5th, 2019 in Medline, EMBASE, and the Cochrane Library.

LoE

- Classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and modified GRADE methodology

GoR

- The strength of each recommendation is represented by the words ‘strong’ or ‘weak’. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Sonstige methodische Hinweise

- All chapters of the 2020 RCC Guidelines have been updated, based on the 2019 version of the Guidelines.
- Update of Chapter 7. Treatment (Disease management):
  - [...] Section 7.4.6.2 (Non-clear-cell carcinoma) was updated by means of a SR [7]. The remainder of the chapter was updated using a structured literature assessment. Systemic therapy for metastatic disease: this section was updated by a SR.

7. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426. (Contains 3 studies comparing everolimus vs sunitinib)

**Empfehlungen**

7.4.Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

7.4.1.Chemotherapy

Chemotherapy has proven to be generally ineffective in the treatment of RCC but can be offered in rare patients, with the exception of collecting duct and medullary carcinoma [393].

393. Amato, R.J. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Semin Oncol*, 2000. 27: 177. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>

*7.4.1.1. Recommendation for systemic therapy in advanced/metastatic RCC*

<b>Recommendation</b>	<b>Strength rating</b>
Do not offer chemotherapy to patients with metastatic renal cell carcinoma.	Strong

7.4.2.Immunotherapy

7.4.2.1.IFN-α monotherapy and combined with bevacizumab

All studies comparing targeted drugs to IFN-α monotherapy therapy showed superiority for sunitinib, bevacizumab plus IFN-α, and temsirolimus [394-397]. Interferon-α has been superseded by targeted therapy in clear-cell-mRCC (cc-mRCC).

394. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer*, 2007. 110: 2468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>
395. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
396. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
397. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

### 7.4.2.3. Immune checkpoint blockade

#### 7.4.2.3.1. Immuno-oncology monotherapy

[...]

There are no RCTs supporting the use of single-agent immune checkpoint blockade in treatment-naïve patients. [...] Single-arm phase II data for pembrolizumab from the Keynote-427 trial show high response rates of 38% (up to 50% in PD-L1+ patients), but a PFS of 8.7 months (95% CI: 6.7-12.2) [403]. Based on these results and in the absence of randomised phase III data, single-agent checkpoint inhibitor therapy is not recommended as an alternative in a first-line therapy setting.

403. McDermott, D.F., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol*, 2018. 36. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4500](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4500)

#### 7.4.2.4. Immunotherapy/combination therapy

The phase III trial CheckMate 214 (NCT 02231749) showed a superiority of nivolumab and ipilimumab over sunitinib. The primary endpoint population focused on the IMDC intermediate- and poor-risk population where the combination demonstrated an OS benefit (HR 0.63 95% CI: 0.44-0.89) which led to regulatory approval [404] and a paradigm shift in the treatment of mRCC [1]. Results from CheckMate 214 further established that the combination of ipilimumab and nivolumab was associated with higher response rates (RR) (39% in the ITT population), complete response rates (8% in the ITT population [central radiology review]) and duration of response compared to sunitinib. Progression-free survival did not achieve the predefined endpoint. The exploratory analysis of OS data in the PD-L1-positive population was 0.45 (95% CI: 0.29-0.41). Frequency of grade 3-4 adverse events and QoL data favoured the immune combination.

Nivolumab plus ipilimumab was associated with 15% grade 3-5 toxicity including 1.5% treatment-related deaths. It should therefore be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team (LE: 4). PD-L1 biomarker is currently not used to select patients for therapy.

The frequency of steroid use has generated controversy and further analysis, as well as real world data, are required.

A recent update with 32-month data shows ongoing benefits for the immune combination with investigator-assessed CR rates of 11% and an OS HR in the IMDC intermediate- and poor-risk group of 0.66 (95% CI 0.54-0.80) [406]. The IMDC good-risk group continues to perform well with sunitinib although this appears less marked than in earlier analyses (HR for OS 1.22 [95% CI: 0.73-2.04]). For these reasons the Guidelines Panel continues to recommend ipilimumab and nivolumab in the intermediate- and poor-risk population.



The Keynote-426 trial (NCT02853331) has recently reported results for the combination of axitinib plus pembrolizumab vs. sunitinib in 861 treatment-naïve cc-mRCC patients [407]. Overall survival and PFS assessed by central independent review in the ITT population were the co-primary endpoints. Response rates and assessment in the PD-L1-positive patient population were secondary endpoints. With a median follow-up of 12.8 months, at first interim analysis both primary endpoints were reached, The median PFS in the pembrolizumab plus axitinib arm was 15.1 months vs. 11.1 in the sunitinib arm (HR 0.69; 95% CI: 0.57-0.84,  $p < 0.001$ ). Median OS has not been reached in either arm, but the risk of death was 47% lower in the axitinib plus pembrolizumab arm when compared to the sunitinib arm (OS HR: 0.53; 95% CI: 0.38–0.74,  $p < 0.0001$ ). Response rates were also higher in the experimental arm (59.3% vs. 35.7%). Efficacy occurred irrespective of IMDC group and PD-L1 status. Treatment-related AEs ( $\geq$  grade 3) occurred in 63% of patients receiving axitinib and pembrolizumab vs. 58% of patients receiving sunitinib. Treatment-related deaths occurred in approximately 1% in both arms.

The JAVELIN trial investigated 886 patients in a phase III RCT of avelumab plus axitinib vs. sunitinib [408]. It met one of its co-primary endpoints (PFS in the PD-L1-positive population at first interim analysis [median follow up 11.5 months]). Progression-free survival and OS in the ITT population was HR 0.69 (95% CI: 0.56-0.84) and 0.78 (95% CI: 0.55-1.08), respectively. The same applies to the atezolizumab/bevacizumab combination which also achieved a PFS advantage over sunitinib in the PD-L1-positive population at interim analysis and ITT (HR: 0.74 [95% CI: 0.57-0.96]), but has not yet shown a significant OS advantage (HR: 0.81 [95% CI: 0.63-1.03]) [409]. Results are awaited and the combination cannot currently be recommended.

404. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 378: 1277. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29562145>

1. Ljungberg, B., et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol*, 2019. 75: 799. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30803729>

406. Motzer, R.J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 1370. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31427204>

407. Rini, B.I., et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779529>

408. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2019. 380: 1103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779531>

[...]



**7.4.2.5. Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in metastatic RCC**

<b>Summary of evidence</b>	<b>LE</b>
Interferon- $\alpha$ monotherapy is inferior to VEGF-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC.	1b
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in patients failing one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with clear-cell-mRCC (cc-mRCC) of IMDC intermediate and poor risk demonstrated overall survival (OS) and objective response rate (ORR) benefits compared to sunitinib.	1b
The combination of pembrolizumab and axitinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC across all IMDC risk groups demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib.	1b
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
Axitinib can be continued if immune-related adverse events results in cessation of axitinib and pembrolizumab. Re-challenge with immunotherapy requires expert support.	4
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support.	4
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	1b
Nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib should be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	4
The combination of nivolumab and ipilimumab in the ITT population of treatment-naïve unselected patients with cc-mRCC leads to superior survival compared to sunitinib.	2b
Due to the exploratory nature of PD-L1 tumour expression, the small sample size, the lack of OS data and the premature results in this subpopulation, definitive conclusions cannot be drawn relative to the usefulness of PD-L1 expression.	2b
Nivolumab plus ipilimumab was associated with 15% grade 3-5 toxicity and 1.5% treatment-related deaths.	1b



<b>Recommendations</b>	<b>Strength rating</b>
Offer pembrolizumab plus axitinib to treatment-naïve patients with any IMDC-risk clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Offer ipilimumab plus nivolumab to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC.	Strong
Administer nivolumab plus ipilimumab and pembrolizumab plus axitinib in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	Weak
Patients who do not receive the full 4 doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible.	Weak
Offer axitinib as subsequent treatment to patients who experience treatment-limiting immune-related adverse events after treatment with the combination of axitinib and pembrolizumab.	Weak
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multidisciplinary team.	Weak
Do not re-challenge patients who stopped immune checkpoint inhibitors because of toxicity without expert guidance and support from a multidisciplinary team.	Strong
Offer nivolumab after one or two lines of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in mRCC.	Strong
Offer sunitinib or pazopanib to treatment-naïve patients with IMDC favourable-, intermediate-, and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong
Offer cabozantinib to treatment-naïve patients with IMDC intermediate- and poor-risk cc-mRCC who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong <sup>a</sup>

<sup>a</sup> While this is based on a randomised phase II trial, cabozantinib (weak) looks at least as good as sunitinib

in this population. This justified the same recommendation under exceptional circumstances.

#### 7.4.3. Targeted therapies

In sporadic ccRCC, hypoxia-inducible factor (HIF) accumulation due to VHL-inactivation results in over-expression of VEGF and platelet-derived growth factor (PDGF), which promote neo-angiogenesis [411-413]. This process substantially contributes to the development and progression of RCC. Several targeting drugs for the treatment of mRCC are approved in both the USA and Europe.

Most published trials have selected for clear-cell carcinoma subtypes, thus no robust evidence-based recommendations can be given for non-ccRCC subtypes.

[...]

411. Patel, P.H., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12: 7215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
412. Yang, J.C., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349: 427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
413. Patard, J.J., et al. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 633. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>

#### 7.4.3.1. Tyrosine kinase inhibitors

##### 7.4.3.1.2. Sunitinib

Sunitinib is an oral TKI inhibitor and has anti-tumour and anti-angiogenic activity. First-line monotherapy with sunitinib demonstrated significantly longer PFS compared with IFN- $\alpha$ . Overall survival was greater in patients treated with sunitinib (26.4 months) vs. INF- $\alpha$  (21.8 months) despite crossover [417].

In the EFFECT trial, sunitinib 50 mg/day (4 weeks on/2 weeks off) was compared with continuous uninterrupted sunitinib 37.5 mg/day in patients with cc-mRCC [418]. No significant differences in OS were seen (23.1 vs. 23.5 months,  $p = 0.615$ ). Toxicity was comparable in both arms. Because of the non-significant, but numerically longer time to progression with the standard 50 mg dosage, the authors recommended using this regimen. Alternate scheduling of sunitinib (2 weeks on/one week off) is being used to manage toxicity, but robust data to support its use is lacking [419,420].

417. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 3584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>
418. Motzer, R.J., et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30: 1371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22430274>
419. Bracarda, S., et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. *Ann Oncol*, 2016. 27: 366. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685011>
420. Jonasch, E., et al. A randomized phase 2 study of MK-2206 versus everolimus in refractory renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2017. 28: 804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28049139>

##### 7.4.3.1.3. Pazopanib

Pazopanib is an oral angiogenesis inhibitor. In a trial of pazopanib vs. placebo in treatment-naïve mRCC patients and cytokine-treated patients, a significant improvement in PFS and tumour response was observed [421].

A non-inferiority trial comparing pazopanib with sunitinib (COMPARZ) established pazopanib as an alternative to sunitinib. It showed that pazopanib was not associated with significantly worse PFS or OS compared to sunitinib. The two drugs had different toxicity profiles, and QoL was better with pazopanib [422]. In another patient-preference study (PISCES), patients preferred pazopanib to sunitinib (70% vs. 22%,  $p < 0.05$ ) due to symptomatic toxicity [423]. Both studies were limited in that intermittent therapy (sunitinib) was compared with continuous therapy (pazopanib).

421. 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: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>

##### 7.4.3.1.5. Cabozantinib

Cabozantinib is an oral inhibitor of tyrosine kinase, including MET, VEGF and AXL. Cabozantinib was investigated in a phase I study in patients resistant to VEGFR and mTOR inhibitors demonstrating objective responses and disease control [180]. Based on these results an RCT investigated cabozantinib vs. everolimus in patients with ccRCC failing one or more VEGF-targeted therapies (METEOR) [181,428]. Cabozantinib delayed PFS compared to everolimus in

VEGF-targeted therapy refractory disease (HR: 0.58 95% CI: 0.45-0.75) [181] (LE: 1b). The median OS was 21.4 months (95% CI: 18.7 to not estimable) with cabozantinib and 16.5 months (95% CI: 14.7-18.8) with everolimus in VEGF-resistant RCC. The HR for death was 0.66 (95% CI: 0.53-0.83,  $p = 0.0003$ ) [428]. Grade 3 or 4 adverse events were reported in 74% with cabozantinib and 65% with everolimus. Adverse events were managed with dose reductions; doses were reduced in 60% of the patients who received cabozantinib.

The Alliance A031203 CABOSUN randomised phase II trial comparing cabozantinib and sunitinib in first-line in 157 intermediate- and poor-risk patients favoured cabozantinib for RR and PFS, but not OS [429,430]. Cabozantinib significantly increased median PFS (8.2 vs. 5.6 months, adjusted HR: 0.66; 95% CI: 0.46 to 0.95; one-sided  $p = 0.012$ ). Objective response rate was 46% (95% CI: 34-57) for cabozantinib vs. 18% (95% CI: 10-28) for sunitinib. All-causality grade 3 or 4 adverse events were similar for cabozantinib and sunitinib. No difference in OS was seen. Due to limitations of the statistical analyses within this trial the evidence is inferior over existing choices.

180. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24827131>
181. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
428. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279544>
429. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*, 2017. 35: 591. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28199818>
430. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29550566>

#### 7.4.3.1.7. Tivozanib

Tivozanib is a potent and selective TKI of VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3 and was compared in two phase III trials with sorafenib in patients with mRCC [432,433]. Tivozanib was approved by the EMA in front-line mRCC. While it is associated with a PFS advantage in both studies, no OS advantage was seen. In view of the choice of sorafenib as the control arm in the front-line trial, the Panel feels there is too much uncertainty, and too many attractive alternatives, to support its use in this setting.

432. Motzer, R.J., et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019545>
433. Molina, A.M., et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer*, 2018. 94: 87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29547835>

#### 7.4.5. mTOR inhibitors

##### 7.4.5.1. Temsirolimus

Temsirolimus is a specific inhibitor of mTOR [437]. Its use has been superseded as front-line treatment option.

437. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006. 60: 216. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104084280600117X>

#### 7.4.6. Therapeutic strategies

##### 7.4.6.1. Therapy for treatment-naïve patients with clear-cell metastatic RCC

The combination of pembrolizumab and axitinib as well as nivolumab and ipilimumab is the standard of care in all IMDC and IMDC intermediate- and poor-risk patients (Figure 7.1). Therefore, the role of VEGFR-TKIs alone in front-line mRCC has been superseded. Sunitinib, pazopanib, and cabozantinib (IMDC intermediate- and poor-risk disease), remain alternative treatment options for patients who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition in this setting (Figure 7.1).

#### 7.4.6.1.1. Sequencing systemic therapy in clear-cell metastatic RCC

The sequencing of targeted therapies is established in mRCC and maximises outcomes [181,182,431]. Pembrolizumab plus axitinib and nivolumab plus ipilimumab are the new standard of care for front-line therapy. The impact of front-line immune checkpoint inhibition on subsequent therapies is unclear. Randomised data on patients with disease refractory to either nivolumab plus ipilimumab or pembrolizumab plus axitinib in a first-line setting are lacking, and available cohorts are limited [439]. Prospective data on cabozantinib and axitinib are available for patients progressing on immune therapy, but these studies do not focus solely on the front-line setting, involve subset analysis, and are too small for definitive conclusions [181,440].

[...]

181. Choueiri, T.K., et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1814. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
182. Motzer, R.J., et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2015. 373: 1803. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>
431. 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: 1473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
439. Auvray, M., et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2019. 108: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616146>
440. Ornstein, M.C., et al. Prospective phase II multi-center study of individualized axitinib (Axi) titration for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) after treatment with PD-1 / PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol*, 2018. 36. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.4517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.4517)

#### 7.4.6.2. Non-clear-cell metastatic RCC

No phase III trials of patients with non-cc-mRCC 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-cc-mRCC has focused on temsirolimus, everolimus, sorafenib, sunitinib and pembrolizumab [396,443-445].

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 [445-448]. A trial of both types of pRCC treated with everolimus (RAPTOR) [448], showed a median PFS of 3.7 months per central review in the ITT population with a median OS of 21.0 months.

However, a randomised phase II trial of everolimus vs. sunitinib (ESPN) with crossover design in non-cc-mRCC including 73 patients (27 with pRCC) was stopped after a futility analysis for PFS and OS [449]. The final results showed a non-significant trend favouring sunitinib (6.1 vs. 4.1 months). Based on a systematic review 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 [7,139,450]. Patients with non-cc-mRCC should be referred to a clinical trial, where appropriate. Efficacy for pembrolizumab (n = 165; response rates of 24%, PFS 4.1 months [95% CI: 2.8-5.6 months] 72% one-year OS) was noted but these results are based on a single-arm phase II study [403]. Pembrolizumab can be conceded in this setting due to the high unmet need.

Subset analysis has shown impressive results for PD-L1 inhibitors combined with CTLA4 or VEGF-targeted therapy in renal tumours with sarcomatoid features. Bevacizumab/atezolizumab, ipilimumab/nivolumab, axitinib/pembrolizumab and avelumab/axitinib can all be recommended instead of VEGF-targeted therapy alone. These options have impressive OS advantages over sunitinib and superseded VEGF-targeted therapy. Collecting-duct cancers and renal medullary cancers are highly resistant to systemic therapy. Only case reports have been published for a spectrum of treatment options so far and no clear recommendations can be provided until data from international registries (RARECARE) or clinical trials become available.

396. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
443. Gore, M.E., et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10: 757. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615940>
444. Sánchez P, C.E., Durán I. Non-clear cell advanced kidney cancer: is there a gold standard? *Anticancer Drugs* 2011. 22 S9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21173605>
445. Koh, Y., et al. Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2013. 24: 1026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180114>
446. Tannir, N.M., et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2012. 62: 1013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22771265>
447. Ravaud A, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) *J. Clin Oncol*, 2009. Vol 27, No 15S: 5146. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15\\_suppl.5146](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.5146)
448. Escudier, B., et al. Open-label phase 2 trial of first-line everolimus monotherapy in patients with papillary metastatic renal cell carcinoma: RAPTOR final analysis. *Eur J Cancer*, 2016. 69: 226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27680407>
449. Tannir, N.M., et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*, 2016. 69: 866. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26626617>
7. Fernández-Pello, S., et al. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2017. 71: 426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939075>
139. Motzer, R.J., et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25049330>
450. Armstrong, A.J., et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17: 378. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.4507](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.4507)

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b]	Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b] Ipilimumab/ Nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]

Figure 7.1: Updated European Association of Urology Guidelines recommendations for the treatment of first-line and following lines in clear-cell metastatic renal cancer

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

\*pazopanib for intermediate-risk disease only.

[1b] = based on one randomised controlled phase III trial.

[2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

#### 7.4.7. **Summary of evidence and recommendations for targeted therapy in metastatic RCC**

Summary of evidence	LE
Single agent VEGF-targeted therapy has been superseded by immune checkpoint based combination therapy.	1b
Pazopanib is non-inferior to sunitinib in front-line 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.	2b
Tivozanib has been EMA approved, but the evidence is still considered inferior over existing choices in the front-line setting.	3
Single-agent VEGF-targeted therapies are preferentially recommended after front-line PD-L1-based combinations. Re-challenge with treatments already used should be avoided.	3
Single-agent cabozantinib or nivolumab are superior to everolimus after one or more lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Everolimus prolongs PFS after VEGF-targeted therapy when compared to placebo. This is no longer widely recommended before third-line therapy.	1b
Both mTOR inhibitors and VEGF-targeted therapies have limited activity in non-cc-mRCC. There is a non-significant trend for improved oncological outcomes for sunitinib over everolimus.	2a





Lenvatinib in combination with everolimus improved PFS over everolimus alone in VEGF-refractory disease. Its role after immune checkpoint inhibitors is uncertain. There is a lack of robust data on this combination making its recommendation challenging.	2a
--	----

Recommendations	Strength rating
Offer nivolumab or cabozantinib for immune checkpoint inhibitor-naive vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-refractory clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC).	Strong
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer VEGF-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab.	Weak
Offer cabozantinib after VEGF-targeted therapy in cc-mRCC.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong

---

## Benahmed N et al., 2015 [2].

Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)

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

### Zielsetzung/Fragestellung

Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer

#### 2.3.3 Treatment of metastatic disease

Systemic therapy in first, second and third lines:

- Role of Interleukines
- Role of targeted therapy
- Sequencing

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium mit Patientenvertretung;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Konsensusprozesse umgesetzt aber externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Update alle 5 Jahre geplant.

#### Recherche/Suchzeitraum (Treatment of localized, metastatic or advanced renal cancer and palliative treatment):

- 01.2009-04.2014 in Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews

## LoE

- AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias, tool developed by KCE for cohort studies and case control studies.

## GoR

- GRADE

**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 3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	1. Large effect 2. Dose-response 3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖) Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)
Observational studies	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.	RCTs with very important limitations or observational studies 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.

**Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	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> ).
<b>Weak</b>	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

GRADE-Profil zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (Abbildung 2) im Anhang dargestellt.



## Empfehlungen

### First-line treatment in metastatic renal cell carcinoma

Recommendations	Strength of Recommendation	Level of Evidence
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma.</li> </ul>	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> <li>Monotherapy with IFN-<math>\alpha</math> or high-dose bolus IL-2 is not routinely recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients.</li> </ul>	Strong	High
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma.</li> </ul>	Strong	Low
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab + IFN-<math>\alpha</math> is recommended as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma in favourable-risk and intermediate-risk clear-cell renal cell carcinoma.  <i>Note : the conditions for a reimbursement by the health insurance are:</i>            1) at least one grade 3 or 4 adverse event due to sunitinib;            2) the treatment with sunitinib was stopped for at least 4 weeks;            3) patient has no history of arterial thromboembolic disease or uncontrolled hypertension with standard treatment.  <i>In addition, the reimbursement rule requires that treatment must be stopped in case of tumour progression assessed by CT-Scan or MRI after 8 weeks of treatment.</i></li> </ul>	Strong	Moderate
<ul style="list-style-type: none"> <li>Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients.</li> </ul>	Strong	Moderate

#### Conclusions

- Chemotherapy and immunotherapy are inferior to targeted therapy in mRCC.
- Sunitinib (TKI) improves PFS and OS in comparison with IFN in CC mRCC patients.
- Sorafenib (TKI) does not improve PFS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk CC mRCC patients.
- Temsirolimus (mTOR) improves PFS, OS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk mRCC patients whatever the tumour type.
- The association of bevacizumab (monoclonal antibody) with IFN improves PFS and ORR in CC mRCC in comparison with IFN alone. However, there is no proven improvement in OS.
- Pazopanib does not improve PFS or OS in CC mRCC patients in comparison with Sunitinib. However, pazopanib improves ORR in CC mRCC patients.
- Axitinib does not improve PFS but improves ORR in comparison with Sorafenib in CC mRCC.
- Addition of cytokines (IFN or IL-2) to Sorafenib does not improve PFS or OS in comparison with Sorafenib alone in mRCC whatever the tumour type.

- Bevacizumab (monoclonal antibody) combined with Erlotinib (epidermal growth factor inhibitor) does not improve PFS in comparison to Bevacizumab alone in low to intermediate risk CC mRCC.
- Bevacizumab (monoclonal antibody) combined with Temsirolimus (mTOR) does not improve PFS in comparison with Sunitinib as monotherapy in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- AMG 386 (Angiopoietin/Tie2 inhibitor) does not improve PFS or ORR when combined with sorafenib in comparison with sorafenib alone in CC mRCC.
- PFS, OS, ORR or QoL are not statistically significantly different when combination of targeted therapies (Temsirolimus + Bevacizumab) is compared with combination of monoclonal antibody (Bevacizumab) and IFN in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- PFS and response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, HRQoL did not improve.
- Tivozanib improves PFS in comparison with sorafenib in a selected patient group with CC mRCC (ECOG PS=0 and favourable MSKCC prognosis).

#### Other considerations

Factor	Comment
<b>Balance between benefits and harms</b>	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival, but with numerous side effects.
<b>Quality of evidence</b>	There is high-level evidence that shows the superiority of targeted therapies compared to immunotherapy. In addition, chemotherapy is inferior to immunotherapy. There is moderate evidence based on one study showing that sunitinib is superior to IFN in terms of progression free survival and overall survival. One study comparing pazopanib with sunitinib was downgraded for imprecision because confidence interval did not exclude a clinical important inferiority. There is moderate level of evidence that temsirolimus is superior to IFN based on one study of high quality. There is a high level of evidence that combination of bevacizumab + IFN is superior to IFN alone. However, a publication of Thompson et al. (2009) showed that sunitinib is superior to the combination of bevacizumab + IFN in terms of PFS. <sup>111</sup> Therefore, we downgraded to moderate level of evidence.
<b>Costs (resource allocation)</b>	In the comparison with sunitinib versus bevacizumab plus IFN, sunitinib presents lower cost than bevacizumab plus IFN. <sup>111</sup>

#### Evidenzbasis

##### Sorafenib

- Motzer RH, TE, Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(13):1280-9.
- Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology.* 2008;26(22):3763-9.

131. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1803-12.
132. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon- $\alpha$  in a phase III trial: final results and geographical analysis. *British journal of cancer.* 2010;102(4):658-64.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon  $\alpha$  in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(22):3584-90.
134. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- $\alpha$ . *British journal of cancer.* 2012;106(10):1587-90.
135. Cella D, Davis MP, Negrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, et al. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014.
147. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
148. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *British journal of cancer.* 2011;104(8):1256-61.
149. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of the ROSORC trial. *Annals of oncology.* 2013;24(12):2967-71.
150. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low dose interferon  $\alpha$  in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:57–65.

#### Temsirolimus

120. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon- $\alpha$  on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
136. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon  $\alpha$ , or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* 2007;356(22):2271-81.
137. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon- $\alpha$ . *Br. J. Cancer.* 2010;102(10):1456-60.
138. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon  $\alpha$  for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics.* 2010;28(7):577-84.
139. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J, Al MJ. Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *Journal of medical economics.* 2011;14(2):245-52.
140. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1750-6.

#### Bevacizumab

115. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-11.
141. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2008;19:1470–6.
142. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2144–50.
143. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU International* 2010;107(2):214-9.
144. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferon- $\alpha$  plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:2584–6.

145. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, S.S. O, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5422-8.
146. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2137-43.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)  
am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
2	((renal AND cell) OR kidney* OR nephroid* OR hypernephroid* OR grawitz* OR (collecting NEXT duct)):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesions* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(hypernephroma* OR rcc):ti,ab,kw
5	(#2 AND #3) OR #4
6	#1 OR #5 with Cochrane Library publication date from Jul 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	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 neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesions*[tiab]) OR malignan*[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

#	Suchfrage
	(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 ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 23.07.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Renal Cell[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 neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab]
4	hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab]
5	(#2 AND #3) OR #4
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Alam MU, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Kumar J, Tanneru K, et al.** Combination therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2020;43(7):477-483.
2. **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: 24.07.2020]. (KCE Reports; Band 253). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_253\\_Renal\\_cancer\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Avelumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Avelumab\\_D-504.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4288/2020-05-14_AM-RL_XII_Avelumab_D-504.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Axitinib) vom 14. Mai 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab-RCC\\_D-502.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4289/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab-RCC_D-502.pdf).
5. **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 26.06.2020; 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: 27.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-600/AM-RL-VI-Off-label-2020-06-26.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 6. Dezember 2018 / 21. Februar 2019 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom; Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-371/2019-02-21\\_Geltende-Fassung\\_Cabozantinib-nAWG\\_D-367.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-371/2019-02-21_Geltende-Fassung_Cabozantinib-nAWG_D-367.pdf).
7. **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 15. August 2019 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Nivolumab, Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-440/2019-08-15\\_Geltende-Fassung\\_Ipilimumab\\_D-440\\_nAWG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-440/2019-08-15_Geltende-Fassung_Ipilimumab_D-440_nAWG.pdf).
8. **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 15. August 2019 – Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, in Kombination mit Ipilimumab,



- Erstlinienbehandlung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-439/2019-08-15\\_Geltende-Fassung\\_Nivolumab\\_D-439.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-439/2019-08-15_Geltende-Fassung_Nivolumab_D-439.pdf).
9. **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 19. April 2018 / 22.Mai 2018 - Tivozanib [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 27.07.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-324/2018-05-22\\_Geltende-Fassung\\_Tivozanib\\_D-323.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-324/2018-05-22_Geltende-Fassung_Tivozanib_D-323.pdf).
  10. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)**. Leitlinienreport: zur Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Leitlinienreport\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Leitlinienreport_2.0.pdf).
  11. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)**. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 14.09.2020]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version\\_2/LL\\_Nierenzellkarzinom\\_Langversion\\_2.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_2/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_2.0.pdf).
  12. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al**. Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2020. [Zugriff: 24.07.2020]. URL: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
  13. **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.
  14. **Schmidt E, Lister J, Neumann M, Wiecek W, Fu S, Vataire AL, et al**. Cabozantinib versus standard-of-care comparators in the treatment of advanced/metastatic renal cell carcinoma in treatment-naïve patients: a systematic review and network meta-analysis. *Target Oncol* 2018;13(2):205-216.
  15. **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>.
  16. **Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Farrell AM, et al**. First-line systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74(3):309-321.
  17. **Wang J, Li X, Wu X, Wang Z, Zhang C, Cao G, et al**. Role of immune checkpoint inhibitor-based therapies for metastatic renal cell carcinoma in the first-line setting: a Bayesian network analysis. *EBioMedicine* 2019;47:78-88.

# Anhang

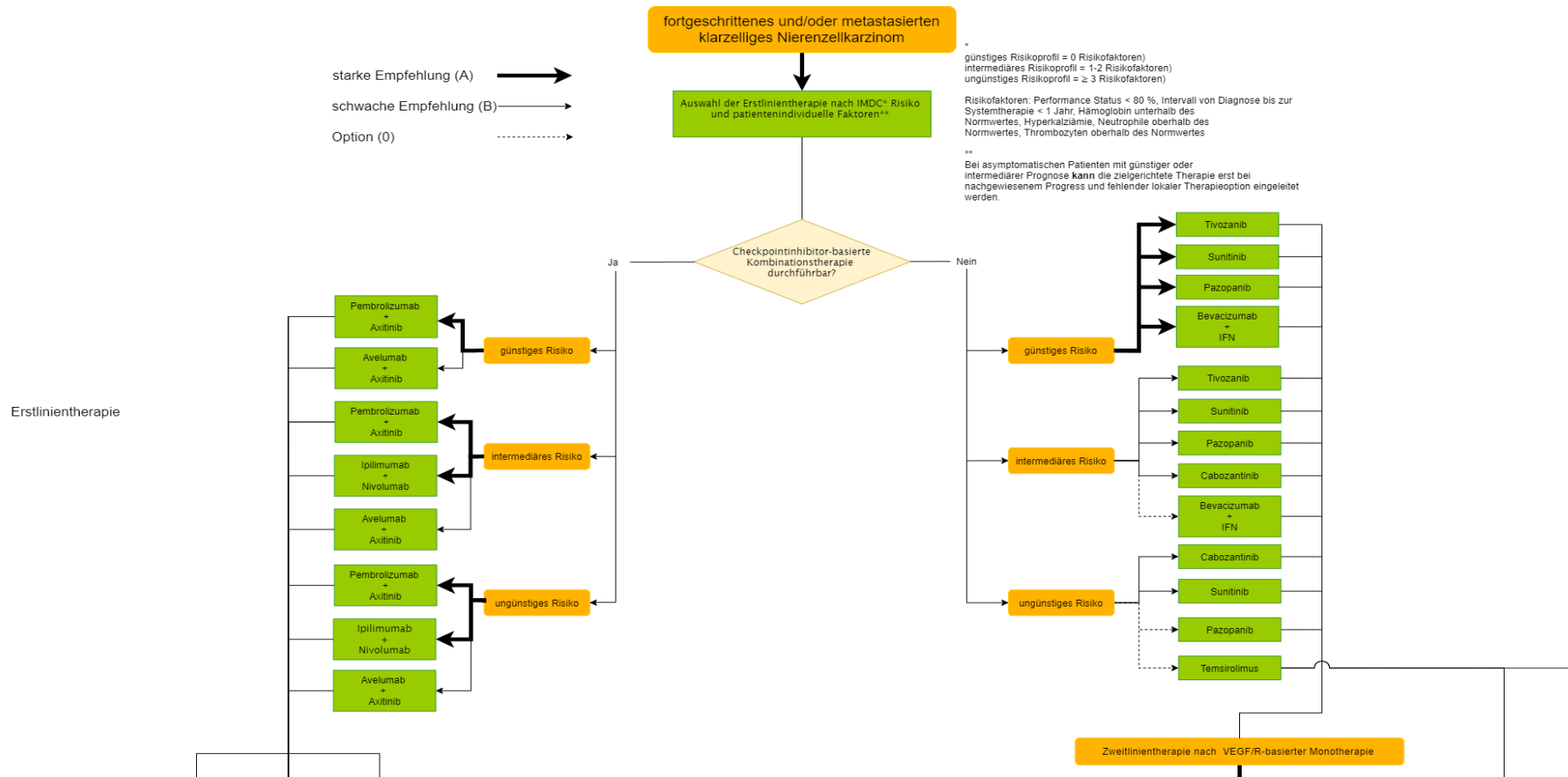


Abbildung 1: 7.7. Flowchart zur Systemtherapie des klarzelliges Nierenzellkarzinom [11]



Abbildung 2: GRADE-Profile zur Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms [2].

5.1.3.2. Systemic treatment

Table 56 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy vs cytokine in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib vs IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.88 (0.61-1.27); p=0.50 Escudier 2009a <sup>71</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>ORR (%)</b> 5.2 vs 9.7; ns Escudier 2009a <sup>71</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>Sunitinib vs IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.54 (0.45-.64); p<0.001 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> HR (95% CI)=0.82 (0.67-1.00); p=0.049 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>ORR (%)</b> 31 vs 6; p<0.05 SUTENT <sup>72</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>Temsirolimus vs IFN</b>								
<b>Median progression free survival in months (95% CI)</b> Temsirolimus 5.5 (3.9-7.0) vs IFN 3.1 (2.2-3.8) p <0.05 Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> HR (95% CI)= 0.73 (0.58-0.92); p=0.008 Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>ORR (%)</b> IFN 4.8 (1.9-7.8) vs Temsirolimus 8.6 (4.8-12.4) Hudes 2007 <sup>73</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>Bevacizumab + IFN vs Placebo + IFN</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.66 (0.57-0.77); p<0.00001, I <sup>2</sup> =37% AVOREN <sup>74</sup> , Rini 2004 <sup>75</sup>	2 RCT	0	0	0	0	0		High
<b>OS</b> HR (95% CI) = 0.86 (0.76-0.97); p=0.01, I <sup>2</sup> =0% AVOREN <sup>74</sup> , Rini 2004 <sup>75</sup>	2 RCT	0	0	0	0	0		High

Table 57 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy vs other targeted therapy in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Pazopanib vs Sunitinib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI): 1.05 (0.90-1.22) Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>OS</b> HR (95%) 0.91 (0.76-1.08) Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR</b> Pazopanib 31% vs sunitinib 25%, p=0.03 Motzer 2013b <sup>55</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2: Only one study	Moderate



Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Axitinib vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI) 0.77 (0.56-1.05), one-sided p=0.038 Hutson 2013 <sup>59</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2: Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR</b> RR (95% CI) 2.21 (1.31-3.75), one-sided p=0.0006 Hutson 2013 <sup>59</sup>	1 RCT	-1	-1	0	0	0	2: Only one study	Moderate

Table 58 – GRADE profiles – First-line treatment: targeted therapy combined with cytokine vs targeted therapy alone in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib + IFN vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR (95% CI)=0.85 (0.51-1.42); p=0.53 Jonasch 2010 <sup>76</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>OS</b> univariate: HR (95% CI)=1.94 (0.84-4.52); p=0.0764 multivariate: HR (95% CI)= 2.172 (0.92-5.12); p= 0.1219 Jonasch 2010 <sup>76</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No blinding: open-label study 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>Sorafenib + IL-2 vs Sorafenib</b>								
<b>1-year PFS</b> Sorafenib + IL-2: 30% (20.2-44.6) vs Sorafenib: 22.5% (21.5-45.1) ROSORC <sup>77,78</sup>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment 2. Only one study	Very low
<b>2-year PFS</b>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment	Very low
Sorafenib + IL-2: 31.1% (14.1-35.9) vs Sorafenib: 11.3 (5.3-23.7) ROSORC <sup>77,78</sup>							2. Only one study	
<b>5-year OS</b> Sorafenib + IL-2: 26.3% (CI 15.9-43.5) vs Sorafenib: 23.1% (CI 13.2-40.5) ROSORC <sup>77,78</sup>	1 RCT	-2	-1	0	0	0	1. No allocation concealment, no blinding of participants and outcome assessment 2. Only one study	Very low

Table 59 – GRADE profiles – First-line treatment: combined targeted therapy vs targeted therapy alone in metastatic renal cancer patients

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Bevacizumab + Erlotinib vs Bevacizumab</b>								
<b>PFS</b> 9.9 vs 8.5 months; p=0.58 Bukowski 2007a <sup>79</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study	Moderate
<b>OS</b> 20 months vs not reached; p= 0.16 Bukowski 2007a <sup>79</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. median OS not reached in control group	Low
<b>Bevacizumab + temsirolimus vs sunitinib</b>								
<b>PFS</b> At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) Sunitinib: 35.7% (CI 21.2-50.2) TORAVA <sup>80</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. only one study	Moderate

**Table 60 – GRADE profiles – First-line treatment: combination of targeted therapy and angiotensin/Tie2 inhibitor vs target therapy alone in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Sorafenib + AMG 386 vs Sorafenib</b>								
<b>PFS</b> HR: 0.88 (95% CI, 0.60-1.30; p=0.52) Rini 2012 <sup>53</sup>	1 RCT	0	-1	0	-1	0	2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Low
<b>ORR % (95% CI)</b> Mean difference Comparison with placebo: arm high dose (-6.9 to 30.8), arm low dose (-7.5 to 30.0) Rini 2012 <sup>53</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Moderate

**Table 61 – GRADE profiles – First-line treatment: combination of targeted therapies vs combination of targeted therapy and cytokine in metastatic renal cancer patients**

Results	No. of studies	1	2	3	4	5	Reasons for downgrading	GRADE
<b>Bevacizumab + temsirolimus vs Bevacizumab + IFN</b>								
<b>PFS</b> At 48 weeks Bevacizumab + temsirolimus: 29.5% (CI 20.0-39.1) vs IFN: 61.0% (CI 46.0-75.9) TORAVA <sup>80</sup>	1 RCT	0	-1	0	0	0	2. only one study	Moderate
<b>Temsirolimus + Bevacizumab vs IFN + Bevacizumab</b>								
<b>PFS</b> HR (95%CI): 1.1 (0.9 – 1.3), p=0.8 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>OS</b> HR (95%CI): 1.0 (0.9 – 1.3), p=0.6 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low
<b>ORR</b> RR <sub>adjusted</sub> (95% CI): 1.0 (0.8-1.3), p=1.0 INTORACT <sup>57</sup>	1 RCT	-1	-1	0	-1	0	1. No allocation concealment 2. Only one study 4. CI both includes benefit and harm	Very low

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-386**

**Kontaktdaten**

S3-Leitliniengruppe Nierenzellkarzinom

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC)

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

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. Die Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien richten sich vor allem nach der Risikoeinteilung des IMDC-Scores. Weitere relevante Entscheidungsfaktoren sind Allgemeinzustand und Komorbiditäten.

Behandlungsstandards sind:

- günstige Prognose: Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes mit Präferenz für die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors (ICI) (Pembrolizumab mit Empfehlungsgrad A, Avelumab mit Empfehlungsgrad B) [3] mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Axitinib) unter Abwägung in Bezug auf Patienten-relevante Endpunkte gegenüber einer Anti-Angiogenesetherapie mit Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib bzw. Bevacizumab plus Interferon-alpha.
- intermediäre und ungünstige Prognose: Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der Kombination eines ICI (Pembrolizumab mit Empfehlungsgrad A, Avelumab mit Empfehlungsgrad B) [3] mit einem TKI (Axitinib) oder der Kombination von zwei ICI (Nivolumab

+ Ipilimumab). Nur bei Kontraindikationen gegen eine Therapie mit einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor sollte ein TKI als Monotherapie eingesetzt werden.

Die Versorgungspraxis in Deutschland ist durch die Neuzulassungen und aktualisierte Leitlinien einem Wandel unterworfen, ohne dass bereits valide Daten aus der Versorgungspraxis zum sequenziellen Einsatz dieser Kombinations- und Monotherapien verfügbar wären.

#### Fragestellung

Gefragt wird nach dem Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen. Eine Differenzierung nach Risikokonstellation 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 [1]. 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 2019 noch einmal grundlegend geändert. Es stehen nun neben Monotherapien mit Angiogenesehemmstoffen bzw. TKI unterschiedliche Kombinationstherapien jeweils mit einem PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibitor zur Verfügung [2, 3].

Vor einer Therapieentscheidung soll zunächst der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) bestimmt werden [4]. Bei Vorliegen von 1 oder 2 IMDC-Risikofaktoren (Tabelle 1) liegt ein intermediäres, ab 3 Risikofaktoren ein hohes Risiko vor; Patienten ohne Risikofaktoren haben eine günstige Prognose. Pembrolizumab plus Axitinib und Avelumab plus Axitinib sind für alle IMDC-Risikogruppen zugelassen, Nivolumab plus Ipilimumab nur für intermediäres und ungünstiges Risiko nach IMDC. Dabei muss beachtet werden, dass in fast allen Erstlinienstudien nur klarzellige Nierenzellkarzinome (ccRCC) bzw. Nierenzellkarzinome mit klarzelliger Komponente eingeschlossen wurden. Für die nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinomen (nccRCC) gibt es nur wenige und von den Fallzahlen limitierte Studien, so dass hier die Evidenz deutlich geringer ist.

#### **Tabelle 1: IMDC-Risikofaktoren:**

- Karnofsky Performance Status < 80 %
- Zeit seit Erstdiagnose bis zum Beginn einer Systemtherapie < 1 Jahr
- Erniedrigter Hämoglobinwert
- Erhöhtes korrigiertes Serumcalcium
- Neutrophilie

- Thrombophilie

Im Folgenden werden die im August 2020 publizierten Empfehlungen der S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom zusammengefasst:

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [5]*

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320]	
	Starker Konsens	

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [6]*

7.7.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [321]	

*Erstlinientherapie – alle Risikogruppen [5, 7]*

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung <a href="#">zum Hintergrundtext</a>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [320, 322]	

*Erstlinientherapie – günstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [8 - 11]*

7.9.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patienten mit günstigem Risiko Bevacizumab + INF, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib verwendet werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++</b>	Literatur: [285, 287, 323, 324]	

*Erstlinientherapie – intermediäres Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [10 - 13]*

7.10.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1++/1-</b>	Literatur: [285, 323-325] 1++ bzgl. Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib, 1- bzgl. Cabozantinib	

*Erstlinientherapie – intermediäres Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [8, 9]*

7.11.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann Patienten mit intermediärem Risikoprofil Bevacizumab+IFN als individuelle Therapiestrategie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1-</b>	Literatur: [287]	

*Erstlinientherapie – ungünstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [12, 13]*

7.12.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+/1-</b>	Literatur: [285, 325] 1+ bzgl. Sunitinib, 1- bzgl. Cabozantinib	

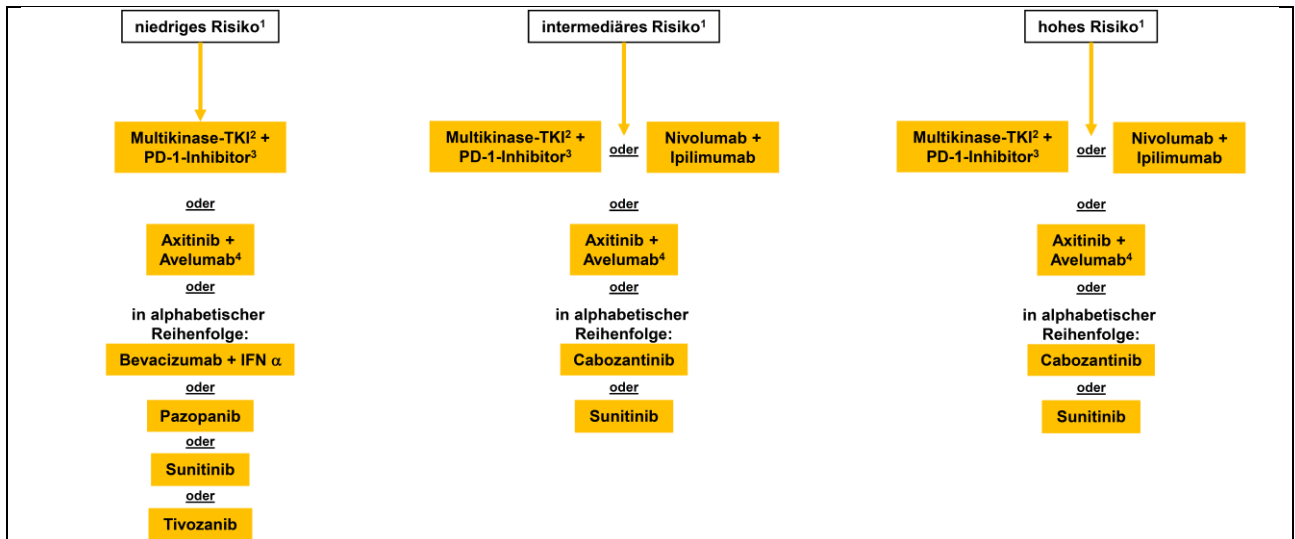
*Erstlinientherapie – ungünstiges Risiko: Alternative zu Checkpointinhibitoren [10, 14]*

7.13.	Evidenzbasierte Empfehlung <u>zum Hintergrundtext</u>	Neu 2020
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, kann bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temeosolimimus als individuelle Therapiestrategie angeboten werden. (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence <b>1+</b>	Literatur: [286, 323]	

Ein Therapie-Algorithmus für die medikamentöse Therapie ist in Abbildung 1 dargestellt [2]:

*Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinoms*





**Legende:** — kurative Intention; — palliative Intention;

- 1 Risiko-Scores, siehe Tabelle 1
- 2 OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur für Patienten mit hohem Risiko gezeigt
- 3 Multikinase-Inhibitor: Axitinib (in Kombination mit Pembrolizumab)
- 4 PD-1-Inhibitor: Pembrolizumab (in Kombination mit Axitinib)

Die 3 im Jahr 2019 neu zugelassenen Kombinationstherapien wurden durch den G-BA bewertet. Während Nivolumab plus Ipilimumab nur bei intermediärer und ungünstiger Risikogruppe zugelassen ist, können Pembrolizumab plus Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib bei allen IMDC Risikogruppen eingesetzt werden. Die G-BA Bewertung im Vergleich zur jeweiligen ZVT (für Details s. Beschlüsse) ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Zusatznutzen Kombinationstherapien in der Erstlinie laut G-BA Beschluss**

Kombination	IMDC-Risikogruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
<b>Nivolumab + Ipilimumab</b>	intermediär	beträchtlich	Hinweis
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
<b>Pembrolizumab + Axitinib</b>	günstig + intermediär	beträchtlich	Anhaltspunkt
	ungünstig	beträchtlich	Hinweis
<b>Avelumab + Axitinib</b>	günstig + intermediär	nicht belegt	
	ungünstig	beträchtlich	Anhaltspunkt

Außerdem erfolgt neben Cabozantinib [8, 9] und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Tivozanib (jeweils Grad B) und Bevacizumab + IFN  $\alpha$  Grad 0) bei intermediärem Risiko bzw. neben Cabozantinib und Sunitinib (jeweils Grad B) die zusätzliche Nennung von Pazopanib und Temozolomid (jeweils Grad 0) bei hohem Risiko [3].

Bei günstiger Prognose zeigen die aktuellen Datenschnitte (in nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen) für die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib bzw. Avelumab plus Axitinib gegenüber einer alleinigen Angiogenese-Inhibition mit Sunitinib keinen Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben. Vorteile für die Kombinationen bestehen im Hinblick auf Ansprechrate (ORR) und progressionsfreies Überleben (PFS).

Demgegenüber steht eine Zunahme in Adverse Events über alle Grade sowie Grad 3-4, insbesondere immun-vermittelte Adverse Events. Bisher sind nur begrenzt Daten zur Lebensqualität verfügbar (keine Vollpublikation) ohne das wesentliche Vorteile für die Kombinationstherapien gegenüber Sunitinib erkennbar wären. Insgesamt stellt die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab plus Axitinib nach den aktuellen Leitlinien und aufgrund der Vorteile bei ORR und PFS die Standardtherapie dar. Zumindest in Bezug auf „Patienten-relevante Endpunkte“ stellt aber auch eine Anti-Angiogenesetherapie mit Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib bzw. Bevacizumab plus Interferon-alpha eine Alternative bei günstiger IMDC-Risikokonstellation dar.

In der aktualisierten Fassung der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom (die im September 2020 publiziert wurde [3]) wurde die Kombination Axitinib + Pembrolizumab für alle Risikogruppen, die Kombination aus Nivolumab + Ipilimumab bei intermediärem und ungünstiger IMDC-Risikokonstellation empfohlen (jeweils Grad A). Die Kombination Axitinib + Avelumab wird ebenfalls für alle Risikogruppen empfohlen. Aufgrund des fehlenden OS-Vorteils ist der Empfehlungsgrad B. Bei der Therapieentscheidung sind neben den IMDC-Kriterien auch patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen.

#### Die Versorgungspraxis

Die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinoms war bis 2019 durch die Monotherapie mit TKI als orale Therapie geprägt. Insofern konnte die Therapie nicht nur in Zentren, sondern auch durch weniger spezialisierte Behandler durchgeführt werden. Durch die jetzt eingeführten Kombinationstherapien wird die Behandlung komplexer und es ist von einer zunehmenden Zentralisierung der Behandlung auszugehen. Unabhängig davon sollten die TKI als Monotherapie beim intermediären und ungünstigen Risiko nach IMDC nur noch bei Kontraindikationen gegen eine PD-1/PD-L1 Immuncheckpoint-Inhibition eingesetzt werden.

#### **Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Ja, diese sind oben ausgeführt.

#### Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, September 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 14:141-148, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
5. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 378:1277-1290, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)

6. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127
7. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al.: Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 380:1103-1115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047)
8. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370:3103-3111, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al: Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 138:217-2143, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al.: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-731. DOI: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989)
11. Motzer RJ, Nosov D, Eisen D et al.: Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial *J Clin Oncol* 31:3791-3799, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940)
12. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al.: Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591-597, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398)
13. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al.: Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 94:115-125, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012)
14. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838)