

**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: 2024-B-339-z Belzutifan

Stand: Februar 2025

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

Belzutifan
[fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, ab 3. Therapielinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV: • Lenvatinib: Beschluss vom 1. Juli 2021 • Cabozantinib: Beschluss vom 5. April 2018 • Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017 • Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 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: 31. Dezember 2024): II. Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms – Beschluss vom 8. Juni 2016
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Belzutifan N.N. Welireg	<u>Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> Welireg is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with advanced clear cell renal cell carcinoma that progressed following two or more lines of therapy that included a PD-(L)1 inhibitor and at least two VEGF-targeted therapies
Monoklonale Antikörper	
Nivolumab L01FF01 Opdivo	OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. [...]
Tyrosin-Kinase-Inhibitoren	
Axitinib L01EK01 Inlyta	Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Cabozantinib L01EX07 Cabometyx	CABOMETYX ist als Monotherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) indiziert: [...] – bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) [...]
Lenvatinib L01EX08 Kisplyx	Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): [...] – in Kombination mit Everolimus nach einer gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung
Pazopanib	<u>Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma – RCC)</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01EX03 Votrient	Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sunitinib L01EX01 Sutent	SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
mTOR-Inhibitoren	
Aldesleukin L03AC01 Proleukin S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms.
Interferon alfa-2a ¹ L03AB04 Roferon-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: [...] – Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom
Everolimus L01EG02 Afinitor	Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-339z (Belzutifan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Februar 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	22
Referenzen	25

Abkürzungsverzeichnis

amRCC	Fortgeschrittenes oder metastasiertes Nierenzellkarzinom (advanced or metastatic RCC)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
ccmRCC	klarzelliges metastasiertes Nierenzellkarzinom (Clear cell metastatic RCC)
CPI	Checkpointinhibitoren
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
mRCC	Metastatic RCC
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
nccRCC	Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (non-clear cell renal cell carcinoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
RCC	Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosinkinasaseinhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGF/R	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms, welches nach zwei oder mehr Therapielinien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, fortgeschritten ist.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Nierenzellkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 21.01.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1915 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2024 [1,2].

Federführende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 5.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Für das Leitlinienupdate 2018/2019 erfolgte die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms im November 2017 über die Datenbank des Guidelines International Network (GIN) sowie die PubmedSuchoberfläche der National Library of Medicine. Es wurden nur Leitlinien in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.
- Der Recherchezeitraum wurde für Publikationen ab 2012 (Zeitpunkt der letzten Leitlinien-Suche) bis November 2017 festgelegt.
- **Update für die vorliegende Version 5.0 (Kapitel 11):** Eine erste Literatursuche erfolgte am 24.04.2020 und umfasste den Suchzeitraum 1946 bis 01.04.2020. Gesucht wurde in den Datenbanken KSR, Medline und Cochrane. Am 25.05.2021 erfolgte eine Updatesuche für den Zeitraum **24.04.2020 – 25.05.2021** in den gleichen Datenbanken.

LoE

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

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

GoR

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

- **Expertenkonsens (EK):** Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Experten-konsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen, die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet. Die Stärke des Expertenkonsenses ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle zur Empfehlungsgraduierung (siehe oben).

Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Hinweis: Da für die Drittlinientherapie keine Standard etabliert ist (s. Empfehlungen zur Drittlinientherapie) werden im Folgenden zunächst die Empfehlungen zur Zweitlinientherapie in Abhängigkeit der Vortherapie dargestellt.

Zweitlinientherapie nach Vortherapie mit einem VEGF oder VEGF/R Inhibitor

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad A	Nach Versagen einer alleinigen VEGF/R-basierten Therapie soll die Folgetherapie aus Cabozantinib oder Nivolumab bestehen. Eine spezifische Sequenz der Substanzen kann nicht empfohlen werden (alphabetische Reihenfolge).	
Level of Evidence 1-	[331] , [332] , [333]	
	Starker Konsens	

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Nach Versagen eines alleinigen VEGF/R Inhibitors sollte die Kombination aus Lenvatinib + Everolimus eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1-	[331] , [334]	
	Starker Konsens	

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2020
Empfehlungsgrad 0	Wenn nach Versagen einer VEGF/R Therapie keine Standardempfehlung umgesetzt werden kann, kann alternativ die Behandlung mit einem anderen TKI erfolgen.	
Level of Evidence 1+	[335] , [336] , [337] , [338] , [339]	
	Starker Konsens	

Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie

7.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Nach Versagen einer Checkpointinhibitor-basierten Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.15	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Nur bei Sunitinib deckt der Zulassungstext auch einen Einsatz nach einer Therapie mit Nivolumab+Ipilimumab ab. Bei allen anderen TKIs handelt es sich um einen Off-Label-Use.	
	Konsens	

7.16	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Avelumab + Axitinib, Nivolumab + Cabozantinib, Pembrolizumab+Axitinib oder Pembrolizumab + Lenvatinib sollte eine TKI-basierte Therapie verabreicht werden (Zulassungsstatus beachten*). *Bei Sunitinib, Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus deckt der Zulassungstext diese Indikation ab.	
	Starker Konsens	

Zweitlinientherapie nach Versagen eines mTOR-Inhibitors

7.17	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors in der Erstlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2020
Empfehlungsgrad B	Nach Versagen eines mTOR-Inhibitors sollte die Folgetherapie mittels eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) oder Nivolumab erfolgen.	
Level of Evidence 2+	[332] , [335] , [336] , [337] , [338] , [339]	
	Starker Konsens	

Drittlinientherapie

7.19	Konsensbasiertes Statement	neu 2020
EK	Für die Drittlinientherapie ist kein Standard etabliert.	
	Starker Konsens	

7.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Die Auswahl der Systemtherapie soll die Vortherapien berücksichtigen.	
	Starker Konsens	

7.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2020
EK	Es sollten Substanzen gegeben werden, die in der Vortherapie nicht enthalten waren.	
	Starker Konsens	

Tabelle 14: Systemtherapieoptionen gemäß Vorthherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vorthherapie	Standardempfehlung = starke Empfehlung	Option
Zweitlinie	VEGF/R-Inhibitor	Cabozantinib Nivolumab	Lenvatinib+Everolimus Alternativ anderer TKI
	CPI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Kombination CPI/TKI	-	TKI-basierte Therapie (Zulassungsstatus beachten)
	Temsirolimus	-	TKI Nivolumab

VEGF/R: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor/Rezeptor
CPI: Checkpointinhibitor
TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Hintergrund

Folgetherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms

Zielgerichtete Substanzen und Checkpointinhibitoren sind nach verschiedenen Vor-therapien getestet worden und bilden damit die Grundlage zur Empfehlung der Sequenztherapie. Initiale Studien haben noch Patienten mit einer alleinigen Zytokintherapie eingeschlossen, diese Kohorte spielt in der Versorgungsrealität allerdings mittlerweile keine Rolle mehr. Stattdessen finden sich folgende 3 Kollektive in der Zweitlinie:

- Nach VEGF/R Inhibitor (TKI)
- Nach mTOR-Inhibitor (mTORi)
- Nach Checkpointinhibitor (CPI)

Während die Datenlage zur Therapie nach Versagen einer TKI-Therapie zur Definition von Standardempfehlungen ausreicht, sind die Kollektive nach mTORi oder CPI nur unzureichend untersucht. Entsprechend können für die beiden letzten Kollektive nur Optionen aufgezeigt werden. Nach Versagen einer VEGF/R-basierten Therapie soll der weitere Einsatz mittels Nivolumab oder Cabozantinib erfolgen, da mit beiden Medikamenten ein Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Everolimus nachgewiesen werden konnte [332], [331]. Lenvatinib + Everolimus ist eine weitere Therapieoption mit einem Vorteil im progressionsfreien Überleben, allerdings stammen die Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie (n=153), was zu einer geringeren Evidenzlage führt als bei den vorgenannten Therapien [350]. Können diese Therapien nicht eingesetzt werden, kann die Behandlung mit einem anderen TKI optional erfolgen.

Für die Konstellation nach Versagen einer Checkpointinhibitorthherapie oder nach einem mTOR-Inhibitor stehen nur kleine Serien und/oder Subgruppen aus randomisierten Studien zur Verfügung, entsprechend können hier keine Standards definiert werden [351], [352]. In diesen Fällen sollte die Behandlung mittels TKI oder Nivolumab (nach mTORi) oder mit einer TKI-basierten Therapie (nach Kombination Immuntherapie/Immuntherapie oder Immuntherapie kombiniert mit TK) erfolgen.

Nach einer adjuvanten Therapie mit einem Checkpointinhibitor stehen derzeit im Falle eines Rezidivs keine ausreichenden Daten zur Verfügung, so dass derzeit keine Standards definiert werden können.

Referenzen

331. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1814-23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406150>
332. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373:1803-13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148>

350. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1473-82. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>
351. Nadal R, Amin A, Geynisman DM, Voss MH, Weinstock M, Doyle J, et al. Safety and clinical activity of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-tyrosine kinase inhibitors after programmed cell death 1 inhibitor treatment in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2016;27:1304-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27059553>
352. Albiges L, Fay AP, Xie W, Krajewski K, McDermott DF, Heng DY, et al. Efficacy of targeted therapies after PD-1/PD-L1 blockade in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2015;51:2580-6. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346135>

Ljungberg B et al., 2024 [3].

European Association of Urology

European Association of Urology Guidelines on 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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse erwähnt;
- Externes Begutachtungsverfahren durch Peer-Review;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- This 2024 RCC Guidelines document presents a limited update of the 2023 publication
- Medline, EMBASE, and the Cochrane Libraries, covering a time frame between May 24th, 2022 and May 1st, 2023.

LoE

- modified level of evidence/grade of recommendation table from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (modified March 2009)

Table 4. EAU Guideline's levels of evidence

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

- when recommendations are graded, the link between the level of evidence and grade of recommendation is not always immediately apparent. Availability of RCTs may not necessarily translate into a "strong" recommendation where there are methodological limitations or disparity in published results. Alternatively, absence of high-level evidence

does not necessarily preclude a “strong” recommendation, if there is overwhelming clinical experience and expert consensus. Also in case the benefit/harms balance is strongly in favour of a given intervention. In addition, there may be exceptional situations where corroborating studies cannot be performed, perhaps for ethical or other reasons, and in this case, unequivocal recommendations are considered helpful for the reader. The quality of the underlying scientific evidence – although an important factor – has to be balanced against benefits and burdens, values and preferences, and cost when a grade is assigned.

GoR

- modified GRADE
- Panels can provide both ‘strong’ and ‘weak’ recommendations ‘for’ or ‘against’ recommending an action [...]. 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.

Empfehlungen

Systemic therapy for advanced/metastatic RCC

Chemotherapy

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

Targeted Therapies

7.4.2.6 Summary of evidence and recommendations for single-agent targeted therapy in metastatic clear-cell RCC

Summary of evidence	LE
Single-agent VEGF-targeted therapy has been superseded by immune checkpoint-based combination therapy.	1b
Intermittent VEGF therapy can be considered in patients on long term VEGF targeted therapy	2
IO-VEGFR TKI combination established RR and PFS benefit over single agent VEGFR TKI but no OS benefit in subgroup analysis.	1a
Pazopanib is non-inferior to sunitinib as first-line management option in mRCC.	1b
Cabozantinib in intermediate- and poor-risk treatment-naïve ccRCC leads to better response rates and PFS but not OS when compared to sunitinib.	2b
Tivozanib has been EMA approved in first-line setting.	3
Single-agent VEGF-targeted therapies are preferentially recommended after first-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
Belzutifan has a progression free survival advantage over everolimus in second and more lines pretreated clear cell renal cancer.	1b
Lenvatinib in combination with everolimus improved PFS over everolimus alone in VEGF-refractory disease. Its role after ICIs 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-naïve vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-refractory clear-cell metastatic renal cell carcinoma (cc-mRCC) after one or two lines of therapy.	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 or cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab.	Weak
Offer cabozantinib after VEGF-targeted therapy in cc-mRCC.	Strong
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer immune checkpoint inhibitor combination therapy for advanced cc-mRCC with sarcomatoid features.	Weak
Offer belzutifan as an alternative to everolimus in patients previously treated with second to fourth line therapy for clear cell renal carcinoma.	Weak
Intermittent single agent VEGFR tyrosine kinase inhibitor can be offered in case of partial response or stable disease > 6 months	Weak

Immunotherapy

7.4.4.1.2 Summary of evidence and recommendations for immunotherapy in cc-mRCC

Summary of evidence	LE
<i>Treatment-naïve patients</i>	
Currently, PD-L1 expression is not used for patient selection.	2b
The combination of nivolumab and ipilimumab in treatment-naïve patients with cc-mRCC of IMDC intermediate- and poor risk demonstrated OS and ORR benefits compared to sunitinib alone.	1b
The combination of pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab and nivolumab plus cabozantinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC demonstrated PFS, OS and ORR benefits compared to sunitinib in the ITT population.	1b
The combination of pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab and nivolumab plus cabozantinib in treatment-naïve patients with cc-mRCC in IMDC favorable subgroups demonstrated PFS and ORR benefits compared to sunitinib, without OS improvement.	2b
Triplet CABO-NIVO-IPI demonstrated a PFS benefit over NIVO-IPI.	1b
Nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, nivolumab plus cabozantinib and lenvatinib plus pembrolizumab should be administered in centres with experience of immune combination therapy and appropriate supportive care within the context of a multidisciplinary team.	4
<i>Sequencing systemic therapy</i>	
Nivolumab leads to superior OS compared to everolimus in disease progression after one or two lines of VEGF-targeted therapy.	1b
Axitinib, cabozantinib or lenvatinib can be continued if immune-related adverse events result in cessation of axitinib plus pembrolizumab, cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab. Re-challenge with immunotherapy requires expert support.	4

Patients who do not receive the full four 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 was associated with 46% grade III-IV toxicity and 1.5% treatment-related deaths. Tyrosine kinase inhibitor-based IO combination therapies were associated with grade III-V toxicity ranging between 61-72% and 1% of treatment-related deaths.	1b
In the CONTACT 3 study atezolizomab plus cabozantinib offer no benefit compared to cabozantinib alone in patients who's cancers have previously progressed on immune checkpoint inhibition therapy.	1b
Cabozantinib as a single agent has the most robust data after first line PD1 based combination therapy.	3

Recommendations	Strength rating
<i>First line Treatment for metastatic clear cell RCC patients</i>	
Offer treatment with PD1 combinations in centres with experience.	Weak
Offer nivolumab plus ipilimumab, pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab or nivolumab and cabozantinib to patients with International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) intermediate- or poor risk-disease.	Strong
Offer pembrolizumab plus axitinib, lenvatinib plus pembrolizumab or nivolumab and cabozantinib or sunitinib or pazopanib for IMDC favourable risk disease.	Weak
Offer sunitinib or pazopanib to patients with any IMDC risk who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong
Offer cabozantinib to patients with IMDC intermediate- and poor-risk clear cell metastatic renal carcinoma (cc-mRCC) who cannot receive or tolerate immune checkpoint inhibition.	Strong ^a
Patients who do not receive the full four doses of ipilimumab due to toxicity should continue on single-agent nivolumab, where safe and feasible. Re-challenge with combination therapy requires expert support after discontinuation for toxicity.	Weak
<i>Sequencing systemic therapy for metastatic clear cell RCC</i>	
Sequence systemic therapy in treating mRCC.	Strong
Offer cabozantinib or other vascular endothelial growth factor (VEGF)-tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy to patients refractory to nivolumab plus ipilimumab or axitinib plus pembrolizumab or cabozantinib plus nivolumab or lenvatinib plus pembrolizumab.	Weak
Sequencing the agent not used as second-line therapy (nivolumab or cabozantinib) for third-line therapy is recommended.	Weak
Offer nivolumab or cabozantinib for those patients who received first line VEGF targeted therapy alone.	Strong
Treatment past progression can be justified but requires close scrutiny and the support of an expert multi-disciplinary team.	Weak
Do not re-challenge patients who stopped immune checkpoint inhibitors because of toxicity without expert guidance and support from a multi-disciplinary team.	Strong
Do not offer PD-L1 combination therapy after progression after immune checkpoint inhibition combination.	Weak

^a 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.

Figure 7.2: EAU Guidelines recommendations for later-line therapy

	Standard of care	Alternative
Prior TKI+IO Prior IO+IO	Cabozantinib [3] Any VEGF-targeted therapy that has not been used previously in combination with IO [4]	
Prior TKI	Nivolumab [1b] Cabozantinib [1b]	Axitinib [2b]

■ Diagnosis
 ■ Treatment
 ■ Follow-up

IO = immunotherapy; TKI = tyrosine kinase inhibitors; VEGF = vascular endothelial growth factor.

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

[2b] = subgroup analysis of a randomised controlled phase III trial.

[4] = expert opinion.

Rathmell WK et al., 2022 [4].

American Society of Clinical Oncology

Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: ASCO Guideline

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PUBMED database was searched up to October 15, 2020, and later updated to include relevant papers through the end of March 2022

LoE / GoR

- nach GRADE

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
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
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect
Strength of recommendation	
Strong	In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects
	All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention
Weak	In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists
	In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists
	Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not

Empfehlungen

Clinical Question 4 What is the optimal second- or later-line systemic treatment for metastatic clear cell renal cell carcinoma?

Recommendation 4.1. Nivolumab or cabozantinib should be offered to patients who progressed on a VEGFR TKI alone (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Hintergrund

Literature review and analysis A literature review was performed identifying randomized trials evaluating treatment in patients with ccRCC after prior VEGFR TKI. Of these studies, the following had OS benefit:

METEOR: Allocated 658 patients who had at least one prior TKI to cabozantinib or everolimus. OS favored cabozantinib (20.4 months) over everolimus (17.1 months; P5.0002).³³

INTORSECT: Compared temsirolimus against sorafenib in patients (N 5 512) who had progressed on first-line sunitinib. PFS was similar (4.3 months v 3.9 months, respectively), whereas OS favored sorafenib (16.6 months versus 12.3 months, respectively; P 5 .01).⁴²

CheckMate 025: Patients who had received one or two lines of VEGFR TKI were randomly assigned to nivolumab or everolimus (N 5 821). OS favored the nivolumab arm (25.8 months v 19.7 months, HR 5 0.73). PFS and response rates also favored the nivolumab arm.³⁰

METEOR and CheckMate 025 resulted in some of the strongest OS data in second-line therapy after VEGFR TKI. Selection between cabozantinib and nivolumab must naturally include an individualized assessment relative to pace of disease progression, presence of disease-related symptoms, patient comorbidities, and other factors such as financial toxicity and travel concerns. Additional studies have shown PFS benefit for other treatments that could also be considered, including axitinib and lenvatinib plus everolimus.

AXIS: Patients may have received one prior therapy with either sunitinib, bevacizumab plus interferon, temsirolimus, or cytokine, and were randomly assigned to axitinib or sorafenib. OS was not statistically significant (20.1 months v 19.2 months, respectively, P 5 .3744) despite a benefit in PFS favoring axitinib (N 5 723).⁴⁴

Motzer et al ⁴⁰ reported on a 3-arm study comparing lenvatinib versus everolimus versus lenvatinib plus everolimus in 153 subjects. The lenvatinib and lenvatinib plus everolimus arms had superior PFS compared with everolimus. This study was not powered for OS, but the combination was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2015.⁴⁰

The available data suggest that treating with a different VEGFR TKI after a prior TKI can yield responses and clinical benefit. However, given the potential for durable responses and milder toxicity of nivolumab, this may be a more optimal choice for appropriate patients after an initial VEGFR TKI. Unfortunately, in many aspects of the kidney cancer treatment spectrum, we lack direct head-to-head comparisons to make unequivocal recommendations (eg, there is no direct comparison of nivolumab v cabozantinib in the second line).

Clinical interpretation. Most patients with mRCC will experience disease progression on first-line therapy but will generally be in good performance status to consider secondline therapies or beyond. The choice of therapy will depend on which agents were used in first-line therapy, magnitude, and duration of response as well as patient preferences and comorbidities. Clinical trial participation is strongly suggested. Patients can be grouped into those that had TKI alone, immunotherapy alone (single agent or combination immunotherapy), or combination TKI with immunotherapy.

Referenzen

30. Motzer RJ, Escudier B, George S, et al: Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer* 126:4156-4167, 2020

33. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, et al: Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 118:1176-1178, 2018

40. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al: Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16:1473-1482, 2015

42. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al: Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32:760-767, 2014

44. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al: Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:552-562, 2013

Recommendation 4.2. Patients progressing on combination immunotherapy (eg nivolumab and ipilimumab) should be offered a VEGFR TKI (Type: Consensus based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Hintergrund

Literature review and analysis. There are few randomized studies evaluating second-line therapy after ICI failure. As such, no standard has been set for patients in this situation. Given that the Nivo plus Ipi combination has used agents from both immunotherapy groups (PD-1/PD-L1 inhibitors and anti-CTLA-4), the most logical option is to recommend a VEGFR TKI. On the basis of strength of data from front-line therapy studies, cabozantinib and lenvatinib plus everolimus are reasonable options. There are subsets of patients in a few studies that had received immunotherapy alone in first-line treatment, who then received a TKI and ICI combination such as lenvatinib plus pembrolizumab, but no randomized trials have been reported to date that prove that continuation of immunotherapy is beneficial over VEGFR TKI monotherapy.

Clinical interpretation. Considering that the combination of nivolumab and ipilimumab includes a drug from each of the main immunotherapy subclasses (anti-PD-1/PD-L1 and anti-CTLA-4), it is unlikely there will be a benefit to switching to a different immunotherapy drug of a similar class. Thus, switching to a VEGFR TKI (alone or in combination) would be preferred in this setting, and ongoing trials are testing this approach.

Recommendation 4.3. Patients who progress after initial therapy combining VEGFR TKI with an ICI may be offered an alternate VEGFR TKI as a single agent (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Hintergrund

Literature review and analysis. Since most of the VEGFR TKI and ICI combinations are relatively new, there are not any randomized trials that establish an absolute standard of care except for the TIVO-3 trial,¹⁰⁰ which included a subset of patients who had been treated with both a VEGFR TKI and an ICI (sequentially or in combination). In this study, 350 patients were randomly assigned to either tivozanib or sorafenib. Tivozanib showed improved PFS over sorafenib (5.6 months v 3.9 months; P 5 .016). Although OS was not statistically different (tivozanib 16.2 months v sorafenib 19.6 months; HR 5 0.97), tivozanib received FDA approval for use in refractory or relapsed kidney cancer.¹⁰⁰

Clinical interpretation. This is one of the few trials in the late-stage line of therapy that has shown some clinical benefit against an established agent. Although there is no survival benefit, in the absence of agents with better outcomes, tivozanib is a reasonable option.

Referenzen

100. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al: Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): A phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol* 21:95-104, 2020

Recommendation 4.4. For patients on immunotherapy who experience limited disease progression (eg, one site of progression), local therapy (radiation, thermal ablation, and excision) may be offered, and immunotherapy may be continued (Type: Evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak).

Hintergrund

Literature review and analysis. There are no randomized trials evaluating this approach. Several studies have reported primarily on the safety of concurrent stereotactic radiation with systemic therapy. Disease control is reported for a large subset of these patients.

Clinical interpretation. Although there is an absence of prospective randomized trials evaluating this approach, the committee agreed this was a practical approach with potential for benefiting patients. Case series reporting an abscopal effect in patients treated with radiation or cryotherapy primarily for limited progressive disease provide anecdotal support for this option. Additional data from controlled clinical studies are needed.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2025)
am 17.01.2025**

#	Suchschritt
1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"]
2	((renal NEXT 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 lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	(hypernephroma* OR rcc OR "Hippel-Lindau"):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 17.01.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Carcinoma, Renal Cell[mh]
2	renal[ti] OR kidney*[ti] OR nephroid*[ti] OR hypernephroid*[ti] OR grawitz*[ti] OR "collecting duct"[ti]
3	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
4	hypernephroma*[ti] OR rcc[ti] OR Hippel-Lindau[ti]
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	Carcinoma, Renal Cell/therapy[mh]
10	("renal cell"[tiab]) OR kidney*[tiab] OR nephroid*[tiab] OR hypernephroid*[tiab] OR grawitz*[tiab] OR "collecting duct"[tiab]

#	Suchschritt
11	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
12	#10 AND #11
13	(#12) OR hypernephroma*[tiab] OR rcc[tiab] OR Hippel-Lindau[tiab]
14	(#13) 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])
15	#9 OR #14
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 21.01.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Langfassung Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Langversion_5.0.pdf.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-017OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/Version_5/LL_Nierenzellkarzinom_Leitlinienreport_5.0.pdf.
 3. **Ljungberg B, Bex A, Albiges L, Bedke J, Capitanio U, Debestani S, et al.** EAU guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2024. [Zugriff: 21.01.2025]. URL: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2024.pdf>.
 4. **Rathmell WK, Rumble RB, Van Veldhuizen PJ, Al-Ahmadie H, Enamekhoo H, Hauke RJ, et al.** Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. J Clin Oncol 2022;40(25):2957-2995.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-339-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	18. Februar 2025

Indikation
Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom, die nach zwei oder mehr Therapielinien, die einen PD-(L)1-Inhibitor und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien umfassten, fortgeschritten sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Der Standard der systemischen Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit fortgeschrittenem / metastasiertem Nierenzellkarzinom hatte sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Durch die Einführung von Kombinationstherapien in der Erstlinie und fehlenden kontrollierten Studien in der Zweitlinie nach einer Kombinationstherapie kann eine evidenzbasierte Empfehlung nicht gegeben werden. Die Drittlinientherapie sollte daher nach individueller Abwägung (z.B. Vorthherapie, Ansprechen, Verlauf, Komorbidität) erfolgen. Abhängig von Therapieziel, Komorbidität und Nebenwirkungen vorhergehender Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.
Stand des Wissens
Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. 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. Standard in der Erstlinientherapie ist die Kombination aus einem Checkpoint-Inhibitor (CPI) und einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), alternativ eine CPI-Kombination [1, 2]. Bereits für die Zweitlinientherapie liegt bei rezidierten/refraktären (r/r) Pat. keine hochwertige Evidenz vor. Die den Zulassungen zugrundeliegenden, randomisierten Studien wurden unter anderen Voraussetzungen durchgeführt.

Die Gabe von nicht in der Erstlinientherapie eingesetzten Substanzen kann in der Zweit- und nachfolgenden Linien versucht werden.

Die aktuelle Therapieempfehlung richtet sich vor allem nach der Art der Vorbehandlung, nach dem Allgemeinzustand des Pat. und nach Nebenwirkungen vorhergehender Therapien.

Bei Pat. mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Progress nach zwei oder mehr Therapielinien, einschl. eines PD-(L)1-Inhibitors und mindestens zwei VEGF-gerichtete Therapien können auch andere TKI und der mTOR-Inhibitor Everolimus eingesetzt werden.

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

Die aktuelle Situation ist oben dargestellt.

Referenzliste:

1. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, September 2024
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Februar 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@@view/html/index.html>