

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

Version 2.0 - August 2020
AWMF-Registernummer: 043/0170L

Leitlinienreport

Inhalt

1.	Informationen zum Leitlinienreport	4
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	4
1.2.	Herausgeber	4
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie	4
1.4.	Finanzierung der Leitlinie	4
1.5.	Kontakt.....	4
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie	5
1.8.	Verwendete Abkürzungen	5
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	6
2.1.	Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten	6
2.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	6
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	6
4.	Aktualisierung der Fragestellungen	6
5.	Methodisches Vorgehen	12
5.1.	Leitlinienadaptation.....	12
5.2.	Systematische Literaturrecherchen.....	13
5.2.1.	Systematische Literatursuche	13
5.2.2.	Schema der Evidenzklassifikation	14
5.2.3.	Extraktion in Evidenztabelle	15
5.3.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung.....	15
5.3.1.	Empfehlungsgraduierung	15
5.3.2.	Konsensuskonferenz.....	16
6.	Aktualisierung der Qualitätsindikatoren	17
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	17

8.	Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten.....	97
9.	Verbreitung und Implementierung	97
10.	Anlagen	98
10.1.	Recherchen der Aktualisierung 2018–2019.....	98
10.1.1.	Zusammenfassung der Suche.....	98
10.1.2.	Suchfragen	99
10.2.	Evidenztabellen.....	107
10.2.1.	Themenkomplex V Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms	107
10.3.	Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikten (Stand: 29.06.2016).....	256
10.4.	Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen 2017–2018	263
11.	Tabellenverzeichnis	275
12.	Literaturverzeichnis	275

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dokumentiert das Aktualisierungsverfahren der Leitlinie von 2018-2019 (Version 2.0). Der Leitlinienreport zur Erstellung der Version 1 kann unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> eingesehen werden.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Heidrun Rexer, Prof. Dr. med. Christian Doehn, Prof. Dr. med. Susanne Krege

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)



1.4. Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Leitlinienreport 2.0, 2020, AWMF-Registernummer: 043/0170L, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/> [abgerufen am: TT.MM.JJJJ]

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport der S3-Leitlinie, die als Langversion, Kurzversion sowie als Laienversion (Patientenleitlinie) zur Verfügung steht. Alle Dokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom>)
- AWMF (<http://awmf.org>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

1.8. Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AHB	Anschlussheilbehandlung
AWMF-IMWi	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Wissenschaftliches Wissensmanagement
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CT	Computertomographie
EAU	European Association of Urology, Europäische Urologenvereinigung
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OL	Onkologisches Leitlinienprogramm
OP	Operation
RCT	Randomized clinical trial, Randomisierte Klinische Studie
SABR	Stereotactic ablative body radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Zielsetzung, Fragestellung und Adressaten

Die Ziele der S3-Leitlinie, die Adressaten sowie die bearbeiteten Fragestellungen sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben.

2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden Änderungen der Empfehlungen in neuen Leitlinienversionen publiziert. Die Leitliniengruppe behält sich vor, bei akutem Änderungsbedarf, Amendments zur Leitlinie zu erstellen und zu publizieren.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: nierenzellkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden:

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

4. Aktualisierung der Fragestellungen

Auf der Grundlage der bestehenden Schlüsselfragen und Recherchen (siehe Version 1.1) erfolgte eine Aktualisierungsrecherche (siehe Kapitel 5). Im Zuge des Aktualisierungsverfahrens ergaben sich aus der Leitliniengruppe aufgrund neuer Daten und der Durchsicht der Vorversion die folgenden zusätzlichen Fragestellungen (siehe Übersicht der Fragestellungen in Tabelle 1: Schlüsselfragen

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie (Version 2)

Fragestellungen der S3-Leitlinie
Themenkomplex I: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention
Wie häufig tritt ein malignes Nierenzellkarzinom, getrennt nach Geschlecht, in Deutschland auf?
Wie ist die Häufigkeitsverteilung in Bezug auf das Alter?
Wie ist die Häufigkeit der verschiedenen Stadien des Nierenzellkarzinoms bei Diagnosestellung?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Gibt es gesicherte/validierte Risikofaktoren für das Auftreten eines Nierenzelltumors?

Welche hereditären Tumorsyndrome gehen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Nierenzellkarzinomen einher?

Themenkomplex II: Diagnostik, Prognosemarker und –scores (klinisch, molekular)

Welche bildgebenden Verfahren sollten zur Diagnostik eines Nierentumors eingesetzt werden?

In welchen Fällen sollte eine Biopsie des Tumors erfolgen?

Welche histopathologischen Faktoren sollten bei der Befundung von organerhaltenden Operationspräparaten und Nephrektomiepräparaten bestimmt werden?

Welche Ausbreitungsdiagnostik sollte bei Diagnosestellung eines malignen Nierenzellkarzinoms erfolgen?

Gibt es klinische Parameter, die die Prognose der Erkrankung beeinflussen?

Gibt es validierte klinische Prognosescores?

Welche molekularen Marker sind als prognostische oder prädiktive Marker abhängig vom histologischen Subtyp des Tumors gesichert?

Welche dieser Marker sollten bereits im klinischen Alltag eingesetzt werden?

Themenkomplex III: Therapie des nicht metastasierten Nierenzellkarzinoms

Welche Nierentumore eignen sich für eine Active Surveillance?

Welche Patienten/Tumoren kommen für ein lokales Verfahren (Radiofrequenzablation, Kryotherapie, Radiotherapie, High Intensity Focused Ultrasound) in Frage?

Wie sind die Ergebnisse dieser Verfahren?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Wie ist der Stellenwert fokaler Verfahren in der Situation synchroner und metachroner Metastasierung (siehe auch AG6 Frage Zusatzfrage zu 1)

Themenkomplex IV: Organgerhaltende Operation, OP-Techniken (offen-operativ, laparoskopisch, Roboter-gestützt), Lymphadenektomie, Adenektomie

Bei welchen Tumoren, abhängig von Größe/Lage, soll eine organerhaltende Operation angestrebt werden? KU

Soll eine organerhaltende Operation ohne oder in Warm- oder Kaltischämie erfolgen? KU

Wie verhält man sich bei positivem Absetzungsrand? KU

Wie fällt der Vergleich offene – laparoskopische – robotergestützte Operation bei Teil-/Totalnephrektomie im Hinblick auf Operationsdauer, intraoperativen Blutverlust, stationäre Aufenthaltsdauer und tumorchirurgisches Ergebnis aus?

Welchen Stellenwert hat die Lymphadenektomie beim malignen Nierentumor?

Gibt es Fälle, wo diese durchgeführt werden soll?

Wenn ja, in welchem Ausmaß?

Stellenwert der Adrenalektomie KU

Themenkomplex V: Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms Update 10/2019

Welche Substanzen stehen in der first line-Therapie 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-Therapie zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?

Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?

Fragestellungen der S3-Leitlinie

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 VI: Lokale Metastasentherapie

In welchen Fällen soll bei primär metastasiertem Tumor trotzdem eine Entfernung des Primärtumors erfolgen?

Zusatzfrage: Welchen Stellenwert haben dabei fokale Verfahren?

Welchen Stellenwert hat die systemische Therapie vor Metastasenresektion?

Welchen Stellenwert hat die systemische Therapie nach Metastasenresektion?

Welchen Stellenwert, in Abhängigkeit von den verschiedenen Metastasenlokalisationen, hat die Metastasen Chirurgie, haben die Metastasen Chirurgie und Radiochirurgie/stereotaktische Bestrahlung/SABR?

Vergleich der lokalen Kontrollen nach Organregion (ZNS, Knochen, Lunge, andere Organe)

Wann sollte nach Metastasen Chirurgie eine postoperative Bestrahlung erfolgen?

Welche Systemtherapie ist parallel zur Radiochirurgie/stereotaktische Bestrahlung/SABR möglich

Themenkomplex VII: Neo-adjuvante und Adjuvante Therapie

Gibt es eine Indikationsstellung für neo-/adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom?

Themenkomplex VIII: Palliative Lokaltherapie

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Wann ist eine Strahlentherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom sinnvoll?

Welche palliativen Therapien sind bei Knochenschmerzen sinnvoll?

Welche palliativen Therapien sind bei Statikgefahr/spinaler Kompression sinnvoll?

Welche palliativen Therapien sind bei multiplen Hirnfiliae sinnvoll?

Themenkomplex IX: Supportive Maßnahmen, komplementäre Therapien

Gibt es validierte komplementäre Therapiemaßnahmen beim metastasierten Nierenzellkarzinom?

Wie sind typische immuntherapeutische Nebenwirkungen zu managen?

Themenkomplex X: Rehabilitation und Nachsorge

In welchen Abständen und über wie viele Jahre soll im nicht-metastasierten Stadium nachgesorgt werden?

Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge?

Welche Bildgebung für das Abdomen soll erfolgen (Sono, CT, MRT)?

Wie häufig ist Bildgebung indiziert?

In welchen Abständen soll im metastasierten Stadium nachgesorgt werden?

Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge?

Welche Bildgebung für das Abdomen soll erfolgen (Sono, CT, MRT)?

Wie häufig ist Bildgebung indiziert

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Stellenwert der AHB und der onkologischen Rehabilitation

Welche Nachsorge ist nach der Radiochirurgie von limitierter Hirnmetastasierung sinnvoll?

Welche Maßnahmen umfasst die Nachsorge bei lokal kurativer Behandlung (OP/Stereotaxie) einer Oligometastasierung?

Themenkomplex XI: Psycho-onkologische Aspekte

Welches psychoonkologische Angebot sollte einem Patienten mit einem Nierenzellkarzinom zur Verfügung stehen?

Themenkomplex XII: Erbliche Nierentumoren

TBD

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Leitlinienadaptation

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 Pubmed-Suchoberfläche 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.

Zusätzlich wurden gezielt die Webseiten folgender Organisationen gesichtet:

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.

Die Suchbegriffe hierzu waren, falls möglich: *renal cell carcinoma* oder *kidney cancer* oder *renal cancer*.

Leitlinien wurden berücksichtigt, wenn sie die folgenden Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie erfüllten:

Systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur, die Mehrheit der Empfehlungen ist mit Literaturzitationen belegt, bei der Mehrheit der Empfehlungen ist eine Evidenz - und/oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence und/oder Grade of Recommendation) angegeben.

Wurden innerhalb des Suchzeitraums mehrere Publikationen der gleichen Leitlinie gefunden, so wurde das aktuellste Dokument ausgewählt.

Die methodische Bewertung der Leitlinien erfolgte mittels des DELBI Instruments¹. DELBI besitzt 8 Domänen (134 items). Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 (trifft nicht zu) – 4 (trifft uneingeschränkt zu). Die Gesamtpunktzahl kann max. 136 erreichen; eine höhere Punktzahl spiegelt eine bessere Bewertung wider.

Generelle Angaben sowie die Schlüsselempfehlungen der genannten Leitlinien wurden extrahiert und sind Bestandteil der Evidenztabelle zu dieser Leitlinie.

Die Recherche ergab 12 potentiell relevante Leitlinien, von denen nach Anwendung der Einschlusskriterien fünf als Quell-Leitlinien eingeschlossen wurden.

Folgende Leitlinien können im Ergebnis als Quellleitlinien herangezogen werden:

1. ASCO: Management of Small Renal Masses. 2017
2. AUA: Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms. 2017
3. EAU: Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology. 2017
4. KCE: Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. 2015
5. NCCN: Clinical management of patients with clear cell and non-clear cell renal carcinoma 2015

Es konnten keine Leitlinien für dieses Update adaptiert werden.

¹<http://www.leitlinien.de/leitlinien-grundlagen/leitlinienbewertung/delbi>
(Zugriff: 04.11.2017)

5.2. Systematische Literaturrecherchen

5.2.1. Systematische Literatursuche

Für das Leitlinienupdate 2018/2019 wurden für die entsprechenden im Kick-off Meeting definierten Schlüsselfragen systematische Literatursuchen durchgeführt (s. Tabelle 1). Die Suchen wurden durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence/DGU durchgeführt und an das letzte Suchdatum (2016) angeknüpft.

Die systematische Literatursuche für das Kapitel Systemtherapie fand im März 2018 statt und wurde um eine Updatesuche im Oktober 2018 erweitert. Als Datenbanken wurden Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, Cinhal und Web of Science verwendet.

Die systematischen Literatursuchen zur neoadjuvanten/adjuvanten Therapie wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Datenbanken im Mai 2018 durchgeführt.

Es wurden die Datenbanken Medline (via Ovid), Embase (via Ovid), die Cochrane Library und die KSR Datenbank (<https://ksrevidence.com/>) für die systematischen Literatursuchen zur fokalen Therapie (Suchdatum August 2019) und für die OP-Techniken (Suchdatum Mai 2019) verwendet.

Screening der gefundenen Treffer:

Das Literaturscreening erfolgte durch die jeweilige AG, welche anhand der Titel und Abstracts die Relevanz der Publikationen prüften. Einschlusskriterien waren neben thematischer Relevanz: englische und deutsche Sprache, Metaanalysen, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte Phase II und III Studien. Konferenzabstracts, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und einarmige experimentelle Studien wurden nur auf Wunsch berücksichtigt (z.B. Kapitel OP-Techniken).

In einem zweiten Schritt wurden die Volltexte besorgt und auf Einschluss durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence/DGU überprüft. Bei Diskrepanzen wurde dies mit den AG-Leitungen besprochen.

Die Extraktion der wichtigen Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte pro Schlüsselfrage durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin von UroEvidence/DGU in entsprechende Evidenztabellen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzial der Studien erfolgte entsprechend des Studiendesigns. Dafür wurden folgende Instrumente genutzt: Cochrane Risk of Bias Tool 1.0¹, ROBIS, NOS¹, sowie ein durch UroEvidence eigens generiertes Tool für die Bewertung von Fallserien. Die Bewertung erfolgte durch eine Person.

5.2.2. Schema der Evidenzklassifikation

In allen Leitlinienversionen wurde, um die Vergleichbarkeit zwischen den Versionen zu gewährleisten, zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien das in Tabelle 2 aufgeführte System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet (siehe

https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf).

Tabelle 2: Schema der Evidengraduierung 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

5.2.3. Extraktion in Evidenztabellen

Die im Rahmen der Aktualisierung identifizierte Studien wurden entsprechend dem bisherigen Vorgehen (siehe Leitlinienreport zur Version 1) in Evidenztabellen extrahiert.

Diese sind im Kapitel 10.2 aufgeführt.

5.3. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.3.1. Empfehlungsgraduierung

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

Grundsätzlich orientiert sich der Empfehlungsgrad zunächst an der Stärke der verfügbaren Evidenz, d.h. ein hoher Evidenzgrad (z. B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs), d.h. eine hohen Sicherheit bzgl. der Ergebnisse soll in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“) führen.

Zusätzlich müssen aber weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt werden und können diesen beeinflussen. Die Wahl des Empfehlungsgrades ist insbesondere bei Abweichungen zwischen Evidenzstärke und Empfehlungsgrad im Hintergrundtext begründet. Die folgenden Kriterien können zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

1. Konsistenz der Studienergebnisse

Bsp.: Die Effektschätzer der Studienergebnisse gehen in unterschiedliche Richtungen und zeigen keine einheitliche Tendenz.

2. Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken

Bsp.: Es liegen zwar Studien mit Ergebnissen in eine Richtung vor, jedoch wird die Bedeutung der gewählten Endpunkte und/oder Effektstärken als nicht relevant eingeschätzt.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

Bsp.: Dem nachgewiesenen Nutzen einer Intervention steht ein relevanter Schadensaspekt gegenüber, der gegen eine uneingeschränkte Empfehlung spricht.

4. Ethische Verpflichtungen

Bsp.: Downgrading: Aus ethischen Gründen kann eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen nicht uneingeschränkt angeboten werden.
Upgrading: Starke Empfehlung auf Basis von z.B. Fall-Kontroll-Studien, da aus ethischen Gründen ein RCT nicht durchführbar ist.

5. Patientenpräferenzen

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenem Nutzen wird nicht stark empfohlen, da sie von den Patienten als belastend oder nicht praktikabel abgelehnt wird.

6. Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung

Bsp.: Eine Intervention mit nachgewiesenen positiven Effekten kann nicht empfohlen werden, weil sie im regionalen Versorgungssystem aus strukturellen Gründen nicht angeboten werden kann.

Dem Regelwerk der AWMF entsprechend erfolgte die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens. Dies erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz (siehe 5.3.2).

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

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

5.3.2. Konsensuskonferenz

Eine Konsensuskonferenz zur Aktualisierung fand nicht statt. Es wurde ein Delphi-Verfahren mittels Online-Umfrage in der Leitliniengruppe durchgeführt und deren Ergebnisse anonymisiert der Gruppe übermittelt. Daran anschließend fand eine Telefonkonferenz der Gruppe statt, in der die eingegangenen Kommentare und Anregungen diskutiert wurden. Im Anschluss an die Telefonkonferenz fand eine zweite Online-Abstimmung per Delphi-Verfahren statt, in der die Beschlüsse aus der Telefonkonferenz der gesamten Gruppe erneut zur Abstimmung vorgelegt wurden. Mit Hilfe dieses Abstimmungsverfahrens konnte für alle Empfehlungen ein Konsens oder starker Konsens erreicht werden.

Zur Klassifikation der Konsensstärke bei den Abstimmungen wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Kategorien verwendet.

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

6. Aktualisierung der Qualitätsindikatoren

Die Qualitätsindikatoren wurden im Rahmen dieses Aktualisierungsverfahrens nicht überarbeitet. Die Grundlagen der bestehenden Qualitätsindikatoren wurden durch die geänderten und neuen Empfehlungen bei diesem Update nicht verändert.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Während des Aktualisierungsprozesses erfolgten methodische Reviews durch das OL-Office und nach Abschluss der Konsentierung durch das AWMF-IMWi. Im Anschluss wurde ein öffentliches Konsultationsverfahren (vom 24.02.2020-05.04.2020 auf der Webseite der AWMF und dem Onkologischen Leitlinienprogramm) und die formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt.

Insgesamt gingen im Rahmen der öffentlichen Konsultation von 15 Personen oder Organisationen Stellungnahmen ein. Die Kommentare wurden zunächst von der Leitlinienkoordination gesichtet und hinsichtlich ihrer inhaltlichen Relevanz klassifiziert. Anschließend wurden in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Kapitelautoren Empfehlungen zum Umgang mit den Kommentaren erstellt. Abschließend wurden die Kommentare und die entsprechenden Änderungsvorschläge in pseudonymisierter Form mit der gesamten Leitliniengruppe diskutiert und konsentiert. Insgesamt wurde sieben Änderungsvorschläge im Rahmen einer Online-Abstimmung (DELPHI-Verfahren) konsentiert. Abschließend wurde die überarbeitete Leitlinie den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften zur finalen Zustimmung vorgelegt.

Die eingegangenen Kommentare mit Bezug zu Empfehlungen/Statements sowie die Reaktion der Leitliniengruppe sind in der folgenden [Tabelle 5](#) aufgeführt. In [Tabelle 6](#) sind die Kommentare und Reaktionen mit Bezug zu Hintergrundtexten aufgeführt.

Das Layout betreffende und orthographische sowie syntaktische Kommentare wurden eingearbeitet und sind hier nicht gelistet.

Tabelle 5: Kommentare der öffentlichen Konsultation und des Reviewverfahrens zu Empfehlungen und ihre Bewertung

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
1	1	E 7.5, S. 84	IDMC	Anmerkung: IDMC + Doubletten: sind nur anwendbar wenn Pat die Einschlusskriterien für Studienteilnahme erfüllen Datenbasis für Pat >65 Jahre + Comorbi oder >75 Jahre ohne Comorbi liegt nicht vor	Generelle Anmerkung zur Therapie und IMDC: IMDC und Studien beruhen auf Pat median 60 Jahre, keine Comorbi + siehe Heng et al JCO 2009	keine Änderung	Empfehlungen orientieren sich an Studiendaten, bei denen der IMDC- Score verwandt wurde, es liegen keine real-world- Daten hierzu vor.
2	1	7.6, S. 84	Erstlinie Pembro/Axi	Niedrig Risiko Wirksamkeit zweifelhaft Fehlen Kapitel Alte Menschen Comorbide Pat.	Nach Nivoswitch: wenn Ansprechen auf TKI nach drei Monaten, kein Benefit von IO zu erwarten, daher kann verzichtet werden In einer weiteren Leitlinie als extra Kapitel mit aufnehmen	keine Änderung	Empfehlungen orientieren sich an Studiendaten zu Pembro/Axi, es liegen keine real- world-Daten hierzu vor. Modifikationen durch den Therapeuten sind individuell an den Patienten angepasst immer möglich. Siehe auch Empfehlungen 7.5 und 7.23, wo patientenindividuell e Faktoren adressiert werden.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
3	1	7.7, S. 84	Intermediär/hohes Risiko IMDC Ipi/Nivo	Für Gesamtgruppe zweifelsfrei belegt, in Subgruppen Effekt für >65 fraglich; >75 kein Benefit	Als Anmerkung aufnehmen, dass Datenlage zu >65 und >75 dünn ist ... Siehe Daten aus extended excess doi:10.1111/bju.14461	keine Änderung	Empfehlungen orientieren sich an Studiendaten zu Ipi/Nivo. Modifikationen durch den Therapeuten sind individuell an den Patienten angepasst immer möglich. Siehe auch Empfehlungen 7.5 und 7.23, wo patientenindividuelle Faktoren adressiert werden.
4	2	E 7.9, S. 85	Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder	Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder <u>Sunitinib</u> angeboten	Die Empfehlung in der Konsultationsfassung der S3-Leitlinie (LL) basiert auf der CABOSUN Studie, in der bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cabozantinib vs. Sunitinib verglichen wurden. Im Rahmen der Nutzenbewertung durch den G-BA wurde für den Einsatz in der Erstlinie festgestellt, dass bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko der Zusatznutzen für Cabozantinib vs. Sunitinib als nicht belegt angesehen wird. [Konsultationsfassung S3 Leitlinie, Tabelle 6, Seite 93.]; Die in der LL	Sunitinib, Pazopanib und Tivozanib ergänzt	Alte Studiendaten sollten weiterhin anerkannt werden, daher Änderung. In der Cabosun Studie war Cabozantinib überlegen. Es handelte sich allerdings um eine Phase-Studie mit einer

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden [Literatur: 324, 325]	werden [Literatur: 324, 325]	referenzierte Einschätzung und Bewertung der CABOSUN-Studie durch den GBA basiert u.a. auf den Verzerrungspotentialen in der CABOSUN-Studie [GBA Beschluss vom 06.12.18] Darüber hinaus haben sowohl die EAU-Guideline als auch die ESMO-Guideline die gleiche Datenbasis ausgewertet, die für die Konsultationsfassung der S3-LL zur Verfügung stand und für diese Patientengruppe u.a. Cabozantinib und Sunitinib gleichwertig empfohlen. Die aktuelle EAU-Guideline empfiehlt, wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, dass bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib [2a] oder Sunitinib [1b] oder Pazopanib [1b] angeboten werden sollten [Ref.: Albiges L et al.; European Urology 76 (2019)]. Die aktuelle ESMO-Guideline empfiehlt, wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, dass bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Sunitinib [I,A] oder Pazopanib [I,A] oder Cabozantinib [II,B] angeboten werden sollten [Ref:eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm, published 7. Februar 2020] Somit kommen die ESMO und EAU Guidelines zu einer vergleichbaren Bewertung der Datenlage und empfehlen neben Cabozantinib mindestens gleichwertig u.a. Sunitinib. Auch der GBA hat in seiner Bewertung für Cabozantinib vs. Sunitinib		vergleichsweise geringen Patientenzahl. Nichtsdestotrotz sollten auch die Phase-III-Studien der bisherigen TKIs Berücksichtigung finden, so dass wir neben Sunitinib auch Pazopanib und Tivozanib ergänzt haben.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					keinen Zusatznutzen für Cabozantinib festgestellt. Aus diesen Gründen sollte keine präferentielle Empfehlung bzw. ausschließliche Empfehlung für Cabozantinib in der S3 LL erfolgen und Sunitinib als Therapieoption für diese Patientenpopulation in der S3-LL empfohlen und in der LL ergänzt werden.		
5	2	E 7.15, S. 86	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab oder Pembrolizumab+Axitinib sollte ein TKI verabreicht werden.	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab <u>sollte Sunitinib</u> verabreicht werden.	Die Folgetherapien (Zweitlinientherapie nach Versagen einer Checkpointinhibitor-Therapie) sollten für Nivolumab+Ipilimumab sowie Pembrolizumab+Axitinib betrachtet werden. Bislang gibt es keine Studien, welche diese Situation untersucht hätten. Insofern kommt dem Zulassungsstatus der potenziellen Wirkstoffe eine große Bedeutung zu, da die S3-LL keine Empfehlung entgegen dem Zulassungsstatus aussprechen sollte. Sunitinib ist der einzige TKI, dessen Zulassungstext einen in-label Einsatz nach Nivolumab+Ipilimumab abdecken würde. Indikation Sunitinib: Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt [Fachinformation Sutent]. Alle anderen TKI setzen für den Einsatz in der Zweitlinie eine Vortherapie mit einem Cytokin oder einem anti-VEGF-Inhibitor voraus [Fachinformationen Cabozantinib, Axitinib, Tivozanib, Pazopanib, Sorafenib, Lenvatinib]. Diese Voraussetzung ist bei einer Vortherapie mit Nivolumab+Ipilimumab für Sunitinib gegeben,	Es wurden 2 Empfehlungen formuliert und auf die Zulassungssituation nach Nivolumab+Ipilimumab in einem Asterisk hingewiesen.	Hiermit wurde der Zulassungstext der verschiedenen TKIs berücksichtigt.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					jedoch für keinen anderen TKI. Aus diesem Grund sollte die S3-LL als Zweitlinientherapie bei Patienten nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab Sunitinib verabreicht werden.		
6	2	E 7.15, S. 86	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab oder Pembrolizumab+Axitinib sollte ein TKI verabreicht werden.	Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Pembrolizumab+Axitinib sollte Cabozantinib, Lenvatinib+Everolimus oder Sunitinib verabreicht werden.	Auch hier gibt es keine Studien, welche diese Situation untersucht hätten. Somit erhält auch in dieser Situation der Zulassungsstatus eine große Bedeutung. Die Gruppe der TKI enthält mehrere Wirkstoffe, deren in-label Einsatz nach Pembrolizumab+Axitinib durch die Zulassung abgedeckt wäre, nämlich alle TKI, die in Ihrer Indikation einen Bezug zu einem anti-VEGF-Inhibitor aufweisen und/oder deren Einsatz nicht auf eine Erstlinientherapie eingeschränkt ist. Das wären neben Sunitinib, auch Cabozantinib und Lenvatinib+Everolimus [Fachinformationen]. Über die Indikationsstellung wäre der Einsatz nach Pembrolizumab+Axitinib jedoch nicht abgedeckt für: Pazopanib, Sorafenib, Tivozanib [Fachinformationen]. Die S3-LL soll den behandelnden Ärzt*innen Sicherheit vermitteln, eine guidelinekonforme Therapie unter Berücksichtigung der Datenlage (hier nicht vorhanden) sowie der Zulassungssituation durchzuführen. Aus diesem Grund sollte die Situation für die Folgetherapie nach Nivolumab+Ipilimumab bzw.	wird auf 2 Empfehlungen aufgeteilt und Informationen zum Zulassungsstatus in einem Asterisk ergänzt.	Hiermit wurde der Zulassungstext der verschiedenen TKIs berücksichtigt.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					Pembrolizumab+Axitinib getrennt bewertet werden, weil sich die Behandlungsoptionen basierend auf dem Zulassungsstatus deutlich unterscheiden.		
7	5	7.5, S. 84	First line Therapie	Amendment bzw. Kommentar oder Kombination Ave+Axi mit in first-line Therapieempfehlungen mit einfließen lassen.	Warum fließt die zugelassene Kombination Avelumab + Axitinib nicht mit in die Empfehlungen für die first line mit ein? War der Konsensus VOR Zulassung der Kombination? Macht sich die LL-Kommission hier nicht unglaublich, wenn mit Veröffentlichung der LL eine bereits zugelassene Therapie nicht genannt wird?	Empfehlung 7.6 A wird neu aufgenommen	Integration der Neuzulassung
8	5	7.5, S. 85	Second-line Therapie	Auf Label der jeweiligen Substanzen (Zulassungstexte!) hinweisen	Wie geht man mit den Zulassungstexten der Zweitlinientherapie nach Immunkombination ein? Lt. aktuellen Zulassungstexten ist KEINE der bisher genannten Substanzen v. label nach Immunkombi zugelassen AUSSER Sutent! Hat man sich hierüber Gedanken gemacht? Werden in der Praxis 2x jährlich darauf hingewiesen nur zugelassene Substanzen zu rezeptieren – sonst handeln wir off-label, d.h. die Substanz wird nicht von der Krankenkasse gezahlt (somit Selbstzahlerleistung v. Pat. bzw. Möglichkeit des Regresses bei Verschreibung	s. Empfehlungen 11-13 und 15 + 15 A	Ist mit Änderung aus Kommentar 5+6 umgesetzt
9	7	7.6, S. 84	Level of Evidence: 1++	1-	In der Evidenztabelle ist Rini mit 1- bewertet worden.	übernehmen	Redaktionell

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
10	7	7.7, S. 85	Level of Evidence: 1++	1-	In der Evidenztabelle sind Rini und Motzer mit 1- bewertet worden.	übernehmen	Redaktionell
11	7	7.9, S. 85	Level of Evidence: 2+	1-	In der Evidenztabelle sind beide Choueiri-Studien mit einer 1- bewertet.	übernehmen	Redaktionell, Definitionsgemäß 1-, allerdings abgeschwächter Empfehlungsgrad, da Phase-2-Studie nur 157 Patienten eingeschlossen hat.
12	7	7.21, S. 89	Level of Evidence 4	Empfehlung auf EK setzen & die Empfehlung als konsensbasierte Empfehlung führen. Literatur trotzdem beibehalten	Bei SIGN bedeutet ein LoE 4 Expertenmeinung, was in diesem Fall einem EK entsprechen würde. Die aufgeführten Studien sind alle mit höherem LoE (s. Evidenztabelle Motzer 2018 LoE 1-) Die Studien beziehen sich auf Nebenwirkungen, aber geben keinen direkten Zeitpunkt an. Daher handelt es sich um indirekte Evidenz. Die Literatur würde ich daher trotzdem aufführen.	keine Änderung	Der LoE von 4 bezieht sich auf die Intervention einer Kontrolle auf immuntherapie- assoziierte Nebenwirkungen nach dem Therapieende. Hierzu liegt wie bereits angeführt, keine direkte Evidenz vor. Da zum Themenkomplex eine systematische Literaturrecherche

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
							erfolgte, kann ein Level of Evidence ausgewiesen werden, der mit 4 u.E. nach angemessen ist.
13	9	7.9./S.8 5	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden.	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib, Sunitinib oder Pazopanib angeboten werden.	In Ergänzung zu Cabozantinib sollten Sunitinib und Pazopanib als gleichermaßen adäquate alternative Behandlungsoptionen für die Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil für die aktualisierte S3-Leitlinie zu berücksichtigen. Dies wurde auch in den internationalen Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) so eingeordnet [ESMO: eUpdate - Renal Cell Carcinoma Algorithm, Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee]: Gleiches gilt für die Empfehlungen der European Association of Urology (EAU), 2020: Begründung: Insbesondere anzumerken ist, dass die Empfehlung für Cabozantinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil auf einer niedrigen Evidenz von 2+ basiert (Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich	Pazopanib ergänzt in 7.10 als Kann-Empfehlung	Alte Studiendaten sollten weiterhin anerkannt werden, daher Änderung. In der Cabosun Studie war Cabozantinib Sunitinib überlegen, deshalb erhält Cabozantinib eine SOLLTE-Empfehlung. Nichtsdestotrotz sollten auch die Phase-III-Studien der bisherigen TKIs Berücksichtigung finden, dann allerdings eine Ebene niedriger als KANN-Empfehlung.

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>ist). Dagegen basiert die Evidenz für Sunitinib (Motzer RJ, et al., J Clin Oncol 2009;27:3584) und Pazopanib (Motzer et al., New Engl J Med 2013;369:722) bei der gleichen Patientenpopulation auf der höchsten Evidenz 1++ (Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)). Seitens des G-BA bzw IQWiG wurden nachfolgende methodische Limitationen der CABOSUN Studie [Choueri et al. J Clin Oncol 2017;35:591] beschrieben [IQWiG-Berichte - Nr. 664, 13.9.2018, Dossier A18-37, Cabozantinib, Nierenzellkarzinom]; [G-BA Tragende Gründe zum 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 - Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzell-karzinom, Erstlinienbehandlung); https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf]: · Es handelt sich bei der CABOSUN Studie um eine Investigator-initiierte Studie, die initial nicht als Zulassungsstudie geplant war. Sie wurde durchgeführt von der Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>(National Cancer Institute's Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP)). · Die Publikation erster Zwischenergebnisse der CABOSUN Studie nach Auftreten von 123 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) veranlasste den pharmazeutischen Unternehmer Exelixis die Zulassung für die vorliegende Indikation anzustreben. Da die in der Studie angesetzten Standards für die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten nicht den Anforderungen der FDA entsprachen, musste seitens des pharmazeutischen Unternehmers der statistische Analyseplan (SAP) retrospektiv erstellt und die darin festgelegten Analysen nachträglich durchgeführt werden. · Darüber hinaus wurde ein Studienbericht der CABOSUN Studie erstellt und ein unabhängiges Bewertungskomitee gebildet, welches nachträglich eine unabhängige Bewertung des primären Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ anhand der RECIST-Kriterien durchgeführt hat.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Es wurden verschiedene post-hoc Datenschnitte in dem retrospektiv erstellten SAP zur CABOSUN-Studie definiert. · Unerwünschte Ereignisse (UE): In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse, da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE 		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH Richtlinie erfasst wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Somit ist die CABOSUN-Studie mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden · Mortalität: Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. · Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht untersucht. · Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. · Vor diesem Hintergrund hat der G-BA das Ausmaß des Effektes auf das PFS als nicht hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen. In Ergänzung zu Cabozantinib sollten Sunitinib und Pazopanib als gleichermaßen adäquate alternative Behandlungsoptionen für die Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil für die aktualisierte S3-Leitlinie zu berücksichtigen. · Dies wurde auch in den internationalen 		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Empfehlungen der European Society for Medical Oncology (ESMO) so eingeordnet [ESMO: eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm, Published: 07 February 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee]:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Gleiches gilt für die Empfehlungen der European Association of Urology (EAU), 2020: <p>Begründung: Insbesondere anzumerken ist, dass die Empfehlung für Cabozantinib bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil auf einer niedrigen Evidenz von 2+ basiert (Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist).</p> <p>Dagegen basiert die Evidenz für Sunitinib (Motzer RJ, et al., J Clin Oncol 2009;27:3584) und Pazopanib (Motzer et al., New Engl J Med 2013;369:722) bei der gleichen Patientenpopulation auf der höchsten Evidenz 1++ (Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)).</p> <p>Seitens des G-BA bzw IQWiG wurden nachfolgende methodische Limitationen der CABOSUN Studie [Choueri et al. J Clin Oncol 2017;35:591]</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>beschrieben [IQWiG-Berichte – Nr. 664, 13.9.2018, Dossier A18-37, Cabozantinib, Nierenzellkarzinom]; [G-BA Tragende Gründe zum 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 – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzell-karzinom, Erstlinienbehandlung); https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf]:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Es handelt sich bei der CABOSUN Studie um eine Investigator-initiierte Studie, die initial nicht als Zulassungsstudie geplant war. Sie wurde durchgeführt von der Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) im Rahmen eines Entwicklungsprogramms für Krebstherapien (National Cancer Institute’s Cancer Therapy Evaluation Program (NCI-CTEP)). · Die Publikation erster Zwischenergebnisse der CABOSUN Studie nach Auftreten von 123 Ereignissen im primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) veranlasste den pharmazeutischen Unternehmer Exelixis die Zulassung für die vorliegende Indikation anzustreben. Da die in der Studie angesetzten Standards für die Dokumentation und Auswertung der erhobenen Daten nicht den Anforderungen der 		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>FDA entsprachen, musste seitens des pharmazeutischen Unternehmers der statistische Analyseplan (SAP) retrospektiv erstellt und die darin festgelegten Analysen nachträglich durchgeführt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Darüber hinaus wurde ein Studienbericht der CABOSUN Studie erstellt und ein unabhängiges Bewertungskomitee gebildet, welches nachträglich eine unabhängige Bewertung des primären Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ anhand der RECIST-Kriterien durchgeführt hat. · Es wurden verschiedene post-hoc Datenschnitte in dem retrospektiv erstellten SAP zur CABOSUN-Studie definiert. · Unerwünschte Ereignisse (UE): In der CABOSUN-Studie ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Beurteilung der unerwünschten Ereignisse, da zum einen eine regelhafte Erfassung der UE ausschließlich für Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 bis 5 erfolgte und zum anderen die schwerwiegenden UEs (SUEs) nicht gemäß den standardisierten Kriterien der ICH Richtlinie erfasst wurden. · Somit ist die CABOSUN-Studie mit erheblichen methodischen Limitationen verbunden · Mortalität: Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Cabozantinib gegenüber Sunitinib. · Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht 		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der Studienergebnisse zur Mortalität und zu Nebenwirkungen weder vorteilhafte noch nachteilige Effekte von Cabozantinib im Vergleich zu Sunitinib. · Vor diesem Hintergrund hat der G-BA das Ausmaß des Effektes auf das PFS als nicht hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen. <p>Die methodischen Limitationen der CABOSUN Studie sind auch anhand der beobachteten PFS-Ergebnisse erkennbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> · In der CABOSUN Studie wurde ein medianes PFS von 5,3 Monaten in Sunitinib-Arm berichtet. Die beobachteten PFS-Ergebnisse der CABOSUN Studie sind nicht im gleichen Anwendungsgebiet durchgeführten Studien vergleichbar. Das mediane PFS für Sunitinib wurde in weiteren Studien wie folgt berichtet: <p>§ KEYNOTE 426 - 11,1 Monate [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.]</p> <p>§ CM214 - 9,7 Monate [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]</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>§ Javelin Renal 101: 8,4 Monate [Choueiri et al. ASCO-GU 2019 (Abs 544)]</p> <p>§ COMPARZ – 9,5 Monate [Motzer et al. New Engl J Med 2013;369:722]</p> <p>Zusammenfassung: Es konnte kein Überlebensvorteil von Cabozantinib vs. Sunitinib gezeigt werden. Es wird lediglich ein Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) gezeigt. Daher sollten neben Cabozantinib, Sunitinib und Pazopanib als gleichermaßen adäquate alternative Behandlungsoptionen für die Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil in der aktualisierten S3- Leitlinie berücksichtigt werden.</p> <p>Auch die repräsentativen deutschen Versorgungsdaten aus dem CARAT- Register zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten aktuell noch mit Sunitinib oder Pazopanib behandelt werden. [Goebell P.J., Müller L., C. G. First results from the prospective research platform carat for patients with mRCC in Germany. Oncol Res Treat 2020;43 (supp 1): VII-265.]</p>		
14	10	S. 85; Kap. 7.9	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinh	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-	Sunitinib ist ein seit 2007 in der Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms erprobtes und bewährtes Medikament, das zur Therapie aller Risikogruppen	Siehe Kommentar 5+6	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>ibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden.</p>	<p>basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden.</p>	<p>dieser Tumorentität zugelassen ist [1]. Seine Wirksamkeit in der Erstlinientherapie wurde in klinischen Prüfungen, darunter zahlreiche Phase-III-Studien, wiederholt bestätigt [2-13].</p> <p>Für den Vergleich zwischen Sunitinib und Cabozantinib liegt derzeit lediglich eine randomisierte Phase-II-Studie mit 150 eingeschlossenen Patienten vor, deren Design und Ergebnis einige Fragen offen läßt [14, 15]:</p> <p>Es ist unklar, warum Sunitinib in der CABOSUN-Studie mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 5,6 Monaten um so viel schlechter abschneidet als in der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie, wo die Patienten mit intermediärer Prognose ein medianes progressionsfreies Überleben von 11 Monaten aufwiesen [2, 3, 15].</p> <p>Es ist unklar, warum im Sunitinib-Arm dieser Studie 13 Patienten keine Studienmedikation erhielten, während es im Cabozantinib-Arm lediglich drei waren. Eine methodologische Schwäche der CABOSUN-Studie ist hier nicht auszuschließen [15].</p> <p>Während unter Sunitinib nachgewiesenermaßen Patienten aller therapeutischen Risikogruppen des Nierenzellkarzinoms profitieren [1-13], konnte für Cabozantinib lediglich für die Subgruppen der intermediären und schlechten Risikogruppe ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Überleben nachgewiesen werden (Studiendesign bedingt) [14, 15]. Die Zulassung von Sunitinib ist somit dennoch breiter als die von Cabozantinib [16]. Es ist unklar, warum Cabozantinib nicht bei Patienten mit günstigem Risikoprofil wirkt bzw. warum das nicht untersucht wurde.</p> <p>Das inzwischen regelmäßig für die Bewertung klinischer Prüfungen herangezogene Gesamtüberleben der Patienten ist statistisch nicht signifikant unterschiedlich [14]. Auch die Zahl der patients at risk ist in beiden Armen ab dem Zeitpunkt 18 Monate nahezu identisch [14, 15].</p> <p>Eine Phase-III Bestätigungsstudie zu CABOSUN hat es nie gegeben, obwohl bereits wiederholt Daten von Phase-II Studien in Phase -II Studien nicht bestätigt wurden.</p> <p>Sowohl die Kombinationen Ipilimumab/Nivolumab als auch Pembrolizumab bzw. Avelumab plus Axitinib wurden in kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studien gegen Sunitinib getestet [11-13]. Insgesamt ist die Evidenz für Cabozantinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten Nierenzellkarzinoms somit schwach – insbesondere liegen keine vergleichende Daten mit Immunkombinationen vor, und der Vergleich zur bisherigen Erstlinien-Standardtherapie Sunitinib beruht auf einer einzigen Phase-II-Studie. Sunitinib hat zudem in einer relevanten Anzahl der Patienten</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>in den IO-Kombinationsstudien gute Ergebnisse erzielt.</p> <p>Vor diesem gesamten Hintergrund ist es äußerst überraschend, wenn in der aktuellen Konsultationsfassung der S-3-Leitlinie unter Punkt 7.9 formuliert wird: „Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden“.</p> <p>Es wäre sicherlich angebracht und wünschenswert, wenn zumindest Sunitinib als Alternative ergänzt wird. Ich schlage daher vor, den Abschnitt 7.9 wie folgt abzuändern: „Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden.“</p> <p>Referenzen:</p> <p>[1] Fachinformation Sutent®, Oktober 2019 [2] Motzer et al., N Engl J Med 356 (2007) 115 [3] Motzer et al., J Clin Oncol 27 (2009) 3584 [4] Gore et al., Lancet Oncol 10 (2009) 757 [5] Motzer et al., J Clin Oncol 30 (2012) 1371 [6] Motzer et al., N Engl J Med 369 (2013) 722</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>[7] Motzer et al., J Clin Oncol 32 (2014) 2766</p> <p>[8] Motzer et al., N Engl J Med 370 (2014) 1769</p> <p>[9] Gore et al., Brit J Cancer 113 (2015) 12</p> <p>[10] Eichelberg et al., Eur Urol 68 (2015) 837</p> <p>[11] Motzer et al., N Engl J Med 378 (2018) 1277</p> <p>[12] Motzer et al., N Engl J Med 380 (2019) 1103</p> <p>[13] Rini et al., N Engl J Med 380 (2019) 1116</p> <p>[14] Choueiri et al., Ann Oncol 27 suppl 6 (2016) vi552-vi587; LBA30_PR</p> <p>[15] Choueiri et al., J Clin Oncol 35 (2017) 591</p> <p>[16] Fachinformation Cabometyx®, Stand September 2019</p>		
15	11	Kap. 7.5 (Seite 84ff)	Empfehlung 7.6 Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib gegeben werden.	Empfehlung 7.6 Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.	Im Herbst 2019 ist die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib von der Europäischen Kommission zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen worden. Das Anwendungsgebiet ist dabei identisch zu der nahezu zeitgleich zugelassenen Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib. Die Zulassung beider Kombinationstherapien durch die Europäische Kommission ist gleichrangig und gilt für alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, unabhängig vom Risikoprofil.	Änderungsvorschlag aufnehmen: Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom sollte die Kombination	Kommentar ist korrekt

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>b plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden. Empfehlung 7.7 Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.</p>	<p>Empfehlung 7.7 Für Patienten mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib oder die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab gegeben werden.</p>	<p>Bei beiden Kombinationstherapien kommen zwei synergistisch wirksame Therapieprinzipien zum Einsatz, die bekanntermaßen beim Nierenzellkarzinom wirksam sind: Immuntherapie (Immun-Checkpoint-Inhibitor) und Anti-Angiogenese (insbesondere gegen VEGFR gerichteter Tyrosinkinase-Inhibitor). Beide Kombinationstherapien sind in den entsprechenden Zulassungsstudien JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib) und KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib) jeweils gegen die Vergleichstherapie Sunitinib untersucht worden. Beide Kombinationstherapien zeigten signifikante Vorteile in wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten gegenüber Sunitinib (Rini BI et al., 2019; Motzer RJ et al., 2019). Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist gemäß den Ergebnissen der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 dem bisherigen Therapiestandard Sunitinib in der Wirksamkeit überlegen und verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil (Motzer RJ et al., 2019). Demnach sollte Avelumab plus Axitinib als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms bevorzugt zu Sunitinib empfohlen werden. Gegenüber der neu als Therapiestandard vorgeschlagenen Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib liegen für Avelumab plus Axitinib keine direkt vergleichenden Daten vor, aber die Zulassungsstudien zeigen</p>	<p>Avelumab plus Axitinib bei allen Risikogruppen gegeben werden.</p>	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>gleichgerichtete Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Vergleich zu Sunitinib (Rini BI et al., 2019; Motzer RJ et al., 2019). Auf Basis der vorliegenden Evidenz kann also keine dieser Kombinationstherapien mit guter Ergebnissicherheit als über- oder unterlegen gegenüber der anderen gelten. Entsprechend sollten beide Kombinationstherapien gleichrangig empfohlen werden. Vergleichbarkeit der Studien JAVELIN Renal 101 (Avelumab + Axitinib) und KEYNOTE 426 (Pembrolizumab + Axitinib) Die Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 sind beides Studien der Phase III mit ähnlich vielen Patienten (886 bzw. 861) und sind bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien und des Studiendesigns weitgehend vergleichbar (Vergleichstherapie jeweils Sunitinib). Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch beispielsweise im Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil, der in der Studie KEYNOTE 426 mit 31 % deutlich höher lag als in JAVELIN Renal 101 mit 21 %. Die Studienpopulation in der JAVELIN Renal 101 weist also tendenziell ein ungünstigeres Risiko auf. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Sunitinib-Vergleichsarm lag in der Studie JAVELIN Renal 101 bei 8,0 Monaten (2. Datenschnitt, (EMA, 2019)), in KEYNOTE 426 hingegen bei 11,1 Monaten (Rini BI et al., 2019). Diese Unterschiede zeigen auf, dass die beiden</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Dies gilt in besonderem Maß für das Gesamtüberleben (OS), wofür die Daten zudem unreif sind (medianes OS nicht erreicht). Eingeschränkte Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben In den Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 zeigte sich beim OS jeweils ein Vorteil für die Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib; für Pembrolizumab + Axitinib ist dieser Vorteil bereits statistisch signifikant (Hazard-Ratio (HR): 0,53; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,38 - 0,74]; (Rini BI et al., 2019)), für Avelumab + Axitinib bislang nicht (2. Datenschnitt: HR = 0,80; 95%-KI: [0,616 - 1,027]; p = 0,0392; (EMA, 2019)). Die beiden Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, u.a. da der Anteil der Patienten mit gutem, intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil unterschiedlich ist. Im Zusammenhang mit dem OS ist zu beachten, dass Folgetherapien die Ergebnisse verzerren können: Wenn zwischen den Behandlungsgruppen ein Ungleichgewicht bezüglich der Folgetherapien besteht, sind die OS-Ergebnisse grundsätzlich nur eingeschränkt interpretierbar. Dies gilt auch für die Studie JAVELIN Renal 101: Von den Patienten mit Erstlinientherapie Avelumab plus Axitinib erhielten 31,2 % eine Folgetherapie, von den Patienten mit Erstlinientherapie Sunitinib erhielten 51,1 % eine</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Folgetherapie. Das Ungleichgewicht betrifft insbesondere Immun-Checkpoint-Inhibitoren: 39,6 % der zuvor mit Sunitinib behandelten Patienten erhielten als Folgetherapie einen Checkpoint-Inhibitor (vor allem Nivolumab), hingegen nur 9,0 % der zuvor mit Avelumab plus Axitinib behandelten Patienten. Daraus ergibt sich ein Ungleichgewicht zuungunsten von Avelumab plus Axitinib. Um das OS unter Berücksichtigung dieses Ungleichgewichts in den Folgetherapien zu bestimmen, wurde eine Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Analyse durchgeführt (Choueiri T et al., 2020). RPSFT ist eine valide statistische Methode zur Bewertung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien mit Therapiewechsel; der Therapieeffekt wird dabei unter der Annahme abgeschätzt, alle Patienten wären über den gesamten Studienverlauf gemäß ihrer Randomisierung behandelt worden (IQWiG, 2018). In der RPSFT-Analyse der Intent-to-treat (ITT)-Population von JAVELIN Renal 101 ergibt sich für Avelumab + Axitinib gegenüber Sunitinib ein signifikanter OS-Vorteil mit einer adjustierten HR von 0,652 (95%-KI: [0,415 – 0,940]); (Choueiri T et al., 2020). Sicherheit: Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib entspricht im Wesentlichen dem der einzelnen Substanzen und kann als akzeptabel eingestuft werden (EMA, 2019). In der Studie JAVELIN Renal</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>101 waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades unter Avelumab + Axitinib Diarrhö (62,2 %), Hypertonie (49,5 %) und Fatigue (41,5 %), die häufigsten schweren UE (Grad ≥ 3) Hypertonie (25,6 %), Diarrhö (6,7 %) und Hand-Fuß-Syndrom (5,8 %). Die meisten Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab und/oder Axitinib ab. Wie bei allen Immun-Checkpoint-Inhibitoren enthält die Fachinformation von Avelumab besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu infusionsbedingten Reaktionen und immunvermittelten Nebenwirkungen. In dieser Hinsicht bestehen seitens der Zulassungsbehörden keine größeren Sicherheitsbedenken als für andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Fazit: Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist in den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten dem bisherigen Therapiestandard Sunitinib überlegen und verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil. Demnach sollte Avelumab plus Axitinib bevorzugt zu Sunitinib als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms empfohlen werden. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten gegenüber Sunitinib in den jeweiligen Zulassungsstudien für Pembrolizumab plus Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib sind gleichgerichtet. Die Zulassung beider</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					Kombinationstherapien durch die Europäische Kommission ist gleichrangig und gilt für alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, unabhängig vom Risikoprofil. Die Kombinationstherapien Pembrolizumab plus Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib sollten gleichrangig als Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen werden.		
16	11	7.5.3. Zweitlinien- therapie nach Versagen einer Checkpoint- inhibitor- Therapie (Seite 87)	Empfehlung 7.15 Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab oder Pembrolizumab+Axitinib sollte ein TKI verabreicht werden.	Empfehlung 7.15 Nach Versagen einer Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab, Pembrolizumab+Axitinib oder Avelumab plus Axitinib sollte ein TKI verabreicht werden.	Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist seit Oktober 2019 zugelassen und in Deutschland verfügbar als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und gehört damit zu den in Deutschland beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamenten. Somit sollte auch eine Empfehlung für eine Zweitlinientherapie nach Versagen einer Erstlinien-Kombinationstherapie mit Avelumab plus Axitinib in die S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom aufgenommen werden. Spezifische Studienevidenz zur optimalen Therapiesequenz nach Avelumab plus Axitinib liegt ebensowenig vor wie für die anderen Checkpointinhibitor-Therapien der Erstlinie. In der Studie JAVELIN Renal 101 war der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Cabozantinib die häufigste Folgetherapie der Patienten, die zuvor mit Avelumab plus Axitinib behandelt wurden. Dies ist im Einklang mit Empfehlung 7.15 in der	s. Kommentar 5+6	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom, dass nach Versagen der Erstlinien-Checkpointinhibitor-Kombinationstherapie bevorzugt ein TKI verabreicht werden soll. Fazit: In den Empfehlungen zur Zweitlinientherapie nach Checkpointinhibitor-Therapie sollte auch eine Empfehlung für eine Zweitlinientherapie nach Versagen einer Erstlinien-Kombinationstherapie mit Avelumab plus Axitinib aufgenommen werden.		
17	12	7.9./S. 85	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden.	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib oder Sunitinib angeboten werden.	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 Phase II Studie jedoch nicht erzielt werden. (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.). Somit sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil als Option auch Sunitinib angeboten werden.	s. Kommentar 4	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
18	13	7.5 Therapie des fortges chritten en und/od er metasta sierten klarzelli gen Nierenz ellkarzi noms / S.85	7.9. Evidenzbasiert e Empfehlung Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinh ibitor-basierte Kombinationst herapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib angeboten werden Level of Evidence 2+ Literatur: [324, 325] Starker Konsens	Wenn in der Erstlinie eine Checkpointinhibitor- basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib oder Sunitinib angeboten werden (alphabetische Reihenfolge).	Cabozantinib Die Zulassung von dem Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Cabozantinib zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei der intermediären und ungünstigen Prognose bei erwachsenen Patienten beruht auf der offenen randomisierten Phase-II CABOSUN-Studie. Als primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert. Zu den sekundären Endpunkten zählten: Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben und die Sicherheit. In die Studie wurden insgesamt 157 Patienten eingeschlossen (Cabozantinib-Arm: 79 und Sunitinib-Arm: 78). [2] Die Auswertung durch die Prüfarzte zeigte einen signifikanten PFS-Vorteil von Cabozantinib gegenüber Sunitinib (8,2 vs. 5,6 Monaten (HR=0,66; 95%-KI: 0,46-0,95; p=0,012). [2] Bei der Auswertung durch unabhängige Gutachter wurde der Vorteil im PFS bestätigt. [3] Hierbei ist jedoch kritisch anzumerken, dass die mediane Therapiedauer mit Cabozantinib bei 6,9 Monaten und bei Sunitinib bei 2,8 Monaten lag. Durch das offene Studiendesign ist hier eine Verzerrung zu Gunsten von Cabozantinib nicht auszuschließen. [2] Beim sekundären Endpunkt Gesamtüberleben fand sich kein signifikanter Vorteil zu Gunsten von Cabozantinib zu Sunitinib (26,6 vs. 21,2 Monate; HR=0,80; 95%-KI: 0,53- 1,21). [2] Zusammenfassend kann eine Verzerrung durch das offene Studiendesign beim primären	s. Kommentar 4	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Endpunkt (PFS) nicht ausgeschlossen werden. Ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben ist nicht nachgewiesen worden. Die Evidenz einer offenen Phase-II Studie mit 157 Patienten ist limitiert. [2,3] Sunitinib und Pazopanib Vor diesem Hintergrund sollten auch für die intermediäre und ungünstige Prognose weiterhin Sunitinib sowie Pazopanib eine Therapieoption darstellen. Die EMSO- und EAU-Leitlinien positionieren sich entsprechend. Darüber hinaus konnte im G-BA Bericht zu Cabozantinib kein Zusatznutzen - „Zusatznutzen ist nicht belegt“ - attribuiert werden [9,10,11]. Die Wirkung von Sunitinib wurde in einer multizentrischen offenen Phase-III Studie nachgewiesen. Unter anderen, liegen durch die ADNONIS-Studie umfangreiche Real-World Daten vor. [4,7] Die COMPARZ-Studie evaluierte die Effektivität von Sunitinib und Pazopanib im direkten Vergleich bei 1.110 Patienten. Pazopanib war gegenüber Sunitinib in der unabhängigen Begutachtung bezüglich des PFS (8,4 vs. 9,5 Monate: HR=1,05; 95%-KI: 0,90-1,22) und des OS (28,3 Monate vs. 29,1 Monate; HR=1,05; 95%-KI: 0,90-1,22) nicht unterlegen. Mit der PISCES-Studie wurde die Patientenpräferenz untersucht. Demnach gaben 70% der 169 eingeschlossenen mRCC-Patienten Pazopanib den Vorzug vor Sunitinib (22%; p<0,001). Hauptgründe waren ein besseres Nebenwirkungsprofil und eine bessere Lebensqualität [1,5]. Für Pazopanib liegen</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>mit der PRINCIPAL-Studie ebenfalls umfangreiche Real-World Daten vor. [6] Aufgrund der Nichtunterlegenheit von Pazopanib im Vergleich zu Sunitinib (COMPARZ-Studie) stellt Pazopanib ebenfalls eine Therapieoption – gleichrangig dem Sunitinib – dar. [1] Darüber hinaus scheint Pazopanib besser als Sunitinib verträglich zu sein. [1,5] Vorgeschlagene Änderung In Zusammenschau der entsprechenden randomisierten Phase-III Studien zu Sunitinib und Pazopanib, dem Nichtunterlegenheitsnachweis von Pazopanib und Sunitinib, sowie der Limitationen der Phase-II CABOSUN-Studie wird die Aufnahme von Sunitinib und Pazopanib als Therapieoption in der Erstlinienbehandlung beim mRCC in der intermediären und ungünstigen Risikogruppe als Änderung vorgeschlagen. In der grundlegenden Betrachtung der aktuellen Evidenz sind Sunitinib und Pazopanib in der Evidenzgraduierung, mit mehreren Phase-III und Real-World Studien, höher als Cabozantinib mit einer Phase-II Studie in der Erstlinienbehandlung beim mRCC einzustufen. [1,2,3,7,8] Quellen [1] Motzer R et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31 [2] Choueri TK 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.</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>2017;35(6):591-597. [3] Choueiri TK 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; 94:115-125. [4] Schmidinger M et al. Real-world experience with sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: Clinical outcome according to risk score. J Clin Oncol. 37, no. 7_suppl (March 01, 2019) 606-606. [5] Escudier B et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic. [6] Procopio G et al. Real-world Effectiveness and Safety of Pazopanib in Patients With Intermediate Prognostic Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2019;17(3): e526-e533. [7] Motzer RJ 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):3584-3590 [8] Sternberg C et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28(6):1061-8 [9] eUpdate Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations; https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-</p>		

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					carcinoma-treatment-recommendations (Abruf am 03.5.2020) [10] Ljungberg B et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol. 2019;75(5):799-810 [11] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom), https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/267/ ; Stand 03.04.2020.		
19	13	7.5 S.90	Im Zuge der Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil gegenüber Sunitinib	Insofern gibt es Hinweise für eine Überlegenheit von Cabozantinib.	s.o.	s. Kommentar 5+6	

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>getestet [324]. 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. Insofern gilt Cabozantinib als Standardoption, wenn ein</p>				

Nr.	ID	Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung des Kommentierenden oder Statement dazu	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			TKI eingesetzt werden soll.				

Tabelle 6: Kommentare der öffentlichen Konsultation und des Reviewverfahrens zu Hintergrundtexten und ihre Bewertung

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
1	1	7.25, ?	Aktive surveillance	Bei Pat mit niedrig risiko ohne Symptomatik sollte active surveillance Bei Pat mit niedrig risiko +Comorbi oder >75 ohne Comorbi ohne Symptomatik soll active surveillance	Wirksamkeit der IO-TKI Doublette bei niedrig risiko IDMC zweifelhaft Langsame PD daher verzögerter Therapiebeginn ohne Nachteil	keine Änderung	Empfehlungen orientieren sich an Studiendaten zu Pembro/Axi, es liegen keine real-world-Daten hierzu vor. Modifikationen durch den Therapeuten sind individuell an den Patienten angepasst immer möglich. Siehe auch Empfehlungen 7.5 und 7.23, wo patientenindividuelle Faktoren adressiert werden.
3	3	Wiederholt	Mehrfach wird in der zu kommentieren den Fassung der Leitlinie der Ausdruck „Radiotherapie“ verwendet.	Durchgängige Verwendung des Ausdrucks „Strahlentherapie“ anstelle des Ausdrucks „Radiotherapie“.	In dieser Leitlinie werden die Begriffe „Radiotherapie“ und „Strahlentherapie“ synonym verwendet. „Radiotherapie“ ist eine Eindeutschung der englischen Bezeichnung „radiotherapy“. Die Bezeichnung „Strahlentherapie“ halte ich für präziser, da z.B. das Fachjournal unserer Fachgesellschaften (DEGRO, BvDSt) „Strahlentherapie und Onkologie“ heißt und im	keine Änderung	wird im nächsten Update geprüft + ggf. geändert.

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					Lehrbuch Radioonkologie (Hg. Bamberg, Molls, Sack) der Begriff „Strahlentherapie“ verwendet wird.		
4	4	EbM-Tabelle Studie Wei, 2018 Int Braz J Urol.	LoE 1+	LoE 1-		Korrektur	redaktionell
5	6	7.6.2./Tabelle 11/Seite 95	Intermediär: Cabozantinib	Intermediär: Cabozantinib, Tivozanib	Inkonsistenz in der Tabelle, denn im Fließtext RCC-S3-Leitlinie-Konsultationsfassung auf Seite 90, 7.6.1. steht bereits: „Tivozanib gilt damit als weitere Behandlungsoption bei Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko...“ Evidenzen: 1. In der Zulassungsstudie TIVO 1 waren >60% der Pat. in der intermediären MSKCC-Risikogruppe (Motzer et al., 2013, J Clin Oncol;31(30):3791-9) 2. Escudier et al., 2018, Journal-Expert Review of Anticancer Therapy, Volume 18, Issue 11: 1113-24: “In patients with an intermediate IMDC classification, median PFS was 13.0 months (95% CI: 9.2–16.5 months) for tivozanib and 9.1 months (95% CI: 7.3–10.2 months) for sorafenib (HR: 0.737; 95% CI: 0.547–0.994; P = 0.044).”	wurde angepasst	
6	6	7.6.2./Tabelle	Standardempfehlung nach	Empfehlung nach IO-Vortherapie: Für Tivozanib wurde	Für Tivozanib wurde kürzlich im Vergleich zu einem anderen TKI ein signifikant besseres PFS in einer randomisierten Phase-III-Studie in der Subgruppe	keine Änderung	Publikation ist nach Recherecheschluss des jetzigen

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
		12/Seite 95	IO-Vortherapie: -	kürzlich im Vergleich zu einem anderen TKI ein signifikant besseres PFS in einer randomisierten Phase-III-Studie in der Subgruppe (n=91) nach vorangegangener Checkpoint-TKI-Kombinationstherapie veröffentlicht (PFS 7,3 Monate Tivo vs. 5,1 Monate Sora, HR 0,55, p=0,028).	(n=91) nach vorangegangener Checkpoint-TKI-Kombinationstherapie veröffentlicht (PFS 7,3 Monate Tivo vs. 5,1 Monate Sora, HR 0,55, p=0,028). Rini et al., 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. Epub 2019 Dec 3; Lancet Oncol, VOLUME 21, ISSUE 1:95-104 "In patients stratified as having previously received treatment with checkpoint inhibitors (91 (26%) of 350 patients), 29 progression-free survival events occurred in the tivozanib group and 27 in the sorafenib group; median progression-free survival was 7.3 months (95% CI 4.8-11.1) with tivozanib and 5.1 months (3.2-74) with sorafenib (HR 0.55, 95% CI 0.32-0.94; figure 2B). In this subpopulation, progression-free survival at 1 year was 37% (95% CI 22-51) with tivozanib and 5% (0-14) with sorafenib; 2-year progression-free survival was 28% (12-44) with tivozanib. NO patient in the sorafenib group were progression free at the time of data cut off....." "...These results support tivozanib as a treatment option for patients with recurrent and progressive renal cell carcinoma, including those who have progressed after previous immunotherapy."		Updates, gemäß Zulassungstext hierfür nicht zugelassen, Behandlung in nächstem Update
7	6	7.6.2./Fließtext/ Seite 92	Während die Datenlage zur Therapie nach Versagen einer TKI-Therapie zur Definition	Während die Datenlage zur Therapie nach Versagen einer TKI-Therapie zur Definition von Standardempfehlungen	Für Tivozanib wurde kürzlich im Vergleich zu einem anderen TKI ein signifikant besseres PFS in einer randomisierten Phase-III-Studie in der Subgruppe (n=91) nach vorangegangener Checkpoint-TKI-Kombinationstherapie veröffentlicht (PFS 7,3 Monate Tivo vs. 5,1 Monate Sora, HR 0,55, p=0,028). Rini et	keine Änderung	Publikation ist nach Recherecheschluss des jetzigen Updates, gemäß Zulassungstext hierfür nicht

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			von Standardempfehlungen ausreicht, sind die Kollektive nach mTORi oder CPI nur unzureichend untersucht...	ausreicht, sind die Kollektive nach mTORi oder CPI nur unzureichend untersucht. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Phase-III-Studie (350 Pat.) jedoch vergleicht den Einsatz von Tivozanib mit Sorafenib nach Versagen vorangegangener Therapien mit CPI und/oder TKI. Subgruppenanalysen wurden nach IMDC-Score und Art der vorangegangenen Therapien vorab stratifiziert und ausgewertet. Der primäre Endpunkt PFS wurde mit 5,6 Monaten versus 3,9 Monaten im Vergleich Tivozanib versus Sorafenib erreicht (p=0,016). Die vordefinierte Subgruppe der Patienten, die in der	al., 2019, doi: 10.1016/S1470-2045(19)30735-1. Epub 2019 Dec 3; Lancet Oncol, VOLUME 21, ISSUE 1:95-104 "...According to the IRC, median progression-free survival was 5.6 months (95% CI 5.29-7.33) in the tivozanib group versus 3.9 months (3.71-5.55) in the sorafenib group (HR 0.73, 95% CI 0.56-0.94; p=0.016; figure 2A)....." "In patients stratified as having previously received treatment with checkpoint inhibitors (91 (26%) of 350 patients), 29 progression-free survival events occurred in the tivozanib group and 27 in the sorafenib group; median progression-free survival was 7.3 months (95% CI 4.8-11.1) with tivozanib and 5.1 months (3.2-7.4) with sorafenib (HR 0.55, 95% CI 0.32-0.94; figure 2B). In this subpopulation, progression-free survival at 1 year was 37% (95% CI 22-51) with tivozanib and 5% (0-14) with sorafenib; 2-year progression-free survival was 28% (12-44) with tivozanib. No patients in the sorafenib group were progression free at the time of data cutoff....." "...These results support tivozanib as a treatment option for patients with recurrent and progressive renal cell carcinoma, including those who have progressed after previous immunotherapy."		zugelassen, Behandlung in nächstem Update

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				vorangegangenen Linie einen CPI in Kombination mit einem TKI erhalten hatten, erreichte ein PFS von 7,3 Monaten mit Tivozanib versus 5,1 Monaten mit Sorafenib (p=0,028, HR 0,55).			
8	7	Leitlinie nreport S. 19	Tabelle Zusammenfassung der Suche	Austauschen gegen das mitgesendete Prisma.	Der Informationsgehalt ist höher, da man sieht, wie viele Studien letztlich in die Evidenztabelle inkludiert wurden. [PRISMA mitgeschickt]	erledigt	
9	7	Leitlinie nreport S. 20		Dritte Spalte entfernen inkl. OR entfernen	Insbesondere das freistehende OR ist irritierend.	erledigt	redaktionell
10	7	Leitlinie nreport S. 21-23		Hyperlinks in der ersten Spalte entfernen.		erledigt	redaktionell
11	7	Leitlinie nreport S. 28	LL_Nierenzellkarzinom_2.0_Evidenztabelle.pdf	Verlinkung zum pdf	Die Evidenztabelle sind nicht zu finden.	Upload der Datei war nicht erfolgt. Evidenztabelle werden nun im	redaktionell

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
						Leitlinienreport aufgeführt	
12	7	Leitlinie S. 91	Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit 75,8% unter Pembrolizumab und Axitinib häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib (Lit).	Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit 75,8% unter Pembrolizumab und Axitinib häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib [320].	Die fehlende Literaturstelle ist [320] Rini, B. I. (2019): Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med (s. Evidenztabelle oder https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714)	Literatur eingefügt	
13	7	Leitlinie S. 91	Zur Symptomkontrolle spielt die Bewertung des objektivierbaren Tumoransprechens eine Rolle. In der KEYNOTE 426-Studie betrug die ORR 59,3% und wies nur in 10,9% eine primäre Progression	Zur Symptomkontrolle spielt die Bewertung des objektivierbaren Tumoransprechens eine Rolle. In der KEYNOTE 426-Studie betrug die ORR 59,3% und wies nur in 10,9% eine primäre Progression auf [320]. In der CheckMate 214-Studie hingegen (nur intermediäres/hohes Risiko) betrug die ORR 42% und der Anteil der Progression 25% [341].	Einheitliche Quellenangaben erleichtern die Zuordnung der Ergebnisse zu den entsprechenden Studien	Literatur eingefügt	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			auf. In der CheckMate 214-Studie hingegen (nur intermediäres/hohes Risiko) betrug die ORR 42% und der Anteil der Progression 25% (Motzer et al. 2019).				
14	7	Leitlinie S. 96	Das OS (overall survival) verfehlte jedoch mit 29,4 bzw.27,8 Monaten das Signifikanzniveau (HR 0,813 [CI95% 0,555-1,191]; p=0,1435).[325]	Quelle austauschen und vor den Punkt setzen.	Die Quelle: 325. 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(6): p. 591-597. befasst sich nicht mit Axitinib	Falsche Literaturstelle gelöscht, neue ergänzt	
15	7	Leitlinie S. 98	Eine spätere Zwischenanalyse zeigte dann	Eine spätere Zwischenanalyse zeigte dann jedoch die	Zahlen ggf. anpassen. Ich denke, es wird sich auf diesen Satz bezogen: The median overall survival was 21 · 4 months (95% CI 18 · 7-not estimable) in	Wurde korrigiert	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			jedoch die ausreichende Anzahl an Ereignissen mit einem OS von 21,4 vs. 18,7 Mo. (HR 0,67 (CI95% 0,53 –0,83; p=0,0003) [328].	ausreichende Anzahl an Ereignissen mit einem OS von 21,4 vs. 16,5 Monaten (HR 0,66 (KI 95% 0,53 –0,83; p=0,0003) [328].	the cabozantinib group compared with 16 · 5 months (14 · 7–18 · 8) in the everolimus group. The HR was 0 · 66 (95% CI 0 · 53–0 · 83; p=0 · 00026), which met the criterion for significance (p≤0 · 0163) from the prespecified alpha spending function.		
16	7	Leitlinie S. 99	Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Vortherapie mit Sunitinib (64 bzw. 62%) oder Pazopanib (44 bzw. 41%), nur eine Minderheit wies eine Vorbehandlung mit Nivolumab (5 bzw. 4%) auf. Der Therapieeffekt	Bitte Quellen einfügen und das Wort „Risikoprofil“ korrigieren.	Anhand der Quellen wird besser nachvollziehbar, welche Studien hier berichtet werden.	Wurde ergänzt	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>war für Patienten mit nur einer (87 bzw. 95%) oder mehreren Vortherapien (34 bzw. 31%) ähnlich stark ausgeprägt (HR 0,56 (CI95% 0,42-0.75) bzw. 0,67 (CI95% 0,41-1,10)). Das Risikoprpfil der Patienten enthielt v.a. Patienten mit gutem (45 bzw. 46%) und intermediärem Risiko (42 bzw. 41%), die auch den besten Therapieeffekt aufwiesen (HR 0,54 (CI95% 0,37-0,79)</p>				

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>bzw. 0,56 (CI95%0,37-0,84)). Nur 12 bzw. 13% in der Studie wiesen ein ungünstiges Risikoprofil auf, das mit einem schlechteren Therapieeffekt für Cabozantinib assoziiert war (HR 0,84 (CI95% 0,46-1,53)). Die geringe Größe dieser Subgruppe limitiert die Interpretation des Ergebnisses und sollte ohne weitere Daten nicht zur Selektion</p>				

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			herangezogen werden.				
17	7	Leitlinie S. 99	Die Verträglichkeit der Therapie gemessen an den Grad 3/4 AEs gilt als akzeptabel. Auch wenn es unter Cabozantinib häufiger zur Dosisreduktion kommt (60 vs. 25%), bleibt die toxisitätsbedingte Abbruchrate auf konstantem Niveau (9 vs. 10%). Auch der Anteil der schwerwiegenden AEs ist mit 39% für Cabozantinib	Die Verträglichkeit der Therapie gemessen an den Grad 3/4 AEs gilt als akzeptabel. Auch wenn es unter Cabozantinib häufiger zur Dosisreduktion kommt (62 vs. 25%), bleibt die toxisitätsbedingte Abbruchrate auf konstantem Niveau (9 vs. 10%). Auch der Anteil der schwerwiegenden AEs ist mit 39% für Cabozantinib und 40% für Everolimus ähnlich. Trotz der deutlich reduzierten medianen Dosis (43mg) erzielt Cabozantinib eine bessere Wirksamkeit und eine Verlängerung des Überlebens [328].	Quelle bitte einfügen und 60 auf 62% korrigieren (s. Evidenztabelle unter Choueiri, 2016, Lancet)	Literatur eingefügt	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			und 40% für Everolimus ähnlich. Trotz der deutlich reduzierten medianen Dosis (43mg) erzielt Cabozantinib eine bessere Wirksamkeit und eine Verlängerung des Überlebens.				
18	7	Leitlinie S. 99	Nachfolgend wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie gegenüber Sunitinib getestet. Die Studie schloß ausschließlich Patienten mit einem	Nachfolgend wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie gegenüber Sunitinib getestet. Die Studie schloß ausschließlich Patienten mit einem intermediären oder ungünstigem Profil ein und konnte in diesem Kollektiv die bessere Wirksamkeit von Cabozantinib gegenüber	Bitte Quelle ergänzen, um die Zuordnung zu erleichtern (s. Evidenztabelle Choueiri, 2018, European Journal of Cancer) und „schloss“ ändern (neue Rechtschreibung).	Literatur eingefügt	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			intermediären oder ungünstigem Profil ein und konnte in diesem Kollektiv die bessere Wirksamkeit von Cabozantinib gegenüber Sunitinib mittels ORR (20 vs. 9%) und PFS (8,6 vs. 5,3 Monate P=0,0008) nachweisen.	Sunitinib mittels ORR (20 vs. 9%) und PFS (8,6 vs. 5,3 Monate p=0,0008) nachweisen [324].			
19	7	Leitlinie S. 102	Bei symptomatischer Progression wird im Regelfall der Abbruch der Therapie notwendig werden.	Bei symptomatischer Progression wird im Regelfall der Abbruch der Therapie notwendig werden.	Rechtschreibfehler	geändert	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
20	7	Leitlinie S. 107	Die KEYNOTE-426 Studie konnte 861 Patienten einschließen. Es gingen Patienten mit allen Risikoprofilen ein (günstig 138/131, intermediär 238/236, schlecht 56/52 im Pembro/Axi bzw. Sunitinib-Arm). Co-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Gruppe. Nach einem	Die KEYNOTE-426 Studie konnte 861 Patienten einschließen. Es gingen Patienten mit allen Risikoprofilen ein (günstig 138/131, intermediär 238/246, schlecht 56/52 im Pembrolizumab/Axitinib - bzw. Sunitinib-Arm). Co-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in der Intent-to-treat-Gruppe. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,8 Monaten betrug das geschätzte Überleben nach 12 Monaten 89,9% im Kombinationsarm mit Pembrolizumab + Axitinib (95% KI 86,4-92,4) sowie 78,3% im Sunitinib-Arm (95% KI 73,8-82,1). Nach 18 Monaten waren es	Zahl für intermediate korrigiert (s. Rini 2019 Tabel 1: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816714) sowie einige Rechtschreibfehler	weitgehend geändert, eine Rückfrage offen	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			medianen Follow-up von 12,8 Monaten betrug das geschätzte Überleben nach 12 Monaten 89,9% im Kombinationsarm mit Pembrolizumab + Axitinib (95% CI 86,4-92,4) sowie 78,3% im Sunitinib-Arm (95% CI 73,8-82,1). Nach 18 Monaten waren es 82,3% im Kombinationsarm (95% CI 77,2-86,3) und 72,1% im Sunitinib-Arm (95% CI 66,3-77,0). Das mediane	82,3% im Kombinationsarm (95% KI 77,2-86,3) und 72,1% im Sunitinib-Arm (95% KI 66,3-77,0). Das mediane Überleben wurde in keiner Gruppe erreicht. Das Risiko am Tumor zu versterben, war im Kombinationsarm um 47% geringer als unter Sunitinib (HR 0,53; 95% KI 0,38-0,74; p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,1 Monate im Kombinationsarm (95% KI 12,6-17,7) und 11,1 Monate im Sunitinib-Arm (95% KI 8,7-12,5). Die objektive Ansprechrage lag im Kombinationsarm bei 59,3% (95% KI 54,5-63,9), davon waren 5,8% CR und im Sunitinib-Arm bei 35,7% mit 1,9%			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>Überleben war in keiner Gruppe erreicht. Das Risiko, am Tumor zu versterben, konnte war im Kombinationsarm um 47% geringer als unter Sunitinb (HR 0,53; 95% CI 0,38-0,74; p<0,0001). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 15,1 Mo im Kombinationsarm (95% CI 12,6-17,7) und 11,1 Monate im Sunitinb-Arm (95% CI 8,7-12,5). Die objektive ansprechrte</p>	<p>CR (95% KI 31,1-40,4), p<0,001.</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			lag im Kombinationsarm bei 59,3% (95% CI 54,5-63,9), davon waren 5,8% CR und im Sunitinib-Arm bei 35,7% mit 1,9% CR (95% CI 31,1-40,4), p<0,001.				
22	9	7.6.1 / S. 90	Im Zuge der Weiterentwicklung der zielgerichteten Therapien wurde Cabozantinib in einer randomisierten Phase II Studie bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigen Risikoprofil gegenüber	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 [324]. Die Studie konnte eine Überlegenheit von Cabozantinib hinsichtlich der Wirksamkeit (PFS, ORR) aufzeigen, was mit der	In Ergänzung zu Cabozantinib sollten Sunitinib und Pazopanib als gleichermaßen adäquate alternative Behandlungsoptionen für die Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil für die aktualisierte S3-Leitlinie zu berücksichtigen. Begründung wie beim vorherigen Punkt. (= Nr. 13 bei E+S)	Formulierung angepasst	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>Sunitinib getestet [324]. 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. Insofern gilt Cabozantinib als Standardoption, wenn ein</p>	<p>vorherigen TKI Generation bisher nicht gelungen war. Ein Gesamtüberlebensvorteil konnte in dieser relativ kleinen Studie nicht erzielt werden. Insofern gilt Cabozantinib als eine weitere Therapieoption, wenn ein TKI eingesetzt werden soll.</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung																											
			TKI eingesetzt werden soll.																															
23	9	7.6.3.9. /S. 107	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nutzen/Schadensverhältnis</th> <th>Pembrolizumab + Axitinib</th> <th>Sunitinib</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anspruchsraten ORR/CR + PR</td> <td>39,3 %</td> <td>35,7 %</td> </tr> <tr> <td>Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)</td> <td>83,8 %</td> <td>75,3 %</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td>13,7 Monate</td> <td>11,3 Mo</td> </tr> <tr> <td>12 Monate Überleben</td> <td>89,9 %</td> <td>78,8</td> </tr> <tr> <td>18 Monate Überleben</td> <td>82,3 %</td> <td>72,1</td> </tr> <tr> <td>Abbruchrate</td> <td>41,2 % (Abbruch plus Schädigung plus sonstige Nebenwirkungen 19,2%)</td> <td>13,8 %</td> </tr> <tr> <td>Dauermedikation</td> <td>29,3 % (Sunitinib)</td> <td>39,3 %</td> </tr> <tr> <td>Nebenwirkungen Grad 3 +4</td> <td>79,8 %</td> <td>79,6 %</td> </tr> </tbody> </table>	Nutzen/Schadensverhältnis	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib	Anspruchsraten ORR/CR + PR	39,3 %	35,7 %	Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	83,8 %	75,3 %	Progressionsfreies Überleben	13,7 Monate	11,3 Mo	12 Monate Überleben	89,9 %	78,8	18 Monate Überleben	82,3 %	72,1	Abbruchrate	41,2 % (Abbruch plus Schädigung plus sonstige Nebenwirkungen 19,2%)	13,8 %	Dauermedikation	29,3 % (Sunitinib)	39,3 %	Nebenwirkungen Grad 3 +4	79,8 %	79,6 %	Abbruch einer Substanz 30,5%, beide Substanzen 10,7 %	Die Addition der Abbruchsraten zu 41,2 % ist aus Sicht von MSD nicht zulässig, da in einem Fall (30,5%) lediglich die Gabe einer Substanz abgebrochen und damit die Therapie fortgesetzt wird [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.] Daher sollen die Abbruchsraten wie in der Publikation von Rini et.al. berichtet, angegeben werden.	geändert	
Nutzen/Schadensverhältnis	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib																																
Anspruchsraten ORR/CR + PR	39,3 %	35,7 %																																
Clinical Benefit Rate (CR + PR + SD)	83,8 %	75,3 %																																
Progressionsfreies Überleben	13,7 Monate	11,3 Mo																																
12 Monate Überleben	89,9 %	78,8																																
18 Monate Überleben	82,3 %	72,1																																
Abbruchrate	41,2 % (Abbruch plus Schädigung plus sonstige Nebenwirkungen 19,2%)	13,8 %																																
Dauermedikation	29,3 % (Sunitinib)	39,3 %																																
Nebenwirkungen Grad 3 +4	79,8 %	79,6 %																																
24	11	7.6.1 Hintergr und Erstlinie n-therapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms (Seite 91)	Seit September 2019 ist die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte	Seit Herbst 2019 sind die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib sowie Avelumab plus Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen, unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte aus den Ergebnissen der jeweiligen Phase-III-Studie , in der die Kombinationen gegen	Im Herbst 2019 wurden von der Europäischen Kommission sowohl die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib als auch Pembrolizumab plus Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Für Pembrolizumab plus Axitinib wurde die Zulassung am 26. August 2019 erteilt (Zulassungsempfehlung: 25. Juli 2019), für Avelumab plus Axitinib am 24. Oktober 2019 (Zulassungsempfehlung: 19. September 2019). Die Zulassung beider Kombinationstherapien durch die Europäische Kommission ist gleichrangig und gilt für alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, unabhängig vom Risikoprofil. Die Zulassungsstudien für die beiden Kombinationstherapien sind im Design weitgehend vergleichbar. Sowohl die	geändert: Seit Herbst 2019 sind die Kombinationen Pembrolizumab plus Axitinib bzw. A-velumab plus Axitinib zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen																												

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			aus den Ergebnissen einer Phase-III-Studie in der die Kombination gegen Sunitinib randomisiert wurde.	Sunitinib randomisiert wurden.	Studie KEYNOTE-426 (Pembrolizumab plus Axitinib (Rini BI et al., 2019)) als auch die Studie JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib (Motzer RJ et al., 2019)) sind randomisierte Phase-III-Studien mit Sunitinib als Komparator. Als durch die Europäische Kommission zugelassene und in Deutschland verfügbare Therapieoption sollte die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib im Abschnitt 7.6.1 der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom (Hintergrund Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms) gleichberechtigt zu Pembrolizumab plus Axitinib dargestellt werden. Beide Kombinationstherapien sind bezüglich Wirkmechanismus (Immuncheckpoint-Inhibitor plus Tyrosinkinase-Inhibitor), Zulassungszeitpunkt und Design der Zulassungsstudie weitgehend vergleichbar. Fazit: Die in Deutschland zugelassene und verfügbare Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib sollte im Abschnitt 7.6.1 (Hintergrund Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms) gleichberechtigt zu Pembrolizumab plus Axitinib dargestellt werden, da beide Kombinationstherapien zur gleichen Zeit auf Basis ähnlicher Studien zugelassen wurden. Die Zulassung beider Kombinationstherapien durch die Europäische Kommission ist gleichrangig und gilt für alle erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, unabhängig vom Risikoprofil.	unabhängig vom Risikoprofil. Dies resultierte aus den Ergebnissen von Phase III-Studien, in denen die jeweilige Kombination gegen Sunitinib randomisiert wurde.	
25	11	7.6.1 (Seite 91)	Für beide primären Endpunkte, dem	Für die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib zeigte sich für die primären Endpunkte, das	In der Studie KEYNOTE-426 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab + Axitinib im Vergleich zu Sunitinib beim progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS). Aus	Text überarbeitet, siehe LL	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination. <u>Dies galt für alle Subgruppen, u.a. die verschiedenen Risikoprofile. Ebenso waren die Ergebnisse unabhängig vom PD-L1 Status.</u> Auch bzgl. der sekundären Endpunkte wie dem Ansprechen der Tumore war die Kombination signifikant besser. Grad III/IV Nebenwirkungen traten mit 75,8% unter</p>	<p>Gesamtüberleben und das progressionsfreie 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 häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib (Referenz: Rini BI et al. (2019). Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 380, S. 1116 – 1127).</p>	<p>der Studienpublikation (Rini BI et al., 2019) geht jedoch hervor, dass diese Vorteile nicht in allen Subgruppen signifikant waren. Insbesondere ergab sich für die Subgruppe der Patienten mit günstigem Risikoprofil nur ein Trend, aber kein signifikanter Vorteil beim PFS und dem OS für Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, günstiges IMDC-Risikoprofil: Hazard-Ratio (HR) 0,79; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,53 – 1,24] (90 Ereignisse, 269 Patienten) • OS, günstiges IMDC-Risikoprofil: HR 0,64; 95%-KI: [0,24 – 1,68] (17 Ereignisse, 269 Patienten) <p>Dabei liegt das obere Ende des 95%-KI jeweils deutlich über 1, somit liegt kein signifikanter Vorteil vor. Dies gilt für die Analyse des ersten Datenschnitts vom 24. August 2018, bestätigte sich jedoch in der Analyse eines zweiten Datenschnitts vom 2. Januar 2019, die im European Public Assessment Report (EPAR) für Pembrolizumab dargestellt ist (EMA, 2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, günstiges IMDC-Risikoprofil: HR 0,73; 95%-KI: [0,49 – 1,09] (103 Ereignisse, 269 Patienten) • OS, günstiges IMDC-Risikoprofil: HR 0,94; 95%-KI: [0,43 – 2,07] (25 Ereignisse, 269 Patienten). <p>Auch in der Subgruppe der Patienten mit negativem PD-L1-Status (Combined Positivity Score [CPS] < 1) war der Vorteil im PFS und im OS für Pembrolizumab + Axitinib gegenüber Sunitinib nicht statistisch signifikant, da das obere Ende des 95%-KI über 1 lag (Datenschnitt vom</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			Pembrolizumab und Axitinib häufiger auf als mit 70,6% unter Sunitinib (Lit).		<p>24. August 2018, sowohl in der Studienpublikation als auch im EPAR dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, PD-L1-CPS < 1: HR 0,87; 95-%-KI: [0,62 – 1,23] (137 Ereignisse, 325 Patienten) • OS, PD-L1-CPS < 1: HR 0,59; 95-%-KI: [0,34 – 1,03] (54 Ereignisse, 325 Patienten) <p>Diese Daten belegen, dass der Vorteil für Pembrolizumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib nicht in allen Subgruppen der Studie KEYNOTE 426 signifikant war. Daher ist die Aussage „Dies galt für alle Subgruppen, u.a. die verschiedenen Risikoprofile. Ebenso waren die Ergebnisse unabhängig vom PD-L1 Status.“ auf Grundlage der publizierten Evidenz nicht gerechtfertigt. Davon unbenommen ist, dass die Zulassung sowohl von Pembrolizumab plus Axitinib als auch Avelumab plus Axitinib unabhängig von Risikoprofil und PD-L1-Status gilt.</p> <p>Fazit: In der Studie KEYNOTE 426 ergab sich für viele, aber nicht für alle Subgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib. Insbesondere war der Vorteil in der Subgruppe mit günstigem Risikoprofil und der Subgruppe mit negativem PD-L1-Status (CPS < 1) laut Studienpublikation nicht statistisch signifikant. Der entsprechende Satz in Abschnitt 7.6.1 (Hintergrund Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms) sollte daher entsprechend angepasst oder gestrichen werden.</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
26	11	7.6.1 (Seite 91)	[fehlt]	Für die Kombination Avelumab plus Axitinib ergaben sich signifikante Vorteile in den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechen) sowohl in der Gesamtpopulation als auch in vielen Subgruppen, unter anderem für alle IMDC-Risikoprofile. Zudem zeigte sich mit Avelumab plus Axitinib im Vergleich zu Sunitinib ein numerischer Vorteil des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit schlechtem Risiko (IMDC). Schwere Nebenwirkungen (ab Grad 3) waren mit Avelumab plus Axitinib (71,2 %) nicht häufiger als mit Sunitinib (71,5 %).	Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib wurde ebenso wie die Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib im Herbst 2019 zugelassen. Entsprechend sollte in Abschnitt 7.6.1 (Hintergrund Erstlinientherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms) auch die Studienevidenz zu Avelumab plus Axitinib kurz dargestellt werden. In der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 zeigte die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib gegenüber dem Therapiestandard Sunitinib signifikante Vorteile in wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechen), ein numerischer Vorteil des Gesamtüberlebens (OS) in der Gesamtpopulation sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit schlechtem Risiko (IMDC) (Motzer RJ et al., 2019; EMA, 2019). In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 wurde mit Avelumab plus Axitinib im Vergleich zu Sunitinib eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen PFS um nahezu ein halbes Jahr und eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression/Tod um über 30 % erreicht (zweiter Datenschnitt: medianes PFS 13,3 Monate gegenüber 8,0 Monaten; Hazard-Ratio (HR): 0,69; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,574 – 0,825]). Der signifikante PFS-Vorteil der Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib zeigte sich in vielen Subgruppen und dabei insbesondere bei allen Risikoprofilen. Die objektivierbare Ansprechrate (ORR) lag in der Studie JAVELIN Renal 101 mit Avelumab plus Axitinib bei 52,5 % und damit fast doppelt so hoch wie	ergänzt, siehe LL	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>Referenz: Motzer RJ et al. (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 380, S. 1103 – 1115.</p> <p>Zweiter Datenschnitt: European Medicines Agency (EMA) (2019). Bavencio (INN: Avelumab). Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009 /G. Veröffentlicht am 19.09.2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf</p>	<p>mit Sunitinib (27,3 %) (Odds-Ratio: 2,996; 95%-KI: [2,230 – 3,998]). Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie waren die Daten zum OS noch nicht reif (medianes OS in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht). Es besteht ein numerischer OS-Vorteil zugunsten von Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,80; 95%-KI: [0,616 – 1,027]; p = 0,0392), sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit schlechtem Risiko (IMDC), HR = 0,50; 95%-KI: [0,31; 0,81]; p = 0,0045. Fazit: Die Darstellung der Evidenz zu Avelumab plus Axitinib sollte im Abschnitt 7.6.1 (Hintergrund Erstlinientherapie des klarzellig Nierenzellkarzinoms) ergänzt werden.</p>		
27	11	7.6.1 Hintergr und Erstlinie n- therapie des klarzellig	Mit der aktuellen Entwicklung der Checkpointinhibitorkombinationen stehen verschiedene Regime in der	Mit der aktuellen Entwicklung der Checkpointinhibitorkombinationen stehen verschiedene Regime in der Erstlinientherapie zur Auswahl. Der differenzierte Einsatz soll	Im Abschnitt zu den Checkpointinhibitorkombinationen in Kapitel 7.6.1 sollte zusätzlich zu den bereits aufgeführten Kombinationen Pembrolizumab plus Avelumab und Nivolumab plus Ipilimumab die ebenfalls in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib dargestellt werden. Die jeweiligen Zulassungsstudien sind:		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
		en Nierenzell- karzinoms (Seite 91)	Erstlinientherapie zur Auswahl. Der differenzierte Einsatz soll nach Eignung des Patienten erfolgen. Hierzu soll ein Therapieziel formuliert werden:	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 Studien KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib), JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib) und CheckMate 214 (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 beiden Studien betrug	<ul style="list-style-type: none"> KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib) JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib) CheckMate 216 (Nivolumab plus Ipilimumab) Die Studien verfügen über ein weitgehend vergleichbares Studiendesign (Vergleichstherapie jeweils Sunitinib), sind aber separate Studien mit separater Rekrutierung, Randomisierung, Durchführung und Analyse. Die Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. So lag der Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil in der Studie KEYNOTE 426 mit 31 % deutlich höher als in JAVELIN Renal 101 (21 %) und CheckMate 214 (23 %). Die Unterschiede in den jeweiligen Studienpopulationen spiegeln sich in unterschiedlichen Ergebnissen in den jeweiligen Sunitinib-Kontrollarmen wider. So lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Sunitinib-Arm von KEYNOTE 426 bei 11,1 Monaten (Rini BI et al., 2019), in CheckMate 214 bei 12,3 Monaten (Motzer RJ et al., 2018), in JAVELIN Renal 101 hingegen nur bei 8,4 Monaten (1. Datenschnitt, (Motzer RJ et al., 2019)) bzw. 8,0 Monaten (2. Datenschnitt, (EMA, 2019)). Die objektivierbare Ansprechraten (ORR) im Sunitinib-Arm betrug 35,7 % in der Studie KEYNOTE 426, hingegen nur 27,3 % in JAVELIN Renal 101 und 27 % in CheckMate 216 – ein Unterschied um bis zu 8 Prozentpunkte. Ein indirekter Vergleich der Studien wäre prinzipiell zwar möglich, da die Vergleichstherapie jeweils Sunitinib ist. Ein solcher indirekter Vergleich bedarf jedoch einer eingehenden statistischen Analyse mit Bewertung der Ähnlichkeit der Studien. Die oben 		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>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 für KEYNOTE 426 notwendig. Für CheckMate 214 wurde bereits ein 32-Monats-Update für Patienten mit intermediärem und hohem Risiko publiziert [341]. 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) ≥ 1, JAVELIN Renal 101 und CheckMate 214 nach der Tumorerflächenexpression (TPS) ≥ 1 %, womit die</p>	<p>exemplarisch beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien legen nahe, dass die Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Eine Gegenüberstellung der Studienergebnisse aus KEYNOTE 426, JAVELIN Renal 101 und CheckMate 216 sollte demnach zumindest die entsprechenden Angaben zum jeweiligen Sunitinib-Kontrollarm enthalten. Fazit: Bei der Gegenüberstellung der Evidenz zu den Checkpointinhibitor-Kombinationen sollten die Ergebnisse zu Avelumab plus Axitinib (Studie JAVELIN Renal 101) ebenso dargestellt werden wie die Daten zu Pembrolizumab plus Axitinib (KEYNOTE 426) und Nivolumab plus Ipilimumab (CheckMate 216), da alle drei Kombinationstherapien zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen und verfügbar sind. Da die Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind, sollten bei der entsprechenden Darstellung auch die jeweiligen Angaben für den Sunitinib-Kontrollarm aufgeführt werden.</p> <p>Die Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. So lag der Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil in der Studie KEYNOTE 426 mit 31 % deutlich höher als in JAVELIN Renal 101 (21 %) und CheckMate 214 (23 %). Die Unterschiede in den jeweiligen Studienpopulationen spiegeln sich in unterschiedlichen Ergebnissen in den jeweiligen Sunitinib-Kontrollarmen wider. So lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Sunitinib-Arm von KEYNOTE 426 bei 11,1 Monaten (Rini BI et al., 2019), in</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>Vergleichbarkeit der Teste nicht gegeben ist. Die PD-L1-Positivität betrug 59,3 % für Pembrolizumab plus Axitinib, 61,1 % für Avelumab plus Axitinib und 22,6 % für Ipilimumab plus Nivolumab. In der Subgruppe der CPS\geq1 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 \geq1 % 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 \geq1 %. Bei längerer Nachbeobachtung (32 Monate) zeigte sich in der univariaten Analyse allerdings kein</p>	<p>CheckMate 214 bei 12,3 Monaten (Motzer RJ et al., 2018), in JAVELIN Renal 101 hingegen nur bei 8,4 Monaten (1. Datenschnitt, (Motzer RJ et al., 2019)) bzw. 8,0 Monaten (2. Datenschnitt, (EMA, 2019)). Die objektivierbare Ansprechrate (ORR) im Sunitinib-Arm betrug 35,7 % in der Studie KEYNOTE 426, hingegen nur 27,3 % in JAVELIN Renal 101 und 27 % in CheckMate 216 – ein Unterschied um bis zu 8 Prozentpunkte. Ein indirekter Vergleich der Studien wäre prinzipiell zwar möglich, da die Vergleichstherapie jeweils Sunitinib ist. Ein solcher indirekter Vergleich bedarf jedoch einer eingehenden statistischen Analyse mit Bewertung der Ähnlichkeit der Studien. Die oben exemplarisch beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien legen nahe, dass die Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Eine Gegenüberstellung der Studienergebnisse aus KEYNOTE 426, JAVELIN Renal 101 und CheckMate 216 sollte demnach zumindest die entsprechenden Angaben zum jeweiligen Sunitinib-Kontrollarm enthalten.</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>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.</p> <p>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 %. In der Studie</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>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 bei 12,4 % der Patienten, mit Sunitinib 19,4 %. 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 (Motzer et al. 2019). In diesem Zusammenhang sollte auch das Nebenwirkungsprofil der Substanzen berücksichtigt werden. Die behandlungsassoziierten Grad 3-4 Toxizitäten waren 62,9 % für Axitinib + Pembrolizumab, 56,7 % für Avelumab + Axitinib</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>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 plus Axitinib liegen aktuell ebenfalls keine Daten zur Lebensqualität vor.</p> <p>Referenz: Motzer RJ et al. (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 380, S. 1103 – 1115.</p> <p>Zweiter Datenschnitt: European Medicines Agency (EMA) (2019). Bavencio (INN:</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				Avelumab). Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009 /G. Veröffentlicht am 19.09.2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf			
28	11	7.6.3 Evidenz der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamente (in alphabetischer Reihenfolge) (Seite 95ff)	[fehlt]	7.6.3.1 Avelumab plus Axitinib Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie wurden in der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 gezeigt. Insgesamt 886 Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom wurden in die Studie eingeschlossen, im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder mit	Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist zugelassen als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und gehört damit zu den beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamenten. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat am 19. September 2019 die Zulassungsempfehlung ausgesprochen, am 24. Oktober 2019 wurde von der Europäischen Kommission die Zulassung erteilt – nur wenige Wochen nach der Zulassung der Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Avelumab (Zulassungsempfehlung: 25. Juli 2019; Zulassung: 26. August 2019). Die Zulassung von Avelumab plus Axitinib basiert auf der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101. Diese Studie sollte daher in Abschnitt 7.6.3 der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom als Evidenz für Avelumab plus Axitinib dargestellt werden. Die Studie JAVELIN Renal 101 ist im Design weitgehend vergleichbar mit KEYNOTE 426, der Zulassungsstudie für	ergänzt, siehe LL, S 98	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>Avelumab plus Axitinib (n = 442) oder Sunitinib (n = 444) behandelt. Die Studie umfasste Patienten aller Risikoprofile (günstig: 94 / 96, intermediär: 271 / 276, ungünstig: 72 / 71, nicht berichtet: 5 / 1 Patienten im Avelumab-plus-Axitinib- / Sunitinib-Arm). In der Gesamtpopulation der Studie JAVELIN Renal 101 wurde mit Avelumab plus Axitinib im Vergleich zu Sunitinib eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und eine Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression/Tod um über 30 % erreicht (zweiter Datenschnitt: medianes PFS 13,3 Monate gegenüber 8,0 Monaten; Hazard-Ratio: 0,69; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,574 – 0,825]). Der signifikante PFS-Vorteil</p>	<p>Pembrolizumab plus Axitinib. In beiden Studien zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Sunitinib in den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten, in beiden Studien ist das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die Studie JAVELIN Renal 101 läuft noch. Der letzte Datenschnitt ist der im European Public Assessment Report (EPAR) dargestellte zweite Interim-Datenschnitt vom 28. Januar 2019 (EMA, 2019). Da dies die neuesten Daten sind, sollten diese in der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom dargestellt werden. Die Daten bestätigen grundsätzlich die zuvor veröffentlichten Daten des ersten Datenschnitts vom 20. Juni 2018 (Motzer RJ et al., 2019). So betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im ersten Datenschnitt 13,8 Monate mit Avelumab plus Axitinib gegenüber 8,4 Monaten mit Sunitinib (Hazard-Ratio (HR): 0,69; 95%-Konfidenzintervall (KI): [0,47 – 0,79]; p < 0,001), im zweiten Datenschnitt 13,3 Monate gegenüber 8,0 Monaten; HR: 0,69; 95%-KI: [0,574 – 0,825]; p < 0,001). Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind noch nicht reif, da das mediane OS in beiden Behandlungsgruppen noch nicht erreicht ist; dies gilt auch für KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib vs. Sunitinib). In der Studie JAVELIN Renal 101 zeigte die Kombinations-therapie Avelumab plus Axitinib gegenüber dem Therapiestandard Sunitinib signifikante Vorteile in den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten (PFS, Ansprechen), einen Trend zu einer Verlängerung des OS in der Gesamtpopulation sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit schlechtem</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>der Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib zeigte sich in vielen Subgruppen und dabei insbesondere bei allen Risikoprofilen. Die objektivierbare Ansprechrate (ORR) lag in der Studie JAVELIN Renal 101 mit Avelumab plus Axitinib bei 52,5 % gegenüber 27,3 % mit Sunitinib (Odds-Ratio: 2,996; 95%-KI: [2,230 – 3,998]). Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie waren die Daten zum Gesamtüberleben (OS) noch nicht reif (medianes OS in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht). Es besteht ein numerischer OS-Vorteil zugunsten von Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib (HR = 0,80; 95%-KI: [0,616 – 1,027]; p = 0,0392), sowie ein signifikanter Überlebensvorteil in der Teilpopulation mit</p>	<p>Risiko (IMDC) HR = 0,50; 95%-KI: [0,31; 0,81]; p = 0,0045. Damit kann die Wirksamkeit von Avelumab plus Axitinib insgesamt als überlegen gegenüber Sunitinib eingestuft werden. Fazit: Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist zugelassen als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und gehört damit zu den beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamenten. Die Darstellung der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 in Abschnitt 7.6.3 (Evidenz der beim Nierenzellkarzinom eingesetzten Medikamente) anhand der neuesten verfügbaren Daten ermöglicht somit einen objektiven Vergleich der Therapieoptionen.</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>schlechtem Risiko (IMDC), HR = 0,50; 95%-KI: [0,31; 0,81]; p = 0,0045.</p> <p>Referenzen: Motzer RJ et al. (2019). Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 380, S. 1103 – 1115.</p> <p>Zweiter Datenschnitt: European Medicines Agency (EMA) (2019). Bavencio (INN: Avelumab). Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009 /G. Veröffentlicht am 19.09.2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf Tabelle: Nutzen-/ Schadensaspekte Avelumab + Axitinib Sunitinib p-Wert Ansprechraten (ORR = CR + PR) 52,5 % 27,3 % < 0,001 Clinical Benefit Rate (CR +</p>			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				PR + SD) 80,8 % 70,9 % Progressions-freies Überleben, Median 13,3 Monate 8,0 Monate < 0,001 18-Monats-Überleben (*) 78,2 % 72,4 % Abbruch-raten** 21,9 % (Abbruch eine Substanz: 18,4%; beide Substanzen: 3,5 %) 8,0 % Dosis-reduktionen 42,2 % (Axitinib) 42,6 % Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (***) 71,2 % 71,5 % (*): Gesamtüberleben: Median in beiden Gruppen nicht erreicht (**): Unerwünschte Ereignisse, die im Zuge der Behandlung auftraten (Treatment-emergent adverse events) und zum Therapieabbruch führten (***) Unerwünschte Ereignisse, die im Zuge der Behandlung auftraten (Treatment-emergent adverse events) ORR: objective response			

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				<p>rate; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease</p> <p>Zweiter Datenschnitt, Referenz: European Medicines Agency (EMA) (2019). Bavencio (INN: Avelumab). Assessment Report, Procedure No. EMEA/H/C/004338/II/0009 /G. Veröffentlicht am 19.09.2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0009-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf</p>			
29	11	Tabelle 11 (Seite 95)	Risikoprofil niedrig Standardempfehlung: · Pembrolizumab + Axitinib Option: · Bevacizumab	Risikoprofil niedrig Standardempfehlung: · Pembrolizumab + Axitinib Option: · Bevacizumab + IFN Risikoprofil intermediär Standardempfehlung: ·	Im Herbst 2019 ist die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib von der Europäischen Kommission zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen worden. Das Anwendungsgebiet ist dabei identisch zu der nahezu gleichzeitig zugelassenen Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib. Bei beiden Kombinationstherapien	siehe Anpassungen in Tabelle 11	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<p>+ IFN Risikoprofil intermediär Standardempfehlung: · Pembrolizumab + Axitinib · Ipilimumab + Nivolumab Option: · Cabozantinib Risikoprofil ungünstig Standardempfehlung: · Pembrolizumab + Axitinib · Ipilimumab + Nivolumab Option: · Cabozantinib · Temsirolimus · Pazopanib · Sunitinib · Tivozanib</p>	<p>Pembrolizumab + Axitinib · Avelumab + Axitinib · Ipilimumab + Nivolumab Option: · Cabozantinib Risikoprofil ungünstig Standardempfehlung: · Pembrolizumab + Axitinib · Avelumab + Axitinib · Ipilimumab + Nivolumab Option: · Cabozantinib · Temsirolimus · Pazopanib · Sunitinib · Tivozanib · hochdosiertes IL-2</p>	<p>kommen zwei bekanntermaßen beim Nierenzellkarzinom wirksame Prinzipien synergistisch zum Einsatz: Immuntherapie (Immun-Checkpoint-Inhibitor) und Anti-Angiogenese (insbesondere gegen VEGFR gerichteter Tyrosinkinase-Inhibitor). Beide Kombinationstherapien sind in den Zulassungsstudien JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib) und KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib) jeweils gegen die Vergleichstherapie Sunitinib untersucht worden. Beide Kombinationstherapien zeigten signifikante Vorteile in wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten gegenüber Sunitinib (Rini BI et al., 2019; Motzer RJ et al., 2019). Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist gemäß den Ergebnissen der Zulassungsstudie JAVELIN Renal 101 dem bisherigen Therapiestandard Sunitinib in der Wirksamkeit überlegen und verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil (Motzer RJ et al., 2019). Demnach sollte Avelumab plus Axitinib als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms bevorzugt zu Sunitinib empfohlen werden. Gegenüber der als Therapiestandard vorgeschlagenen Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib liegen für Avelumab plus Axitinib keine direkt vergleichenden Daten vor, aber die Zulassungsstudien zeigen gleichgerichtete Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im Vergleich zu Sunitinib (Rini BI et al., 2019; Motzer RJ et al.,</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			<ul style="list-style-type: none"> hochdosiertes IL-2 		<p>2019). Auf Basis der vorliegenden Evidenz ist keine dieser Kombinations-therapien mit guter Ergebnissicherheit gegenüber der anderen über- oder unterlegen. Entsprechend sollten beide Kombinationstherapien gleichrangig empfohlen werden. Vergleichbarkeit der Studien JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib) und KEYNOTE 426 (Pembrolizumab plus Axitinib) Die Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 sind beides Studien der Phase III mit ähnlich vielen Patienten (886 bzw. 861) und sind bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien und des Studiendesigns weitgehend vergleichbar (Vergleichstherapie jeweils Sunitinib). Die beiden Studien unterscheiden sich jedoch beispielsweise im Anteil der Patienten mit günstigem IMDC-Risikoprofil, der in der Studie KEYNOTE 426 mit 31 % deutlich höher lag als in JAVELIN Renal 101 mit 21 %. Die Studienpopulation in der JAVELIN Renal 101 wies also tendenziell ein ungünstigeres Risiko auf. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) im Sunitinib-Vergleichsarm lag in der Studie JAVELIN Renal 101 bei 8,0 Monaten (2. Datenschnitt, (EMA, 2019)), in KEYNOTE 426 hingegen bei 11,1 Monaten (Rini BI et al., 2019). Diese Unterschiede zeigen auf, dass die beiden Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Dies gilt in besonderem Maß für das Gesamtüberleben (OS), wofür die Daten zudem unreif sind (medianes OS nicht erreicht).</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Eingeschränkte Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben In den Studien JAVELIN Renal 101 und KEYNOTE 426 zeigte sich beim OS jeweils ein Vorteil für die Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib; für Pembrolizumab plus Axitinib ist dieser Vorteil statistisch signifikant (Hazard-Ratio (HR): 0,53; 95-%-Konfidenzintervall (KI): [0,38 - 0,74]; (Rini BI et al., 2019)), für Avelumab plus Axitinib bislang nicht (2. Datenschnitt: HR = 0,80; 95-%-KI: [0,616 - 1,027]; p = 0,0392; (EMA, 2019)). Zur Bewertung des Gesamtüberlebens ist zu beachten, dass Folgetherapien die Ergebnisse verzerren können: Wenn zwischen den Behandlungsgruppen ein Ungleichgewicht bezüglich der Folgetherapien besteht, sind die OS-Ergebnisse nur eingeschränkt interpretierbar. Dies gilt auch für die Studie JAVELIN Renal 101: Von den Patienten mit Erstlinientherapie Avelumab plus Axitinib erhielten 31,2 % eine Folgetherapie, von den Patienten mit Erstlinientherapie Sunitinib hingegen 51,1 %. Das Ungleichgewicht betrifft insbesondere Immun-Checkpoint-Inhibitoren: 39,6 % (176/444) der zuvor mit Sunitinib behandelten Patienten erhielten als Folgetherapie einen Checkpoint-Inhibitor (vor allem Nivolumab), gegenüber 9,0 % (40/442) der zuvor mit Avelumab plus Axitinib behandelten Patienten. Daraus ergibt sich ein Ungleichgewicht zuungunsten von Avelumab plus Axitinib. Um das OS unter Berücksichtigung dieses Ungleichgewichts in den</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					<p>Folgetherapien zu bestimmen, wurde eine Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Analyse durchgeführt (Choueiri T et al., 2020). RPFST ist eine valide statistische Methode zur Bewertung des Gesamtüberlebens in onkologischen Studien mit Therapiewechsel; der Therapieeffekt wird dabei unter der Annahme abgeschätzt, alle Patienten wären über den gesamten Studienverlauf gemäß ihrer Randomisierung behandelt worden (IQWiG, 2018). In der RPSFT-Analyse der Intent-to-treat (ITT)-Population von JAVELIN Renal 101 ergibt sich für Avelumab plus Axitinib gegenüber Sunitinib ein signifikanter OS-Vorteil mit einer adjustierten HR von 0,652 (95%-KI: [0,415 – 0,940]); (Choueiri T et al., 2020). Sicherheit: Das Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib entspricht im Wesentlichen dem der einzelnen Substanzen und kann als akzeptabel eingestuft werden (EMA, 2019). In der Studie JAVELIN Renal 101 waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades unter Avelumab plus Axitinib Diarrhö (62,2 %), Hypertonie (49,5 %) und Fatigue (41,5 %), die häufigsten schweren UE (Grad ≥ 3) Hypertonie (25,6 %), Diarrhö (6,7 %) und Hand-Fuß-Syndrom (5,8 %). Die meisten Nebenwirkungen (einschließlich schwerer Nebenwirkungen) klangen nach Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie oder dem Absetzen von Avelumab ab. Wie bei allen Immun-Checkpoint-Inhibitoren enthält die Fachinformation von Avelumab besondere</p>		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
					Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu infusionsbedingten Reaktionen und immunvermittelten Nebenwirkungen. In dieser Hinsicht bestehen seitens der Zulassungsbehörden keine größeren Sicherheitsbedenken als für andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Fazit: Die Kombinationstherapie Avelumab plus Axitinib ist in den wesentlichen Wirksamkeitsendpunkten dem bisherigen Therapiestandard Sunitinib überlegen und verfügt über ein akzeptables Sicherheitsprofil. Demnach sollte Avelumab plus Axitinib bevorzugt zu Sunitinib als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms empfohlen werden. Gegenüber der Kombinationstherapie Pembrolizumab plus Axitinib gibt es für Avelumab plus Axitinib keine direkt vergleichenden Daten, jedoch gleichgerichtete Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten gegenüber Sunitinib in den jeweiligen Zulassungsstudien. Demnach sollten die Kombinationstherapien Pembrolizumab plus Axitinib und Avelumab plus Axitinib gleichrangig als Erstlinientherapie des Nierenzellkarzinoms empfohlen werden.		
30	12	7.6.1/S. 91	Pembrolizumab + Axitinib - Für beide primären Endpunkte, dem	Pembrolizumab + Axitinib - Für beide primären Endpunkte, dem Gesamtüberleben und dem progressionsfreien	Der zweite Satz trifft nicht uneingeschränkt zu (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., Figure 1, Panel B Forrest-Plot), da sich für einige der Subgruppen, wie etwa die günstige	Text wurde überarbeitet, siehe LL	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination. Dies galt für alle Subgruppen, u.a. die verschiedenen Risikoprofile.	Überleben, zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombination.	Risikogruppe oder die Gruppe mit PD-L1 < 1 % kein statistisch signifikanter Vorteil zeigt.		
31	12	Kapitel 7.3./ S. 81	Überschrift „Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms“	Überschrift „Zytokintherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms“	Um Abgrenzung zur Immuntherapie mit Checkpointinhibitoren herzustellen, die in Kapitel 7.5 „Therapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms“ ausgeführt ist (Nivolumab+Ipilimumab, Pembrolizumab+Axitinib, Avelumab+Axitinib)	geändert	redaktionell
32	14	n.z.	Nichterwähnung von Avelumab	Einen Absatz einfügen und begründen warum das zugelassene Avelumab (wegen fehlender Langzeitdaten und fehlendem OS-		wurde ergänzt	

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
				Vorteil) vorerst keine Empfehlung bekommt.			
33	14	95	Option beim intermediären Risiko: nur Cabozantinib	Zusätzliche Nennung von Bevacizumab/Interferon, Pazopanib, Sunitinib und Tivozanib	Alle genannten Substanzen waren in ihren Zulassungsstudien (gutes und intermediäres Risiko) dem Vergleichsarm überlegen. Cabozantinib „nur“ in einer offenen Phase-II-Studie dem Sunitinib überlegen (in der Studie lag die mittlere Therapiedauer von Sunitinib „dramatisch“ unterhalb der Therapiedauer von Cabozantinib aber auch der Therapiedauer von Sunitinib wie sie aus der Literatur bekannt ist). M.E. reicht dies nicht aus, um Sunitinib aus der Option herauszunehmen und schon gar nicht, um dies mit den anderen Substanzen zu tun.	Siehe Tabelle 11	
34	15	3.3.2 / Seite 26	In der genetischen Datenbank der Johns-Hopkins-Universität (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) finden sich bislang vier molekulargenetisch	Es sind derzeit eine Reihe von erblichen Tumorsyndromen beschrieben, zu deren Spektrum ein erhöhtes Risiko für Nierenzellkarzinome gehört. Hierzu gehören das von-Hippel-Lindau-Syndrom, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom, die Hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom	Die Angaben im Hintergrundtext sind nicht mehr aktuell, es gibt deutlich mehr erbliche Tumorsyndrome, die mit einem erhöhten Nierenkarzinomrisiko einhergehen (beim Cowden-Syndrom/PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndrom z. B. Lebenszeitrisiko 35 %; GeneReviews). Die Syndrome müssten nicht unbedingt alle weiter ausgeführt werden, aber zumindest genannt werden. Aktuell entsteht der Eindruck, dass die genannten vier die einzigen Syndrome mit einem erhöhten Nierenkarzinomrisiko sind. z. B. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary Renal Cancer Syndromes. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. Januar 2014 [zitiert 23. Mai 2018];21(1). Verfügbar unter:	keine Änderung	nächste Updaterunde

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			definierte Syndrome, die mit einer Risikoerhöhung für die Entstehung von Nierenzellkarzinomen einhergehen: das von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL, OMIM #193300), Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD, OMIM #135150), die Hereditäre Leiomyomatose und Nierenzellkrebs (HLRCC, OMIM #150800) sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarz	sowie das Hereditäre Papilläre Nierenzellkarzinom. Zusätzlich besteht auch beim PTEN-Hamartoma-Tumor-Syndrom, dem BAP1-assoziierten Tumorsyndrom, der Tuberösen Sklerose, SDHX-assoziierten Tumorsyndromen und bei bestimmten Translokationen des Chromosoms 3 ein erhöhtes Risiko.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872053/		

Nr.	ID	Kapitel /Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literatur-angaben)	Entscheidung der LL-Gruppe	Begründung der Entscheidung
			inom (HPRCC, OMIM #605074)				

8. Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten

Bei der Aktualisierung der Leitlinie (Version 2.0, 2019) wurde der Umgang mit Interessenkonflikten in der Gruppe neu diskutiert. Die von den Mitgliedern der Leitliniengruppe angegebenen Sachverhalte und Beziehungen wurden durch die Projektleiter sowie einen Methodiker des OL-Office gesichtet.

Hinsichtlich des Umgangs mit Interessenkonflikten einigt sich die Leitliniengruppe auf folgende Regeln: Als moderater Interessenkonflikt wurde Aktienbesitz/Patente, Advisory-Board-Tätigkeiten, Berater- und Gutachtertätigkeit, industrielle Drittmittelforschung in verantwortlicher Position, festgelegt. Als Interessenkonflikt mit hoher Relevanz wurden festgelegt: Haupteinkommen durch Industrie (z. B. bei Wechsel in die Pharmaindustrie). Als Konsequenz gab es nach Selbsteinschätzung bei 5 Empfehlungen jeweils eine Enthaltung.

Die systematische Evidenzaufbereitung, die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, das strukturierte Konsensverfahren, die Diskussion der Interessen und Umgang mit Interessenkonflikte im Kick-off-Meeting sowie die öffentliche Konsultationsfassung können als protektive Faktoren gewertet werden, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken.

9. Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung der Leitlinie erfolgt über die Publikation der Leitlinie inklusive der Laienversion (Patientenleitlinie). Dabei werden die Plattformen der AWMF, der Fachgesellschaften und des Leitlinienprogramms Onkologie (OL) genutzt. Darüberhinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen der Jahrestagungen von DGU, DGHO und DKG. Zusätzlich werden Kurzfassungen in den Publikationsorganen der Fachgesellschaft erscheinen.

Daneben werden im Rahmen der Zertifizierungsprozesse uroonkologischer Krebszentren sowohl die Inhalte als auch die Erfüllung der Qualitätsindikatoren nachgefragt.

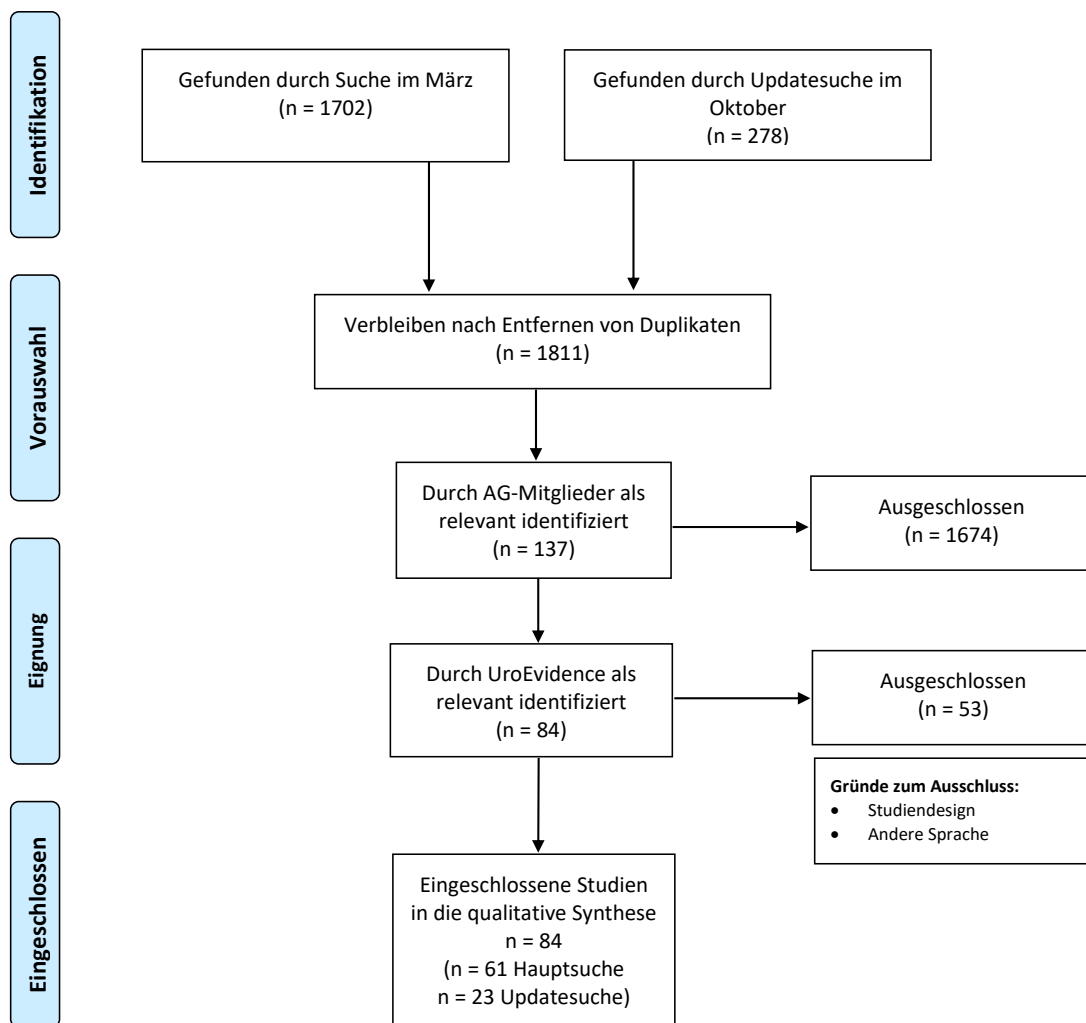
10. Anlagen

10.1. Recherchen der Aktualisierung 2018-2019

10.1.1. Zusammenfassung der Suche



PRISMA Flow Diagramm Literatursuche Systemtherapie



10.1.2. Suchfragen MEDLINE (via PubMed)

ID	Query
#1	Search Carcinoma, Renal Cell[MeSH Terms]
#2	Search Renal Cell Carcinoma*
#3	Search Kidney Neoplasms[MeSH Terms]
#4	Search Kidney Cancer*
#5	Search Kidney Neoplasm*
#6	Search Kidney Tumor*
#7	Search Kidney Tumour*
#8	Search Renal Cancer*
#9	Search Renal Neoplasm*
#10	Search Renal Tumor*
#11	Search Renal Tumour*
#12	Search (Clear-Cell Carcinoma* OR Renal Clear Cell Carcinoma* OR Clear Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell carcinoma)
#13	Search Hypernephroma*
#14	Search Papillary Renal Cell Carcinoma*
#15	Search Chromophobe Renal Cell Carcinoma*
#16	Search Non Clear Cell Carcinoma*
#17	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16)

ID	Query
#18	Search ("ultrasonography"[Subheading] OR "ultrasonography"[All Fields] OR "ultrasound"[All Fields] OR "ultrasonography"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[MeSH Terms] OR "ultrasonics"[All Fields])
#19	Search ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh] OR "MR Tomography"[tiab] OR "Magnetic Resonance Tomography"[tiab])
#20	Search ("Magnetic Resonance Angiography"[Mesh] OR "magnetic resonance angiography"[tiab])
#21	Search ("positron-emission tomography"[MeSH Terms] OR "positron-emission tomography"[tiab] OR "pet scan"[tiab] OR "pet scans"[tiab])
#22	Search (#18 OR #19 OR #20 OR #21)
#23	Search (#17 AND #22)
#24	Search ("sunitinib"[Supplementary Concept] OR "sunitinib"[tiab] OR "sorafenib"[Supplementary Concept] OR "sorafenib"[tiab] OR "pazopanib"[Supplementary Concept] OR "pazopanib"[tiab] OR "axitinib"[Supplementary Concept] OR "axitinib"[tiab] OR "temsirolimus"[Supplementary Concept] OR "temsirolimus"[tiab] OR "everolimus"[Supplementary Concept] OR "everolimus"[tiab] OR "bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[tiab] OR "tivozanib"[Supplementary Concept] OR "tivozanib"[tiab] OR "Nivolumab" [Supplementary Concept] OR " Nivolumab"[tiab] OR "Lenvatinib" [Supplementary Concept] OR " Lenvatinib"[tiab] OR "Cabozantinib" [Supplementary Concept] OR " Cabozantinib"[tiab])
#25	Search (#17 AND #24)
#26	Search ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR "tomography"[All Fields] OR "tomography"[MeSH Terms] OR "computer tomography"[tiab])
#27	Search (#23 AND #26)
#28	Search (#25 OR #27)
#29	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]))

ID	Query
#30	Search ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])
#31	Search (#29 AND #30)
#32	Search ("Systematic Review" OR ("Review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]))
#33	Search (#29 AND #32)
#34	Search ("meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields])
#35	Search (#29 AND #34)
#36	Search ("controlled clinical trial"[Publication Type] OR "Comparative Study"[Publication Type] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh])
#37	Search (#29 AND #36)
#38	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial
#39	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I
#40	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II
#41	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III
#42	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV
#43	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study

ID	Query
#44	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial
#45	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis
#46	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial
#47	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews
#48	Search (#47 OR #37 OR #35 OR #33 OR #31) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews
#49	Search (#47 OR #37 OR #35 OR #33 OR #31) Sort by: PublicationDate Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Publication date from 2016/09/01 to 2018/12/31

The Cochrane Library

ID	Query
#1	[mh "Carcinoma, Renal Cell"] or Renal Cell Carcinoma* or [mh "Kidney Neoplasms"] or Kidney Cancer* or Kidney Neoplasm* or Kidney Tumor* or Kidney Tumour* or Renal Cander* or Renal Neoplasm* or Renal Tumor* or Clear-cell Carcinoma* or Hypernephroma* or Papillary Renal Cell Carcinoma* or Chromophobe Renal Cell Carcinoma* or Non Clear Cell Carcinoma*
#2	Ultrasonography or "ultrasound" or [mh ultrasonography] or "ultrasound" or [mh ultrasonics] or "ultrasonics" or [mh Magnetic Resonance imaging] or "MR Tomography" or "Magnetic Resonance Tomography" or [mh Magnetic Resonance Angiography] or "magnetic resonance angiography" or [mh positron-emission tomography] or "positron-emission tomography" or "pet scan" or "pet scans"
#3	[mh tomography, x-ray computed] or "x-ray computed tomography" or "tomography" or [mh tomography] or [computer tomography]
#4	#1 and #2 and #3
#5	sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib OR cabozantinib OR lenvatinib OR nivolumab
#6	#1 and #5
#7	4# or #6

CINAHL

ID	Query
S1	(MH "carcinoma, renal cell+")
S2	Renal Cell Carcinoma* OR Kidney Cancer* OR Kidney Neoplasm* OR Kidney Tumor* OR Kidney Tumour* OR Renal Cancer* OR Renal Neoplasm* OR Renal Tumor* OR Renal Tumour* OR Clear-cell Carcinoma* OR Hypernephroma* OR Papillary Renal Cell Carcinoma* OR Chromophobe Renal Cell Carcinoma* OR Non Clear Cell Carcinoma* OR Renal Clear Cell Carcinoma* OR Clear Cell Carcinoma OR Clear Cell Renal Cell Carcinoma
S3	#S1 OR #S2
S4	(MH "Ultrasonography+")
S5	(MH "Magnetic Resonance Imaging+")

ID	Query
S6	(MH "Magnetic Resonance Angiography")
S7	(MH "Tomography, Emission-Computed+")
S8	"ultrasonography" OR "ultrasound" OR "ultrasonics" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "MR Tomography" OR "Magnetic Resonance Tomography" OR "Magnetic Resonance Angiography" OR "positron- emission tomography" OR "pet scan" OR "pet scans"
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8
S10	S3 AND S9
S11	"computer tomography"
S12	(MH "Tomography+")
S13	S11 OR S12
S14	S10 AND S13
S15	sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib OR cabozantinib OR lenvatinib OR nivolumab
S16	S3 AND S15
S17	S14 OR S16
S18	(MH "Animals+")
S19	(MH "Human")
S20	S18 NOT S19
S21	S17 NOT S20
S22	S17 OR S21
S23	(MH "Randomized Controlled Trials") OR "randomized controlled trial"
S24	(MH "Systematic Review")
S25	(MH "Meta Analysis")
S26	(MH "Comparative Studies")
S27	randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "Systematic Review" OR "meta-analysis" OR "controlled clinical trial" OR "Comparative Study" OR "Random Allocation" OR "Single-Blind Method" OR "Double-Blind Method"

ID	Query
S28	S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27
S29	S22 AND S28

EMBASE

ID	Query
#1	exp kidney tumor/
#2	(renal cell carcinoma* OR kidney cancer* OR kidney neoplasm* OR kidney tumor* OR kidney tumour* OR renal cancer* OR renal neoplasm* OR renal tumor* OR renal tumour* OR clear cell carcinoma* OR hypernephroma* OR papillary renal cell carcinoma* OR chromophobe renal cell carcinoma* OR non clear cell carcinoma*).tw.
#3	1 OR 2
#4	exp ultrasound/ OR exp nuclear magnetic resonance imaging/ OR exp magnetic resonance angiography/ OR exp positron emission tomography/ OR exp echography/
#5	exp ultrasonography/ OR exp ultrasound/ OR exp ultrasonics/ OR exp magnetic resonance imaging/ OR exp mr tomography/ OR exp magnetic resonance tomography/ OR exp magnetic resonance angiography/ OR exp positron-emission tomography/ OR exp pet scan/ OR exp pet scans/
#6	4 OR 5
#7	3 AND 6
#8	exp computer assisted tomography/ OR exp computer tomography/
#9	7 AND 8
#10	(Sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib or cabozantinib or lenvatinib or nivolumab).mp.
#11	3 AND 10
#12	9 OR 11
#13	limit 12 to (human AND (meta analysis or "systematic review") OR (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial) AND yr="2016 -Current")

Web of Knowledge

ID	Query
# 1	(TS=("ultrasonography" OR "ultrasound" OR "ultrasonics" OR "Magnetic Resonance Imaging" OR "MR Tomography" OR "Magnetic Resonance Tomography" OR "Magnetic Resonance Angiography" OR "positron-emission tomography" OR "pet scan" OR "pet scans")) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 2	(TS=("computer assisted tomography" OR "computer tomography" OR "x-ray computed tomography")) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 3	(TS=(sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib OR cabozantinib OR lenvatinib OR nivolumab)) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 4	(TS=("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial" OR "Systematic Review" OR "meta-analysis" OR "controlled clinical trial" OR "Comparative Study" OR "Random Allocation" OR "Single-Blind Method" OR "Double-Blind Method")) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 5	(TS=("Renal Cell Carcinoma" OR "Renal Cell Carcinomas" OR "Kidney Cancer" OR "Kidney Neoplasm" OR "Kidney Tumor" OR "Kidney Tumour" OR "Renal Cancer" OR "Renal Neoplasm" OR "Renal Tumor" OR "Renal Tumour" OR "Clear-cell Carcinoma" OR "Hypernephroma" OR "Papillary Renal Cell Carcinoma" OR "Chromophobe Renal Cell Carcinoma" OR "Non Clear Cell Carcinoma")) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 6	(#5 AND #2 AND #1) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 7	(#5 AND #3) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 8	(#7 OR #6) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018
# 9	(#8 AND #4) AND LANGUAGE: (English) Indexes=SCI-EXPANDED Timespan=2016-2018

10.2. Evidenztabellen

10.2.1. Themenkomplex V Systemtherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Abdel-Qadir, 2017, Cancer Treatment Reviews	Systematic review with meta-analysis	n= 77 phase III trials 2004-2015	To determine the risk of adverse cardiovascular events associated with these agents, we conducted SR of phase III and IV RCTs of adult patients with malignancy treated with routine care with or without an angiogenesis inhibitor	Patients aged 18 years or above, who are being treated for malignancy (solid or hematologic)	Aflibercept (4 trials) Bevacizumab (40 trials) Cabozantinib (1 trial) Pazopanib (2 trials) Ramucirumab (2 trials) Regorafenib (1 trial) Axitinib (1 trial) Sorafenib (10 trials) Sunitinib (9 trials) Vatalanib (2 trials) Vandetanib (5 trials)		Angiogenesis inhibitors vs. routine care <u>Risk of arterial thromboembolism</u> OR 1.52 (95% CI 1.17-1.98), NNH 141 <u>Cardiac dysfunction</u> OR 1.35 (95% CI 1.06-1.70), NNH 139 <u>Cardiac ischemia</u> OR 2.83 (95% CI 1.72-4.65), NNH 85 <u>Congestive Heart Failure</u> OR 1.66 (95% CI 0.84-3.30), NNH 410	Angiogenesis inhibitors increase the risk of hypertension, arterial thromboembolism, cardiac ischemia and cardiac dysfunction. There was no significant difference in cardiovascular risk between direct VEGF inhibitors and small molecule agents.	Einschluss fraglich, da verschiedene Krebsentitäten in die Ergebnisse einbezogen wurden	1++

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			inhibitor.				<p><u>Deep vein thrombosis</u></p> <p>OR 1.20 (95% CI 0.86-1.66), NNH 108</p> <p><u>Fatal cardiovascular events</u></p> <p>OR 1.26 (95% CI 0.63-2.53), NNH 1259</p> <p><u>Risk of hypertension</u></p> <p>OR 5.28 (95% CI 4.53-6.15), NNH 6</p> <p><u>Pulmonary embolism</u></p> <p>OR 0.94 (95% CI 0.58-1.52)</p> <p><u>Severe hypertension</u></p> <p>OR 5.59 (95% 4.67-6.69), NNH 17</p> <p><u>Unspecified thromboembolism</u></p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							OR 1.28 (95% 0.95-1.73), NNH 205 <u>Unspecified venous thromboembolism</u> OR 1.07 (95% 0.97-1.19), NNH 415			
Abdel-Rahman, 2018, Immunotherapy	Systematic review	n= 13 prospective trials (total) 2014-2017 n= 4 RCC trials Phase I-III trials	To assess the relationship between median OS and other end points in urinary carcinomas treated with PD-(L)1 inhibitors using a trial-based approach.	n= 2792 patients with advanced urinary cancer n= 1093 RCC patients	Pembrolizumab (2 trials) Nivolumab (2 trials) Atezolizumab (2 trials) Avelumab (1 trial) Durvaluma (1 trial) <u>RCC trials</u> Nivolumab (3 trials) Atezolizumab (1 trial)		RCC <u>Correlation of overall response rate with median OS</u> r= -0.397, n = 6, p = 0.436 <u>Correlation of progression-free survival with median OS</u> r= 0.394, n= 6, p= 0.440 <u>Correlation of 1-year survival rate and median OS</u>	Response evaluation criteria in solid tumors-defined overall response rate and progression-free survival are not reliable surrogate end points for median OS in trials of PD-(L)1 inhibitor therapy for urinary cancers.	Verschiedene Krebsentitäten in Studie inkludiert, hier wurden nur die Ergebnisse zum RCC extrahiert.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							r= 0.941, n= 6, p= 0.005			
Amzal, 2017, PLoS One	Network meta-analysis	5 RCTs 2009-2016 Results were reported over 36 mo Phase III trials	To evaluate PFS and OS of cabozantinib compared to everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib, and best supportive care in advanced RCC patients who progressed after previous VEGFR tyrosine-kinase inhibitor treatment.	> 18 years patients with previously treated advanced or mRCC <u>MSKCC risk category</u> Poor Intermediate Favourable	Cabozantinib Nivolumab Everolimus Sorafenib Everolimus Nivolumab Axitinib Sorafenib Placebo		OS (HR, 95% CI) <u>Axitinib vs. cabozantinib:</u> 1.96 (0.68, 5.7) <u>Axitinib vs. everolimus:</u> 1.3 (0.46, 3.67) <u>Axitinib vs. nivolumab:</u> 1.78 (0.62, 5.09) <u>Axitinib vs. placebo:</u> 0.78 (0.57, 1.07) <u>Axitinib vs. sorafenib:</u> 1 (0.79, 1.26) <u>Cabozantinib vs. axitinib:</u> 0.51 (0.18, 1.48) <u>Cabozantinib vs. everolimus:</u> 0.66 (0.53, 0.83)	Cabozantinib significantly improves PFS in advanced RCC. The results of our network meta-analysis did not show a statistical difference between cabozantinib and comparator therapies with regards to OS, except when compared to everolimus.		1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<u>Cabozantinib vs. nivolumab:</u> 0.9 (0.69, 1.19) <u>Cabozantinib vs. placebo:</u> 0.4 (0.14, 1.09) <u>Everolimus vs. axitinib:</u> 0.77 (0.27, 2.19) <u>Everolimus vs. cabozantinib:</u> 1.52 (1.21, 1.9) <u>Everolimus vs. nivolumab:</u> 1.37 (1.17, 1.61) <u>Everolimus vs. placebo:</u> 0.6 (0.22, 1.62) <u>Everolimus vs. sorafenib:</u> 0.77 (0.28, 2.12) <u>Nivolumab vs. axitinib:</u>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							0.56 (0.2, 1.62) <u>Nivolumab vs. cabozantinib:</u> 1.11(0.84, 1.46) <u>Nivolumab vs. everolimus:</u> 0.73 (0.62, 0.86) <u>Nivolumab vs. placebo:</u> 0.44 (0.16, 1.2) <u>Nivolumab vs. sorafenib:</u> 0.56 (0.2, 1.57) <u>Placebo vs. axitinib:</u> 1.29 (0.93, 1.77) <u>Placebo vs. cabozantinib:</u> 2.53 (0.91, 6.98) <u>Placebo vs. everolimus:</u> 1.67 (0.62, 4.49) <u>Placebo vs. nivolumab:</u> 2.28 (0.84, 6.23) <u>Placebo vs. sorafenib:</u> 1.28 (1.04, 1.59)			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Sorafenib vs. axitinib:</u> 1 (0.79, 1.27)</p> <p><u>Sorafenib vs. cabozantinib:</u> 1.97 (0.7, 5.57)</p> <p><u>Sorafenib vs. everolimus:</u> 1.3 (0.47, 3.58)</p> <p><u>Sorafenib vs. nivolumab:</u> 1.78 (0.64, 4.97)</p> <p><u>Sorafenib vs. placebo:</u> 0.78 (0.63, 0.97)</p> <p>PFS (HR, 95% CI)</p> <p><u>Axitinib vs. cabozantinib:</u> 2.13 (1.32, 3.43)</p> <p><u>Axitinib vs. everolimus:</u> 1.09 (0.7, 1.68)</p> <p><u>Axitinib vs. nivolumab:</u></p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							1.24 (0.78, 1.96) <u>Axitinib vs. placebo:</u> 0.33 (0.23, 0.46) <u>Axitinib vs. sorafenib:</u> 0.74 (0.58, 0.95) <u>Cabozantinib vs. axitinib:</u> 0.47 (0.29, 0.76) <u>Cabozantinib vs. everolimus:</u> 0.51 (0.42, 0.62) <u>Cabozantinib vs. nivolumab:</u> 0.58 (0.45, 0.74) <u>Cabozantinib vs. placebo:</u> 0.15 (0.11, 0.22) <u>Everolimus vs. axitinib:</u> 0.92 (0.59, 1.42) <u>Everolimus vs. cabozantinib:</u>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							1.96 (1.62, 2.37) <u>Everolimus vs. nivolumab:</u> 1.14 (0.97, 1.33) <u>Everolimus vs. placebo:</u> 0.3 (0.23, 0.4) <u>Everolimus vs. sorafenib:</u> 0.68 (0.48, 0.97) <u>Nivolumab vs. axitinib:</u> 0.81 (0.51, 1.29) <u>Nivolumab vs. cabozantinib:</u> 1.73 (1.35, 2.21) <u>Nivolumab vs. everolimus:</u> 0.88 (0.75, 1.03) <u>Nivolumab vs. placebo:</u> 0.26 (0.19, 0.36)			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Nivolumab vs. sorafenib:</u> 0.6 (0.41, 0.89)</p> <p><u>Placebo vs. axitinib:</u> 3.07 (2.2, 4.28)</p> <p><u>Placebo vs. cabozantinib:</u> 6.54 (4.65, 9.19)</p> <p><u>Placebo vs. everolimus:</u> 3.33 (2.51, 4.42)</p> <p><u>Placebo vs. nivolumab:</u> 3.79 (2.75, 5.22)</p> <p><u>Placebo vs. sorafenib:</u> 2.27 (1.83, 2.83)</p> <p><u>Sorafenib vs. axitinib:</u> 1.35 (1.05, 1.74)</p> <p><u>Sorafenib vs. cabozantinib:</u> 2.88 (1.92, 4.31)</p> <p><u>Sorafenib vs. everolimus:</u></p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							1.47 (1.03, 2.1) <u>Sorafenib vs. nivolumab:</u> 1.67 (1.13, 2.46) <u>Sorafenib vs. placebo:</u> 0.44 (0.35, 0.55)			
Armstrong , 2016, Lancet Oncol	RCT (phase II)	n= 108 USA, Canada, UK 2010-2013 <u>Overall follow-up</u> Median: 13 mo (6-22 mo)	To compare the mTOR inhibitor everolimus and the VEGF receptor inhibitor sunitinib in patients with non-clear-cell RCC.	<u>Median age</u> Sunitinib: 59 y (24-100 y) Everolimus: 64 y (29-90 y) <u>Male %</u> Sunitinib: 73% Everolimus: 77% advanced RCC <u>MSKCC risk category</u> 0 (n= 29) 1-2 (n= 64)	Sunitinib (50 mg/day; 6-week cycles of 4 weeks with treatment followed by 2 weeks without treatment) n= 51	Everolimus (10 mg/day) n= 57	Sunitinib vs. everolimus <u>PFS</u> 8.3 mo (80% CI 5.8-11.4) vs 5.6 mo (5.5-6.0) HR 1.41 (80% CI 1.03-1.92), p= 0.16 <u>Median OS</u> Sunitinib: 13.2 mo (9.7-37.9 mo) Everolimus: 31.5 mo (9.7-37.9 mo) <u>OS</u> HR 1.12 (95% CI 0.7-2.1) p= 0.60	In patients with metastatic non-clear-cell RCC, sunitinib improved PFS compared with everolimus.		1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				≥3 (n= 15)			<u>Grade 3-4 toxic effects</u> Hypertension: 24% vs. 2% Infection: 12% vs. 7% Diarrhoea: 10% vs. 2% Pneumonitis: 0% vs. 9% Stomatitis: 0% vs. 9% Hand-foot syndrome: 8% vs. 0%			
Bamias, 2017,	Systematic review	n= 14 guidelines	To present the results				<u>First Line Therapy</u>			2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Oncologist		2008-2015	of a SR of the current RCC guidelines and the critical evaluation of the evidence.				<ul style="list-style-type: none"> - Interleukin-2 and interferon-a use has been limited - Anti-VEGF agents and mTOR inhibitors have shown superiority to interferon-a - mTORI everolimus followed by sunitinib produced inferior results compared with the reverse sequence - Sunitinib, pazopanib, and the combination bevacizumab+IFNa are recommended <p>Poor risk patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temsirolimus <p><u>Second-Line</u></p> <p>For patients with primary treatment with cytokine:</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<ul style="list-style-type: none"> - Sorafenib, axitinib, and pazopanib - Nivolumab and cabozantinib have shown OS superiority over everolimus - Combination of everolimus and a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, lenvatinib, produced superior PFS compared with everolimus alone 			
Bandini, 2018, Clinical Genitourinary Cancer	Systematic review	n= 17 trials	To review adjuvant therapies in nonmetastatic RCC.	pT1-4 N0-1 M0-1	<u>Historical Adjuvant Therapies</u> Cytokines Vaccines Other approaches (hormone, radiotherapy, thalidomide therapy)	<u>Contemporary Adjuvant Therapies</u> Monoclonal antibodies Tyrosine kinase inhibitors mTOR Inhibitors Checkpoint Immunotherapy	<u>Historical adjuvant therapies</u> - no improvement in DFS and OS - nonnegligible toxicity <u>Tyrosine kinase inhibitors</u> - controversial results	Many traditional therapies have shown no success as adjuvant therapy for nonmetastatic RCC after nephrectomy. Adjuvant target therapy in nonmetastatic RCC has not shown any survival benefit. The routine use of adjuvant	Einschluss fraglich, passt eher zu dem Kapitel „Adjuvante und neoadjuvante Therapien“	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
						Inhibitor Agents		therapy in nonmetastatic RCC patients is not indicated.		
Barroso-Sousa, 2018, JAMA	SR + MA	n=38 RCTs (8 phase 3 studies; 1, phase 2/3; 14, phase 2; 2, phase 1/2; and 13, phase 1) 7551 patients eligible for meta-analysis (melanoma n = 3346 patients, non-small-cell lung cancer n = 1906 patients, and renal cell carcinoma	To compare incidence and risk of endocrine AEs following treatment with US FDA approved immune checkpoint inhibitor regimens.	PubMed search in July 2016 Including patients with advanced solid tumors	ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab Regimens were categorized by class into monotherapy with a PD-1 inhibitor (n = 4953 patients), a CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) inhibitor (n = 1013 patients), or a PD-L1 (programmed cell death 1 ligand 1) inhibitor (n = 1010 patients), and combination		hyperthyroidism, hypophysitis: Patients on the combination regimen were significantly more likely to experience hypothyroidism (OR 3.81; 95% CI, 2.10-6.91, P < .001) and hyperthyroidism (OR, 4.27; 95% CI, 2.05-8.90; P = .001) than patients on ipilimumab. Compared with patients on ipilimumab, those on PD-1 inhibitors had a higher risk of developing hypothyroidism (OR, 1.89; 95% CI, 1.17-3.05; P = .03).	Our study provides more precise data on the incidence of endocrine dysfunctions among patients receiving ICI regimens. Patients on combination therapy are at increased risk of thyroid dysfunction and hypophysitis.	<i>Gemischte Krebspatientenpopulation</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		n = 664 patients)			therapy with PD-1 (nivolumab) plus CTLA-4 inhibitors (ipilimumab) (n = 575 patients).		<p>The risk of hyperthyroidism, but not hypothyroidism, was significantly greater with PD-1 than with PD-L1 inhibitors (OR, 5.36; 95% CI, 2.04-14.08; P = .002).</p> <p>Patients who received PD-1 inhibitors were significantly less likely to experience hypophysitis than those receiving ipilimumab (OR, 0.29; 95% CI, 0.18-0.49; P < .001), those who received combination therapy were significantly more likely to develop it (OR, 2.2; 95% CI, 1.39-3.60; P = .001).</p> <p>primary adrenal insufficiency:</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							no statistical inferences due to small number of events. insulin-deficient diabetes: no statistical inferences due to small number of events.			
Beaumont, 2016, Cancer	RCT (phase III)	n= 1110 <u>Median follow-up</u> 600 days	To evaluate the overall effect of pazopanib and sunitinib treatment differences on the quality of survival for patients with mRCC.	<u>Median age</u> Pazopanib: 61 y (18-88 y) Sunitinib: 62 y (23-86 y) <u>Male %</u> Pazopanib: 71% Sunitinib: 75% advanced RCC	Pazopanib 800 mg/day with no days off n= 557	Sunitinib 50 mg/ day for 4 wk and then 2 wk without treatment n= 553	<u>Mean time with grade 3 or 4 toxicity</u> Pazopanib: 68 days (95% CI 57-78 days) Sunitinib: 98 days (95% CI 84-112 days) <u>Mean time without symptoms of disease or grade 3/4 toxicity of treatment</u> Pazopanib: 248 days (95% CI 229-267 days)	Patients randomized to pazopanib had a slightly longer quality-adjusted time without symptoms or toxicity in comparison with sunitinib patients, and this was primarily due to the reduced length of time	post hoc analysis of a RCT (phase III)	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				<u>MSKCC risk category</u> Poor (n=119) Intermediate (n= 650) Favourable (n= 303)			Sunitinib: 228 days (95% CI 210-245 days) <u>Mean time after tumor progression or relapse</u> Pazopanib: 169 days (95% CI 152-186 days) Sunitinib: 145 days (95% CI 128-162 days)	with grade 3 or 4 toxicity.		
Bersanelli, 2018, Cancer Management and Research	SR	n=7 publications (5 papers about the same CABOSUN phase II RCT; 2 network MA)	to point out any evidence published to date about first-line treatment with cabozantinib for	PubMed search in June 2018 previously untreated mRCC patients	Cabozantinib	Trial data: Sunitinib In network MA: Nivolumab plus ipilimumab, axitinib, sorafenib, sunitinib,	<u>[siehe Bersanelli, 2018, S. 3777, Table 1]</u> whole trial as well as subgroup analyses: PFS and ORR (not OS, safety) outcomes in favour of cabozantinib (statistically significant)	cabozantinib may be a viable first-line option in mRCC patients with intermediate or poor risk (IMDC) advantage in terms of progression-free survival, despite quite high rates	<i>Trials in progress with the use of cabozantinib for previously untreated patients with advanced renal cancer (estimated completion date 2020):</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		Identification of 6 studies currently in progress.	mRCC patients			atezolizumab plus bevacizumab	in both network MA: PFS (not OS, AEs) in favour of PFS (statistically significant)	of G3-4 toxicity, modest objective response rate, and no survival advantage. Nevertheless, given the availability of an immunotherapy combination that significantly improved overall survival for the same population in a Phase III trial and the indisputable efficacy of cabozantinib as second-line treatment, this drug may be devoted as a rescue option in patients progressive to primary therapy.	<i>NCT03170960</i> , <i>NCT03141177</i> <i>CheckMate 9ER</i> , <i>CABORE</i> , <i>NCT02761057</i> <i>PAPMET</i> , <i>NCT03354884</i> <i>BONSAI</i> , <i>NCT03541902</i> <i>CABOSUN II</i>	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Cella, 2016, Lancet Oncol	RCT (phase III)	n= 821 146 oncology centres in 24 countries 2012-2014 <u>Median follow-up</u> Nivolumab : 18.3 mo (11.6–22.8 mo) Everolimus: 17.2 mo (7.2–21.4 mo)	To compare HRQoL between treatment groups.	<u>Median age</u> Nivolumab: 62 y (53-68 y) Everolimus: 62.5 y (56-69 y) <u>Male %:</u> Nivolumab: 77% Everolimus: 74% advanced RCC <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 96) Intermediate (n= 347) Favourable (n= 263)	Nivolumab 3 mg/kg every 2 wk n= 362	Everolimus 10 mg once per day n= 344	<u>Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms score</u> MD: 1.6 (95% CI 1.4–1.9) <u>Meaningful HRQoL improvement</u> Nivolumab: 55% Everolimus: 37% (p< 0.0001) <u>Median time to HRQoL improvement</u> Nivolumab: 4.7 mo (95% CI 3.7–7.5) Everolimus: median not reached	Nivolumab was associated with HRQoL improvement compared with everolimus in previously treated patients with advanced RCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Cella, 2018, Journal of Clinical Oncology	RCT (phase III)	n= 658 26 countries	Quality of life outcomes for cabozantinib vs. everolimus in patients with mRCC.	<u>Median age</u> Cabozantinib: 62.5 y (32-86 y) Everolimus: 62 y (31-84 y) <u>Male %</u> Cabozantinib: 77% Everolimus: 73% previously treated patients with advanced RCC <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 84) Intermediate (n= 274)	Cabozantinib orally 60 mg once daily n= 330	Everolimus orally 10 mg once daily n= 328	FKSI-19 Total, FKSI-DRS, and EQ-5D <u>Total</u> no differences <u>Individual FKSI-19 items</u> Cabozantinib: worse diarrhea and nausea Everolimus: worse shortness of breath <u>Median time to deterioration</u> Cabozantinib: 5.5 mo Everolimus: 3.7 mo p< 0.001 Baseline FKSI-DRS scores higher than the median population values	The METEOR trial showed that QoL declined initially and was generally maintained over time to a similar extent in both the cabozantinib and everolimus arms. Compared with everolimus, cabozantinib extended time to deterioration overall and markedly improved time to deterioration in patients with bone metastases.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				Favourable (n=300)			were associated with improved OS in both treatment arms.			
Chang, 2016, Journal of Cancer Research and Therapeutics	Meta-analysis	n= 10 RCTs 2007-2016 Phase II-III Jadad score: 3-5 ¹	To investigate the therapeutic effects in patients with RCC who were receiving antiangiogenic drugs.	RCC patients without previously cancer immunotherapy or other molecular targeted therapy	Antiangiogenic agents (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Bevacizumab+ interferon)	Control group (Everolimus, Interferon, Placebo, Interferon+ placebo)	Antiangiogen vs. control group <u>ORR</u> OR 2.93 (95% CI 2.42-3.55) p< 0.00001 <u>Stable disease rate</u> OR 1.45 (95% CI 1.25-1.68) p< 0.00001 <u>Progressive disease rate</u> OR 0.25 (95% CI 0.21-0.30) p< 0.00001 <u>PFS</u> OR 0.65 (95% CI 0.58-0.74) p< 0.00001	Sorafenib, sunitinib, and the combination of bevacizumab and interferon are more effective in stabilizing disease, but they have higher risk of hypertension.		1-

¹ Risk of Bias tool with a scale from 0 (= high risk of bias) to 5 (= low risk of bias)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Median OS</u></p> <p>OR 0.88 (95% CI 0.77-1) p< 0.00001</p> <p>Subgroup analysis</p> <p><u>Sorafenib and pazopanib vs. placebo</u></p> <p>Median PFS: OR 0.52 (95% CI 0.45-0.60) p< 0.00001</p> <p><u>Sunitinib and pazopanib vs. interferon</u></p> <p>Median OS: OR 0.87 (95% CI 0.76-0.99) p= 0.03</p> <p><u>Sunitinib, sorafenib, and pazopanib vs. control group</u></p> <p>Hypertension: OR 8.40 (95% CI 6.41-11.00) p< 0.00001</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<u>Sunitinib and pazopanib vs. control group</u> Hyperglycemia: OR 1.26 (95% CI: 0.85–1.88) $p= 0.25$			
Chang, 2016, Oncotarget	Network meta-analysis	n= 11 RCTs (phase III) 2007-2014	To provide a clinically useful summary of the results that can be used to guide treatment decisions.	n= 7597 first-line treated patients with mRCC	Twelve different treatment arms were assessed: Interferon- α Temsirolimus Sorafenib Sunitinib Pazopanib Axitinib Tivozanib Interferon- α + interleukin-2 + fluorouracil Bevacizumab + Interferon- α Interferon- α + placebo Temsirolimus+ bevacizumab		<u>Sunitinib vs. interferon-α</u> PFS: SMD=- 5.68 (95% CI -10.76,-0.86) $p< 0.001$ <u>Sunitinib vs. placebo</u> PFS: SMD=-6.71 (95% CI -12.65,- 0.79) $p< 0.001$ <u>Pazopanib vs. placebo</u> PFS: SMD=5.13 (95% CI 0.43, 10.09) $p< 0.001$ <u>Ranking highest probability of best</u>	The cumulative ranking probability curve indicated that sunitinib had the highest probability of being the best treatment modality in terms of PFS and it also had the highest probability of being the safest drugs as the first-line treatment when it came to	Selektive Ergebnisdarstellung. Nur die signifikanten Ergebnisse der Networkanalyse zum PFS wurden berichtet. Vollständige Ergebnisse können der Table 2 und der Figure 2 entnommen werden.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
					Placebo		<p><u>treatment modality PFS</u></p> <p>Sunitinib (2.36) Axitinib (3.22) Pazopanib (3.69)</p> <p><u>Ranking lowest probability of best treatment modality PFS</u></p> <p>1. Placebo (8.83) 2. Interferon-α (7.95) 3. Interleukin alone (7.93)</p> <p><u>Ranking highest probability safest drug</u></p> <p>1. Sunitinib (7.43) 2. Pazopanib (6.80)</p> <p><u>Ranking lowest probability safest drug</u></p>	serious adverse events. Sunitinib might be the best choice of first-line treatment for patients with mRCC because it has the most favorable balance between efficacy and safety.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							1. Bevacizumab+ interferon- α (2.52) 2. Axitinib (3.42)			
Chen, 2016, Translational Oncology	Systematic review with meta-analysis	n= 4 RCTs 2014-2015 3 studies= melanoma patients 1 study= mRCC patients	To evaluate anti-programmed cell death-1 immunotherapy (nivolumab or pembrolizumab) for overall efficacy, safety, and effective dose relative to standard chemotherapy or other conventional drugs in the treatment of	n= 1294 carcinoma patients	<u>Anti-programmed cell death-1 treatment</u> Nivolumab (3 trials) Pembrolizumab (1 trial)	<u>Control group</u> Placebo No intervention Conventional therapies (surgery, chemotherapy, or radiotherapy) Complementary or alternative medicine	mRCC <u>Nivolumab 0.3 mg vs. 2 mg</u> Overall response: RR 0.90 (95% CI 0.44-1.83) p= 0.77 PFS: MD -1.30 (95% CI -2.71-0.11) p= 0.07 OS: MD -7.30 (95% CI -13.20 to -1.40) p= 0.02 <u>Nivolumab 0.3 mg vs 10 mg</u> Overall response:	Results suggest that anti-programmed cell death-1 therapy is indeed a promising approach for the treatment of malignant tumors, with significant improvements in PFS, OS, and 1-year survival rates relative to chemotherapy and other treatments, and fewer adverse events.	Verschiedene Krebsentitäten in Studie inkludiert, hier wurden nur die Ergebnisse zum RCC extrahiert.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			malignant tumors.				RR 0.98 (95% CI 0.47-2.04) p= 0.95 PFS: MD -1.50 (95% CI -3.08-0.08) p= 0.06 OS: MD -6.50 (95% CI -5.89-2.89) p= 0.17			
Choueiri, 2016, Lancet Oncol	RCT (phase III)	n= 658 173 hospital and outpatient clinics in 26 countries 2013-2014 <u>Median follow-up</u> Cabozantinib: 18.7	To report the final OS results based on an unplanned second interim analysis.	<u>Median age</u> Cabozantinib: 63 y (56-68 y) Everolimus: 62y (55-68 y) <u>Male %</u> Cabozantinib: 77% Everolimus: 73%	Cabozantinib 60 mg once a day n= 330	Everolimus 10 mg once a day n= 328	<u>Median OS</u> HR 0.66 (95% CI 0.53-0.83) p= 0.00026 <u>PFS</u> HR 0.51 (95% CI 0.41-0.62) p< 0.0001 <u>ORR</u> 17% (13-22%) vs. 3% (2-6%) p< 0.0001	Treatment with cabozantinib increased OS, delayed disease progression, and improved the objective response compared with everolimus. Based on these results, cabozantinib should be considered as a new standard-of-care treatment		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		mo (16.1–21.1 mo) Everolimus: 18.8 mo (16-21.2 mo)		advanced or metastatic clear-cell RCC <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 84) Intermediate (n= 274) Favourable (n= 300)			<u>Grade 3 or 4 adverse events</u> Overall: 39% vs. 40% Hypertension: 15% vs. 4% Diarrhoea: 13% vs. 2% Fatigue: 11% vs. 7% Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: 8% vs. 1% Anaemia: 6% vs. 17% Hyperglycaemia: 1% vs. 5% Hypomagnesaemia: 5% vs. 0%	option for previously treated patients with advanced RCC.		
Choueiri, 2017, J Clin Oncol	RCT (phase II)	n= 157 2013-2015 <u>Median follow-up</u> 21.4 mo	To evaluate cabozantinib compared with sunitinib as first-line therapy in patients	<u>Median age</u> Cabozantinib: 63 y (40-82 y) Sunitinib: 64 y (31-87 y) <u>Male %</u> Cabozantinib: 83.5%	Cabozantinib 60 mg once per day n= 79	Sunitinib 50 mg once per day; 4 wk on, 2 wk off n= 78	<u>Median PFS</u> Cabozantinib: 8.2 mo (95% CI 6.2 -8.8 mo) Sunitinib: 5.6 mo (95% CI 3.4- 8.1 mo) <u>Median OS</u>	Cabozantinib demonstrated a significant clinical benefit in PFS and ORR over standard-of-care sunitinib as first-line therapy in patients with		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			with mRCC.	<p>Sunitinib: 57% patients with mRCC</p> <p><u>IMDC risk group</u></p> <p>Poor (n= 30)</p> <p>Intermediate (n= 127)</p>			<p>Cabozantinib: 30.3 mo (95% CI 14.6- 35 mo)</p> <p>Sunitinib: 21.8 mo (95% CI 16.3- 27.0 mo)</p> <p>HR 0.80 (95% CI, 0.50 to 1.26)</p> <p>34% reduction in rate of progression or death</p> <p>adjusted HR 0.66 (95% CI, 0.46 - 0.95) p= 0.012</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Cabozantinib: 33% (95% CI 23% - 44%)</p> <p>Sunitinib: 12% (95% CI 5.4% - 21%)</p> <p><u>Overall grade 3 or 4 adverse events</u></p> <p>Cabozantinib: 67%</p>	intermediate- or poor-risk mRCC.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib: 68%</p> <p><u>Adverse events</u> <u>Cabozantinib vs. Sunitinib</u></p> <p>Diarrhea: 10% vs. 11%</p> <p>Fatigue: 6% vs. 15%</p> <p>Hypertension: 28 vs. 22%</p> <p>Palmar-plantar erythrodysesthesia: 8% vs. 4%</p> <p>Hematologic adverse events: 3% vs. 22%</p>			
Choueiri, 2018, European Journal of Cancer	phase II Alliance A031203 CABOSUN randomized trial	n= 157 USA 2013-2015 <u>Median follow-up</u> 35.4 mo (31.4-40.4 mo)	To report results of independent assessment of PFS and ORR as well as updated overall survival for the CABOSUN trial in	<u>Median age</u> Cabozantinib: 63 y (56-69 y) Sunitinib: 64 y (57-71 y) <u>Male %</u> Cabozantinib: 84%	Cabozantinib 60 mg daily n= 79	Sunitinib 50 mg daily (4 wk on/2 wk off) n= 78	<u>Median PFS</u> Cabozantinib: 8.6 mo (95% CI 6.8-14.0 mo) Sunitinib: 5.3 mo (95% CI 3.0-8.2) HR 0.48 (95% CI 0.31-0.74) <u>ORR</u>	Cabozantinib treatment significantly prolonged PFS with sunitinib as initial systemic therapy for advanced RCC of poor or intermediate risk.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			patients with advanced RCC of intermediate or poor risk.	Sunitinib: 73% untreated patients with advanced RCC <u>IMDC risk group</u> Poor (n= 30) Intermediate (n= 127)			Cabozantinib: 20% (95% CI 12.0-30.8%) Sunitinib: 9% (95% CI 3.7-17.6%) <u>Median OS</u> Cabozantinib: 26.6 mo (95% CI 14.6-not estimable) Sunitinib: 21.2 mo (95% CI 16.3-27.4) HR 0.80 (95% CI 0.53-1.21) <u>Grade 3 or 4 adverse events</u> Cabozantinib: 68% Sunitinib: 65%			
Choueiri, 2018, Oncologist	multicenter, open label nonrandomized phase Ib, dose finding	USA, September 2013 and July 2014	To assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamic and	n=18 (2 females) median age (range) 62 (35-77) y	TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) with Axitinib TRC105 dose was escalated in		Disease progression: 12 by RECIST, 4 based on clinical criteria	TRC105 at 8 and 10 mg/kg weekly was well tolerated in combination with axitinib, with encouraging	A multicenter, randomized phase II trial of TRC105 and axitinib has recently completed enrollment	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
	clinical trial (NCT01806064)		antitumor activity of TRC105 when given concurrently with axitinib to adult patients with mRCC who progressed following prior treatment with at least one VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI).	clear cell: 13 non-clear cell: 5 (median number of prior therapies = 3)	two serial cohorts of patients with an initial axitinib dose of 5 mg p.o. b.i.d. TRC105 was administered weekly, with the initial dose divided over 2 days, by which 3 mg/kg was given on Cycle 1 Day 1 and the balance of the first weekly dose (5 or 7 mg/kg) was given on Cycle 1 Day 4. Escalating weekly doses of TRC105 at 8 or 10 mg/kg together with axitinib.		SAE: n=2 (reported as unrelated to treatment) study withdrawal: 1 adverse events: The two drugs were well tolerated together and adverse events were similar regardless of the TRC105 dose level.	evidence of activity in patients with mRCC.	(NCT01806064). <i>authors report relationships with pharmaceutical industry</i>	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Ciccarese, 2017, Immunotherapy	Meta-analysis	n=11 phase II-III RCTs 2015-2016 1 = RCC trial Jadad score: 8/11 trials ≥3	To assess the incidence and relative risk of pulmonary toxicity in patients treated with anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies.	n= 6004 carcinoma patients n= 803 advanced RCC patients	<u>Anti-PD1/PD-L1 therapy</u> Nivolumab Pembrolizumab	<u>Control group</u> Cytotoxic chemotherapy (8 trials) mTOR inhibitor (1 trial) Ipilimumab (2 trials)	<u>Incidence of anti-PD-1-related pulmonary toxicity</u> Any grade: 2.9% High grade: 1.0% <u>Anti-PD-1 monoclonal antibodies vs. standard therapy</u> Any-grade toxicity: RR 2.65 (95% CI 0.98-7.2) p= 0.06 High-grade toxicity: RR 1.40 (95% CI 0.79-2.5) p= 0.25	Anti-PD-1-related pulmonary toxicity represents a rare and generally mild-in-severity toxic effect.	Einschluss fraglich, da verschiedene Krebsentitäten	1-
Ciccarese, 2017, European journal of cancer	Meta-analysis	n= 4 RCTs 2014-2016 Jadad score: 2-3	To compare the efficacy of VEGFR-TKIs and mTORi for the treatment of non-clear cell	n= 332 patients non-clear cell RCC and clear cell RCC patients	<u>VEGFR-TKi</u> Sunitinib Sorafenib n= 164	<u>mTORi</u> Everolimus Temsirolimus n= 168	TKi vs. mTORi <u>PFS</u> HR 0.71 (95% CI 0.60-0.84) p< 0.0001 <u>OS</u> HR 0.86 (95% CI 0.67-1.12; p = 0.27)	Treatment with TKis significantly improves PFS, but not OS, when compared with mTORi. Sunitinib as first-line therapy reduces the risk of progression compared with		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			RCC patients.	<u>MSKCC risk category</u> Poor Intermediate Favourable			<u>ORR</u> RR 2.21 (95% CI 0.87-5.60) p= 0.09 Sunitinib vs. everolimus (first-line treatment) <u>PFS</u> HR 0.67 (95% CI 0.56-0.80) p< 0.00001	everolimus; therefore, supporting the standard treatment paradigm broadly used for clear cell RCC patients.		
Cirkel, 2017, JAMA Oncol	RCT (phase II)	n= 101 Netherlands 2012-2014 followed for at least one year	To test the hypothesis that an 8-week rotating treatment schedule with pazopanib and everolimus delays disease progression, exhibits more	<u>Median age</u> Pazopanib/ everolimus: 65y (44-87 y) Pazopanib: 67 y (38-82 y) <u>Male %</u> Pazopanib/ everolimus: 73% Pazopanib: 63%	<u>Rotating arm</u> Pazopanib 800 mg/d and everolimus 10 mg/d n= 52	Pazopanib 800 mg/d n= 49	<u>One-year PFS</u> Pazopanib/ everolimus: 45% (95% CI 33-60%) Pazopanib: 32% (95% CI 21-49 %) <u>Median time until first progression or death</u> Pazopanib/ everolimus: 7.4 mo (95% CI 5.6-18.4 mo)	Rotating treatment did not result in prolonged PFS, fewer toxic effects, or improved QoL. First-line treatment with a VEGF inhibitor remains the optimal approach in metastatic clear cell RCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			favorable toxic effects, and improves QoL when compared with continuous treatment with pazopanib.	systemic treatment-naïve advanced or metastatic clear cell RCC patients <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 15) Intermediate (n= 59) Favourable (n= 26)			Pazopanib: 9.4 mo (95% CI 6.6-11.9 mo) p= 0.37 <u>Adverse effects</u> Mucositis, anorexia, and dizziness were more prevalent in the Pazopanib/everolimus group. No difference in QoL was observed.			
Conforti, 2018, Lancet Oncol	SR + MA	n=20 RCTs phase 2 and 3 (on 11.351 patients) most of them on melanoma and head	to assess the heterogeneity of immune checkpoint inhibitor efficacy between men and women.	Seven trials were done in patients with melanoma, six in patients with non-smallcell lung cancer, two in head and neck cancer, and one each in small-cell lung	ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, or pembrolizumab, alone or in combination with other drugs (chemotherapy or other immunological compounds),	placebo or non-immunological drugs	overall survival according to sex: Men, all trials: HR 0.72 (95% CI 0.65–0.79) in male patients treated with immune checkpoint inhibitors, compared with men treated in control groups.	Immune checkpoint inhibitors can improve overall survival for patients with advanced cancers but the magnitude of benefit is sex-dependent. Future research	<i>indirect evidence</i>	1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		and neck cancers, only the study of Motzer 2015 (nivolumab vs everolimus) includes renal cell carcinoma patients		cancer, renal cell carcinoma, urothelial tumours, gastric tumours, and mesothelioma.			<p>Women, all trials: HR 0.86 (95% CI 0.79–0.93) compared with control groups. (p=0.0019).</p> <p>Men, Motzer trial: HR 0.73 (95% CI 0.58–0.92)</p> <p>Women, Motzer trial: HR 0.84 (95% CI 0.57–1.24)</p>	should guarantee greater inclusion of women in trials.		
Crist, 2017, Crit Rev Oncol Hematol	Systematic review	n= 16 clinical trials 2003-2015 Phase II-III Jadad score 3-5	To illustrate the bleeding risks associated with targeted therapies used in the treatment of mRCC.	mRCC patients with first- and second-line therapy	Sorafenib (5 trials) Axitinib (2 trials) Sunitinib (3 trials) Pazopanib (2 trials) Cabozantinib (1 trial) Lenvatinib (1 trial)		<p><u>Bleeding event incidence</u></p> <p>Pazopanib: 9-14%</p> <p>Sunitinib: 13-18%</p> <p>Cabozantinib: 4%</p> <p>Lenvatinib: 13%</p> <p>Everolimus: 10-24%</p> <p>Temsirolimus: 20%</p> <p>Bevacizumab: 6-33%</p>	The incidences of bleeding events ranged from 1 to 36%, and incidences of thrombocytopenia ranged from 2 to 78%. Available serious bleeding adverse events ranged from 1 to 7%. The		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
					Bevacizumab (3 trials) Everolimus (1 trial) Temsirolimus (1 trial)		Axitinib: 2% Sorafenib: 5-15% <u>Incidence of bleeding for first-line therapy</u> 6-33% <u>Incidence of bleeding for subsequent lines of therapy</u> 4-36% <u>Serious bleeding event incidence</u> 1-7% Pazopanib: 3-4% Sunitinib: 6-7% Everolimus: 3% Temsirolimus: 2% Axitinib: 1-4% Sorafenib: 2-4% <u>Thrombocytopenia</u>	highest percentage of bleeding incidences were seen with bevacizumab, while the lowest percentage of bleeding incidences were seen with axitinib.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							2-78% Pazopanib: 33-41% Sunitinib: 6-78% Everolimus: 23% Bevacizumab: 6-10% Axitinib: 15% Sorafenib: 12-14%			
Cui, 2017, Therapeutics and Clinical Risk Management	Systematic review with meta-analysis	n= 12 randomized phase II-III 2015-2017 Jadad score 3-5 1 trial = advanced RCC	To determine the relationship between the risks of pneumonitis and pneumonitis-related death and PD-1 inhibitor treatment in patients with cancer.	n= 6240 carcinoma patients n= 803 advanced RCC patients	<u>PD-(L)1 inhibitor</u> Pembrolizumab (6 trials) Nivolumab (4 trials) Comparison pembrolizumab & nivolumab (2 trials)	<u>Control group</u> Chemotherapy Dacarbazine Docetaxel Everolimus Ipilimumab	<u>All-grade pneumonitis</u> OR 4.59 (95% CI 2.51-8.37) $p < 0.00001$ <u>High-grade pneumonitis</u> OR 3.83 (95% CI: 1.54-9.48) $p = 0.004$ <u>Pneumonitis-related death</u> OR 2.47 (95% CI 0.41-14.81) $p = 0.32$	PD-1 inhibitors were associated with increased risks of all-grade and high-grade pneumonitis compared with chemotherapy or placebo controls in patients with cancer. Treated cancer appeared to have no effect on the risk of pneumonitis.	Einschluss fraglich, da verschiedene Krebsentitäten	1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Nivolumab/ ipilimumab combination therapy vs. nivolumab monotherapy</p> <p><u>All-grade pneumonitis</u></p> <p>OR 3.54 (95% CI: 1.52-8.23) $p= 0.003$</p> <p><u>High-grade pneumonitis</u></p> <p>OR 2.35 (95% CI: 0.45-12.13) $p= 0.31$</p> <p>Pembrolizumab vs. control group</p> <p><u>Pneumonitis-related death</u></p> <p>OR 3.06 (95% CI 0.35-27.13) $p= 0.32$</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Dai, 2017, Journal of the American Academy of Dermatology	Systematic review with meta-analysis	n= 36 phase II-III trials 2007-2015	To determine the incidence and risk of development of targeted therapy induced pigmentary changes.	n= 8052 patients	Cabozantinib Imatinib Ipilimumab Nivolumab Pazopanib Pembrolizumab Sorafenib Sunitinib		<p><u>Incidence of all-grade pigmentary changes in skin</u></p> <p>The lowest incidence, 0.7%, was noted in the pazopanib arm (n = 554) of a randomized, open-label, phase III trial involving patients with mRCC.</p> <p><u>Incidence of all-grade pigmentary changes in hair</u></p> <p>The lowest incidence, 3.7%, was noted in the sunitinib arm (n = 375) of a randomized, double-blinded, phase III trial involving patients with mRCC; in an open-label extension study to evaluate the safety and efficacy of pazopanib in patients with advanced</p>	There is a significant risk of development of pigmentary changes during treatment with targeted anticancer therapies.	Verschiedene Krebsentitäten in Studie inkludiert, hier wurden nur die Ergebnisse zum RCC extrahiert.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							RCC (n = 80), the incidence of hair color changes was highest at 43.8%.			
Da Veiga, 2018, Critical Reviews in Oncology / Hematology	SR, meta-narrative review of studies	102 selected works, but only 3 on cost-effectiveness for RCC patients: Verleger et al. (2016), Liu et al. (2016), Johal et al. (2016)	to study the cost of and access to nivolumab and pembrolizumab in oncology health care	5 research databases (Web of Science, Science Direct, Scopus, Embase and Pubmed) up to January of 2017		cost for a patient with 70 kg of body weight, considering a median PFS of 4.6 months for the anti-PD-1 was US\$ 32,130 (Tartari et al., 2016). On the other hand, considering the cost per objective response when using CheckMate-025 data, the monthly cost per respondent	In general, despite the clinical benefit of nivolumab and pembrolizumab being well accepted and proven by scientific works, the published studies show that there are contradictory results with regard to the cost-effectiveness of these anti-PD-1s. The regulatory, economic and epidemiological variations mean that healthcare costs for cancer patients vary greatly from country to country and according to the type of tumor.	Given the revolution in cancer therapy in recent years, the efficient allocation of existing resources is essential for healthcare systems to meet the evolving needs of populations and remain sustainable in the long term.	<i>Verleger, K et al., 2016. PCN133 - cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma in Portugal. Value Health 19 (7), A732.</i> <i>Liu, J.S., et al., 2016. PCN63 - cost per responder analysis from the checkmate 025 phase III trial of nivolumab versus everolimus in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma.</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
						makes nivolumab cost-effective in comparison with everolimus, meaning a saving of US\$ 170,396 with the use of the anti-PD-1 (Liu et al., 2016).			<p><i>Value Health 19 (3), A145.</i></p> <p><i>Johal, S., et al., 2016. Cost effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma in Sweden. Ann. Oncol. 27 (Suppl. 6)).</i></p>	
Di Lorenzo, 2016, Expert Opin Biol Ther	Systematic review	n= 63 2006-2016	To review available and emerging monoclonal antibodies for the therapy of RCC.		<p>VEGF</p> <p>PD-1 /PD-L1</p> <p>VEGFR-2</p> <p>Endoglin</p> <p>Carbonic anhydrase IX</p> <p>Hepatocyte growth factor - MET axis</p> <p>5T4</p> <p>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</p>		<p>Monoclonal antibodies hold a great potential</p> <p>Bevacizumab has shown to prolong PFS in the first-line setting</p> <p>Nivolumab has shown to prolong OS in the second-line setting after failure of one anti-VEGF treatment</p> <p>Therapeutic activity of the combination of bevacizumab with interferon</p>	<p>Combinations of inhibitors of the PD1/PD-L1 axis with VEGF inhibitors or cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibitors have shown promising efficacy in mRCC.</p>		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
					IL-6 Transforming growth factor-beta Tumor necrosis factor α CD-70		Bevacizumab with agents other than interferon: none promising results PD-1 /PD-L1 axis is the most promising target for the development of novel agents Promising results may derive from the combined inhibition of the VEGF and PD1/PD-L1 axis in the next 5 years, although the advantages of such as combination must be weighed against its increased toxicities and financial costs			
Donskow, 2018, Acta Oncologica	RCT (phase II)	n= 118 patients Denmark 2009-2014 <u>Median follow-up</u>	To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab/interleukin-2/interferon	<u>Age</u> Bevacizumab/interleukin-2/interferon: 58y (28-70 y) Interleukin-2/interferon: 55y (37-69 y)	Bevacizumab/interleukin-2/interferon n= 59	Interleukin-2/interferon n= 59	<u>Median PFS</u> 8 mo (95% CI 4,2-11.9 mo) vs. 8.1 mo (95% CI 5.1-11.0 mo) p= 0.73	The addition of bevacizumab to Interleukin-2/interferon did not add efficacy in mRCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		64 mo (28.5-88.1 mo)	vs. interleukin-2/interferon alone in patients with mRCC.	<u>Male %</u> Bevacizumab/interleukin-2/interferon: 78% Interleukin-2/interferon: 80% <u>MSKCC risk category</u> Intermediate (n= 57) Favourable (n= 61)			<u>Median time-to-treatment failure</u> 7.4 vs. 5.6 mo (p= 0.54) <u>Response rate</u> 44.1 vs. 28.8% (p= 0.13) <u>Surgery of residual disease</u> 17 vs. 17% (p= 1) <u>Patients achieving no evidence of disease</u> 3.4 vs. 8.5% (p= 0.44) <u>Median OS</u> 30.3 vs. 34.1 mo (p= 0.39) <u>Toxicity (Grade 3/4 adverse events)</u> Fatigue: 64 vs. 61%			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							flu-like symptoms: 37 vs. 41% thrombosis: 6.8 vs. 18.6% (p= 0.01)			
Dorff, 2017, Cancer	RCT	n= 59 2012-2014	To test the hypothesis that adding TRC105 to Bevacizumab would suppress an escape pathway for VEGF inhibition and result in delay to disease progression.	<u>Median Age</u> Bevacizumab: 58 y (25-82 y) Bevacizumab+ TRC105: 65 y (24-78 y) <u>Male %</u> Bevacizumab: 71% Bevacizumab+ TRC105: 77% mRCC patients with any histologic subtype	Bevacizumab 10 mg/kg intravenously every 2 wk n= 28	Bevacizumab 10 mg/kg intravenously every 2 wk+ TRC105 10mg/kg intravenously every 2 wk n= 31	<u>Median PFS</u> Bevacizumab: 4.6 mo Bevacizumab+ TRC105: 2.8 mo p= 0.09 <u>Grade ≥3 toxicities</u> Bevacizumab: 57% Bevacizumab+ TRC105: 61% p= 0.09	TRC105 failed to improve PFS when added to bevacizumab.	Phase der Studie nicht beschrieben	1-
Dufies, 2017, British	RCT (phase II)	n= 99	The objective is to discover predictive markers of	> 18 y <u>Male %</u>	Sunitinib n= 54	Bevacizumab n= 45	<u>Cut-off value of CXCL7 for PFS</u> 250 ng ml ⁻¹	CXCL7 may be considered as a predictive marker of sunitinib	Gegebenfalls ausschließen, da es die PICO nur	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
journal of cancer		<p><u>Follow-up</u></p> <p>Sunitinib: 27.7 mo (23.4-34.4 mo)</p> <p>Bevacizumab: 24 mo (23.1-26.2 mo)</p>	response to adapt the treatment at diagnosis.	<p>Sunitinib: 81.48%</p> <p>Bevacizumab: 73.33%</p> <p>G 1-4</p> <p>pT 1-4</p> <p>pN 0-2</p> <p><u>MSKCC risk category</u></p> <p>Good (n= 24)</p> <p>Intermediate (n= 28)</p> <p>Bad (n= 31)</p>			<p><u>Plasmatic levels above the cut-off at baseline</u></p> <p>HR 0.323 (95% CI 0.147-0.707) p= 0.001</p>	efficacy for metastatic clear cell RCC patients.	geringfügig trifft.	
El Rassy, 2017, Future Oncol	Systematic review with network meta-analysis	<p>n= 9 trials</p> <p>Study quality level: A-B²</p>	To compare the approved second-line treatment options in mRCC.	n= 5022 patients with mRCC progressing beyond the first-line treatment	<p>Everolimus</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Sunitinib</p> <p>Sorafenib</p> <p>Axitinib</p> <p>Cabozantinib</p>		<p>PFS</p> <p><u>Lenvatinib+ everolimus</u></p> <p>HR 0.4 (95% CI 0.21-0.75)</p> <p><u>Cabozantinib</u></p>	The network meta-analysis showed that the combination of lenvatinib and everolimus yielded the lowest HR for PFS (HR: 0.4; 95% CI: 0.21-		1-

² Quality score: A (low risk bias), B (intermediate risk bias)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
					Nivolumab Lenvatinib & everolimus Placebo		HR 0.58 (95% CI 0.46-0.73) <u>Nivolumab</u> HR 0.88 (95% CI 0.79-0.98) <u>Axitinib</u> HR 0.88 (95% CI 0.66-1.17) <u>Sunitinib</u> HR 1.30 (95% CI 0.95-1.79) <u>Sorafenib</u> HR 1.32 (95% CI 1.07-1.63) <u>Temsirolimus</u> HR 1.53 (95% CI 1.10-2.14)	0.75) and OS (HR: 0.55; 95% CI: 0.30-1.00). The great efficacy of this combination is limited by the prevalence of grade 3-4 adverse events (70.6%).		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<u>Placebo</u> HR 3.03 (95% CI 2.62-3.50)			
							OS <u>Lenvatinib+everolimus</u> HR 0.55 (95% CI 0.3-1)			
							<u>Nivolumab</u> HR 0.73 (95% CI 0.60-1.26)			
							<u>Axitinib</u> HR 0.80 (95% CI 0.51-1.17)			
							<u>Sunitinib</u> HR 1.20 (95% CI 0.9-1.60)			
							<u>Sorafenib</u>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							HR 1.01 (95% CI 0.7-1.45) <u>Temsirolimus</u> HR 0.63 (95% CI 0.41-0.98) <u>Placebo</u> HR 1.15 (95% CI 0.88-1.50) <u>Grade 3-4 toxicity</u> Temsirolimus: 40.9% Sunitinib: 55.3% Sorafenib: 29.3-34% Nivolumab: 18.5% Axitinib: 0% Cabozantinib: 68.3% Lenvatinib+everolimus: 70.6% Everolimus: 35.3-57%			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Escudier, 2017, European urology	RCT (phase III)	n= 821 2012-2014 <u>Follow-up</u> Minimum: 14 mo Median: 22 mo	To investigate which baseline factors were associated with OS and ORR benefit with nivolumab versus everolimus	<u>Age group <65 y</u> Nivolumab: 63% Everolimus: 58% Patients with advanced RCC <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 153) Intermediate (n= 385) Favourable (n=282)	Nivolumab 3 mg/kg every 2 wk n= 410	Everolimus 10 mg once daily n= 411	Median OS <u>Poor MSKCC risk score</u> HR 0.48 (CI 95% 0.32-0.70) <u>Intermediate MSKCC risk score</u> HR 0.81 (95% CI 0.61-1.06) <u>Favourable MSKCC risk score</u> HR 0.80 (95% CI 0.52-1.21) <u>Prior therapy sunitinib</u> HR 0.81 (95% CI 0.64-1.04) <u>Prior therapy pazopanib</u>	A trend for OS and ORR benefit with nivolumab versus everolimus was observed for multiple subgroups, including prognostic risk categories, age, number and sites of metastases, and prior therapies, without specific safety concerns. Efficacy with nivolumab is notable in patients with poor risk features, including those in the poor MSKCC risk group, those with bone metastases, and those with more	Weitere Ergebnisse zum OS und ORR der Subgruppen „IMDC risk score“, „age groups“ und „metastases“ sind in Figure 1 dargestellt.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>HR 0.60 (95% CI 0.42-0.84)</p> <p><u>Prior therapy interleukin-2</u></p> <p>HR 0.53 (95% CI 0.27-1.04)</p> <p><u><6 mo on first-line therapy</u></p> <p>HR 0.76 (95% CI 0.55-1.06)</p> <p><u>≥6 mo on first-line therapy</u></p> <p>HR 0.78 (95% CI 0.61-0.99)</p> <p><u>1 prior anti-angiogenic therapy</u></p> <p>HR 0.79 (95% CI 0.63-0.99)</p> <p><u>2 prior anti-angiogenic therapy</u></p>	than one site of metastasis.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>HR 0.65 (95% CI 0.43-0.99)</p> <p><u>ORR</u></p> <p><u>Poor MSKCC risk score</u></p> <p>Nivolumab: 27% (95% CI 17-38%)</p> <p>Everolimus: 3% (95% CI 0.3-9%)</p> <p><u>Intermediate MSKCC risk score</u></p> <p>Nivolumab: 25% (95% CI 19-32%)</p> <p>Everolimus: 5% (95% CI 2-9%)</p> <p><u>Favourable MSKCC risk score</u></p> <p>Nivolumab: 24% (95% CI 17-32%)</p> <p>Everolimus: 8% (95% CI 4-13%)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Prior therapy sunitinib</u></p> <p>Nivolumab: 23% (95% CI 18-28%)</p> <p>Everolimus: 6% (95% CI 4-10%)</p> <p><u>Prior therapy pazopanib</u></p> <p>Nivolumab: 28% (95% CI 20-37%)</p> <p>Everolimus: 3% (95% CI 1-7%)</p> <p><u>Prior therapy interleukin-2</u></p> <p>Nivolumab: 14% (95% CI 5-29%)</p> <p>Everolimus: 3% (95% CI 0.1-14%)</p> <p><u><6 mo on first-line therapy</u></p> <p>Nivolumab: 26% (95% CI 18-35%)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Everolimus: 5% (95% CI 2-11%) <u>≥6 mo on first-line therapy</u> Nivolumab: 25% (95% CI 20-30%) Everolimus: 5% (95% CI 3-9%) <u>1 prior anti-angiogenic therapy</u> Nivolumab: 24% (95% CI 20-29%) Everolimus: 5% (95% CI 3-9%) <u>2 prior anti-angiogenic therapy</u> Nivolumab: 28% (95% CI 19-38%) Everolimus: 5% (95% CI 2-11%)			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>The mortality rate at 12 mo for all subgroups was lower with nivolumab compared with everolimus.</p> <p>ORR also favored nivolumab.</p> <p><u>Any grade treatment-related adverse events</u></p> <p>Nivolumab: 79%</p> <p>Everolimus: 88%</p> <p><u>Grade 3-4 treatment-related adverse events</u></p> <p>Nivolumab: 19%</p> <p>Everolimus: 37%</p>			
Escudier, 2018, Journal of Clinical Oncology	RCT (phase III)	n= 658 patients with advanced RCC	Clinical outcomes were evaluated for	n= 142 patients with bone metastases	Cabozantinib 60 mg once daily n= 77	Everolimus 10 mg once daily n= 65	<p>Patients with bone metastases</p> <p><u>Median PFS</u></p> <p>Cabozantinib: 7.4 mo</p> <p>Everolimus: 2.7 mo</p>	Cabozantinib treatment was associated with improved PFS, OS, and ORR when compared with everolimus	Bei dieser Studie handelt es sich um eine Subgruppenanalyse. Die Ergebnisse	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		26 countries 2013-2014	patients with bone involvement.	<u>Median age</u> Cabozantinib: 61 y (32-84 y) Everolimus: 64y (34-84 y) <u>Male %</u> Cabozantinib: 83% Everolimus: 82% <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 23) Intermediate (n= 62) Favourable (n= 57)			HR: 0.33 (95% CI 0.21-0.51) <u>Median OS</u> Cabozantinib: 20 mo Everolimus: 12.1 mo HR: 0.54 (95% CI 0.34-0.84) <u>ORR</u> Cabozantinib: 17% Everolimus: 0% <u>Skeletal-related events</u> Cabozantinib: 23% Everolimus: 29% <u>Bone scan response</u> Cabozantinib: 20% Everolimus: 10%	treatment in patients with advanced RCC and bone metastases and represents a good treatment option for these patients.	beziehen sich somit nur auf Patienten mit Knochenmetastasen.	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Fernandez-Pello, 2016, Eur Uro	Systematic review with meta-analysis	5= randomized trials 2009-2015 <u>Median follow-up varied from 13 - 23.6 mo</u>	To systematically review relevant literature comparing the oncological outcomes and adverse events of different systemic therapies for patients with metastatic non-clear cell RCC.	n= 365 patients with metastatic non-clear cell RCC	Sunitinib vs. everolimus (3 trials) Tivantinib vs. tivantinib+ erlotinib (1 trial) Interferon-a vs. temsirolimus (1 trial)		Everolimus vs. sunitinib (first-line therapy) <u>PFS</u> HR 1.30 (95% CI 0.91-1.86) <u>Grade 3-4 adverse events</u> Everolimus: 54-60% Sunitinib: 78-88% Tivantinib: 32% Tivantinib+ erlotinib: 56%	The results show a trend towards favoring VEGF-targeted therapy for PFS and OS compared with mTORi, although statistical significance was not reached. The relative benefits and harms of these treatments remain uncertain.		1+
Gao, 2018, Clinical Genitourinary Cancer	open-label, single-arm phase 2 biomarker study	n= 25 metastatic RCC patients April 2009 to	to characterize the genomic profile of mRCC lesions and evaluate whether alterations	median age: 64y MSKCC: favorable: 4/24	everolimus 10 mg daily Needle biopsy or metastasectomy was performed on metastatic tumors before		overall response: 1/24 complete response: 0/24 partial response: 1/24	Nearly half of heavily pretreated RCC metastases may harbor mutations in components of the PI3K-AKT-	<i>authors report relationships with pharmaceutical industry</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
	(NCT00827359)	November 2012	in critical genes in the PI3K-AKTmTOR pathway or other common alterations in RCC may be associated with clinical benefit from everolimus	intermediate: 14/24 high: 6/24 clear cell: 18/24 ECOC: 0: 15/24 1: 9/24	everolimus initiation.		stable disease: 17/24 progressive disease: 3/24 unevaluable: 3/24 median OS: 20.1 mo (CI90% 8.6, NA) median PFS: 3.8 mo (CI90% 2.4, 5.4) AE, tto related: 16/24 Alterations in the phosphatidylinositol 3-kinaseprotein kinase B mammalian target of rapamycin (PI3K-AKT-mTOR) pathway were identified in 8 (44%)	mTOR pathway. Commonly mutated genes in primary RCC were also altered at a high frequency in RCC metastases.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>of 18 pretreatment samples.</p> <p>An mTOR E2419D mutation was identified in the patient who experienced partial response.</p> <p>Alterations in VHL, PBRM1, SETD2, KDM5C, and ATM were common in the RCC metastases before initiation of everolimus.</p>			
George, 2016, JAMA oncology	RCT (phase II)	n= 168 USA, Canada, Finland, Italy 2011-2012	To evaluate the safety and potential benefit of treatment with nivolumab beyond investigator-assessed	<p><u>Median age</u> 61 y (37-81 y)</p> <p><u>Male %</u> 72%</p> <p>patients with clear-cell</p>	<p>Three groups Nivolumab (intravenously every 3 weeks):</p> <p>0.3 mg/kg</p> <p>2 mg/kg</p> <p>10 mg/kg</p>	<p>Three groups Nivolumab (intravenously every 3 weeks):</p> <p>0.3 mg/kg</p> <p>2 mg/kg</p> <p>10 mg/kg</p>	<p>Prior to first progression</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Treated: 14%</p> <p>Not treated beyond progression: 16%</p> <p><u>Median time to ORR</u></p>	In this subgroup analysis, a proportion of patients who continued treatment beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-defined		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			first progression in patients with mRCC.	<p>mRCC previously treated with antiangiogenic therapy</p> <p><u>MSKCC risk category</u></p> <p>Poor (n= 32)</p> <p>Intermediate (n= 53)</p> <p>Favourable (n= 41)</p>	n= 36 treated beyond progression	n= 92 not treated beyond progression	<p>Treated: 4.2 mo (1.4-6.9 mo)</p> <p>Not treated beyond progression: 2.6 mo (1.2-5.6 mo)</p> <p><u>Median PFS</u></p> <p>Treated: 22.5 mo (95% CI 12.3-31.3 mo)</p> <p>Not treated beyond progression: 12.3 mo (95% CI 8-17.1 mo)</p> <p><u>Median OS</u></p> <p>Treated: 4.2 mo (95% CI 2.8-5.5)</p> <p>Not treated beyond progression: 2.6 mo (95% CI 1.5-3.9 mo)</p> <p><u>Following initial progression patients treated beyond progression</u></p>	first progression demonstrated sustained reductions in tumor burden or stabilization in the size of target lesions, with an acceptable safety profile.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>69% tumor reduction or stabilization in target lesion size</p> <p><u>Treatment-related adverse events</u></p> <p>Treated: 81%</p> <p>Not treated beyond progression: 66%</p> <p><u>Incidence adjusting for length of treatment exposure</u></p> <p>Treated: 322.9 incidence rate/ 100 patient-years</p> <p>Not treated beyond progression: 518.7 incidence rate/ 100 patient-years</p>			
Goodwin, 2018, Global Spine J	SR	n=47 articles on 807 patients (case reports, case	to answer 2 key questions: (1) What is the clinical presentation and	search in 5 databases, publications included:			mean and median survival after diagnosis of RCC spine metastasis: 8.75 and 11.7 months	Patients with either a synchronous or latent diagnosis of RCC survived greater than 6 months from		2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		series, or cohort) RCC patient population with spinal metastases	probability of symptomatic improvement following treatment for patients with RCC of the spine? (2) What is the overall survival of patients diagnosed with spinal metastases from RCC?	1986 to July 2016 overall strength of findings was rated as "low" to "insufficient"			mean and median survival for synchronously diagnosed patients (primary RCC and spinal metastasis): 6.75 and 11 mo median survival according to revised Tokuhashi score: low: 5.4 mo intermediate: 11.7 mo high: 32.9 mo	the time of presentation. Initial Furhman grade, Tokuhashi score, and MSKCC/Motzer can be useful tools in informing patient-specific prognosis for those with metastatic RCC of the spine,		
Grünwald, 2016, European Urology	Meta-analysis	n= 13 phase II-III trials 2003-2013 n= 7 first-line therapy trials	To evaluate the degree of early tumour shrinkage following systemic therapy that may predict	n= 4334 patients <u>Age < 65 y</u> 69% <u>Male %</u>	Axitinib (4 trials) Bevacizumab (1 trial) Interferon a (2 trials) Sorafenib (4 trials)		Patients with early tumour shrinkage \geq 10% compared with < 10% at first postbaseline scan <u>OS</u> HR 0.615 (p< 0.0001) Median: 28.5 vs. 16.0 mo	Early tumour shrinkage \geq 10% at first postbaseline assessment could serve as a putative early end point in		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		n= 6 second-line therapy	survival in mRCC.	71% <u>Risk level</u> Poor (n= 950) Intermediate (n= 1904) Favourable (n= 621)	Sunitinib (6 trials) Temsirolimus (2 trials)		<u>PFS</u> HR: 0.628 (p< 0.0001) Median: 10.5 vs. 5.3 mo	patients with mRCC.		
Guo, 2016, J Cancer Res Ther	Network meta-analysis	n= 22 phase II-III trials 2005-2015	To assess drug resistances of the Food and Drug Administration-approved drugs for advanced RCC.	n= 7854 patients <u>Male %</u> nearly 70% <u>MSKCC risk category</u> Poor Intermediate Favourable	Sunitinib Sorafenib Pazopanib Axitinib Bevacizumab Temsirolimus Temsirolimus + bevacizumab Bevacizumab + Interferon a Everolimus Interferon-a Placebo		<u>6-mo PFS rates</u> Sunitinib: 65.4% Sorafenib: 49.3% Pazopanib: 60.6% Axitinib: 70.3% Bevacizumab plus interferon-a: 62.6% Everolimus: 41.6% Temsirolimus: 38.2% Temsirolimus plus Bevacizumab: 66.1% Interferon-a: 43.1% Placebo: 17.9%	The results support that combination of targeted therapies might be a novel strategy against advanced RCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<u>6-mo PFS</u> Sunitinib: RR 3.64 (95% CI 3.12-4.25) Sorafenib: RR 2.75 (95% CI 2.35-3.21) Pazopanib: RR 3.37 (95% CI 2.89-3.94) Axitinib: RR 3.92 (95% CI 3.32-4.63) Bevacizumab plus interferon- α : RR 3.49 (95% CI 2.99-4.04) Everolimus: RR (95% CI 1.94-2.77) Temsirolimus: RR 2.13 (95% CI 1.72-2.64) Temsirolimus plus Bevacizumab: RR 3.68 (95% CI 3.14-4.33) Interferon- α : RR 2.40 (95% CI 2.40-2.87) <u>Risk ratio drug resistance</u>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Sunitinib: 3.64 (95% CI 3.12-4.25) Temsirolimus plus bevacizumab: 3.68 (95% CI 3.14-4.33) Bevacizumab plus interferon-a 3.49 (95% CI 2.99-4.06)			
Haas, 2017, JAMA oncology	RCT (phase III, three arms)	n= 1069 USA, Canada, 2006-2010	To evaluate DFS and OS in clear cell renal cancer high-risk patients randomized to sunitinib or sorafenib vs. placebo among patients with stages comparable to other high-risk adjuvant trials.	<u>Mean Age (SD)</u> Sunitinib: 58.3 y (10.6 y) Sorafenib: 56.8y (10.3 y) Placebo: 57.5 y (10.4 y) <u>Male %</u> Sunitinib: 67.9% Sorafenib: 69.9% Placebo: 71.3% pT 3-4 or node-positive	Sunitinib 50 mg, oral daily for 28 of 42 days per cycle n= 346	Sorafenib 400 mg, oral twice daily continuously n= 346 Placebo n= 50	<u>Five-year DFS</u> Sunitinib: 47.7% Sorafenib: 49.9% Placebo: 50% Sunitinib vs. placebo: HR 0.94 (97.5% CI 0.74-1.19) Sorafenib vs. placebo: HR 0.90 (97.5% CI 0.71-1.14) <u>5-year OS</u> Sunitinib: 75.2% Sorafenib: 80.2% Placebo: 76.5%	Neither prognostic category of the tumor nor dose intensity of therapy altered the lack of difference in DFS or OS in this population of patients with high-risk clear cell renal cancer.	Einschluss fraglich, passt eher zu dem Kapitel „Adjuvante und neoadjuvante Therapien“	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib vs. placebo: HR (1.06 97.5% CI, 0.78-1.45) p = 0.66</p> <p>Sorafenib vs. placebo: HR 0.80 (97.5% CI, 0.58-1.11) p = 0.12</p> <p><u>Grade 3 or higher adverse events</u></p> <p>Sunitinib: 66%</p> <p>Sorafenib: 72%</p> <p>Placebo: 28%</p>			
Haas, 2016, Lancet	RCT (phase III, three arms)	n= 1934 USA, Canada 2006-2010 <u>Median follow-up</u> 5.8 y (4.9-6.9 y)	To test sunitinib and sorafenib, two oral anti-angiogenic agents that are effective in advanced RCC, in patients with	<u>Median age</u> Sunitinib: 56 y (49-64 y) Sorafenib: 55 y (48-63 y) Placebo: 57 y (49-64 y) <u>Male %</u> Sunitinib: 66%	Sunitinib 50 mg per day orally throughout the first 4 wk of each 6 wk cycle n= 647	Sorafenib 400 mg twice per day orally throughout each cycle n= 649 Placebo n= 647	DFS <u>Sunitinib vs. placebo</u> HR 1.02 (95% CI 0.85-1.23) p= 0.8038 <u>Sorafenib vs. placebo</u> HR 0.97 (97.5% CI 0.80-1.17) p= 0.7184 Median DFS	Adjuvant treatment sorafenib or sunitinib showed no survival benefit relative to placebo in a definitive phase 3 study. Substantial treatment discontinuation	Einschluss fraglich, passt eher zu dem Kapitel „Adjuvante und neoadjuvante Therapien“	1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			resected local disease at high risk for recurrence.	Sorafenib: 67% Placebo: 68% advanced RCC patients with intermediate high or very high risk for recurrence			<p>Sunitinib: 5.8 y (IQR 1.6–8.2 y)</p> <p>Sorafenib: 6.6 y (IQR 1.5-NE)</p> <p>OS</p> <p><u>Sunitinib vs. placebo</u></p> <p>HR 1.17 (95% CI 0.90-1.52) p= 0.1762</p> <p><u>Sorafenib vs. placebo</u></p> <p>HR 0.98 (97.5% CI 0.75-1.28) p= 0.8577</p> <p>Most common grade 3 or worse adverse event</p> <p><u>Hypertension</u></p> <p>Sunitinib: 17%</p> <p>Sorafenib: 16%</p> <p><u>Hand-foot syndrome</u></p> <p>Sunitinib: 15%</p>	<p>occurred because of excessive toxicity, despite dose reductions. These results provide a strong rationale against the use of these drugs for high-risk kidney cancer in the adjuvant setting and suggest that the biology of cancer recurrence might be independent of angiogenesis.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sorafenib: 33%</p> <p><u>Rash</u></p> <p>Sunitinib: 2%</p> <p>Sorafenib: 15%</p> <p><u>Fatigue</u></p> <p>Sunitinib: 18%</p> <p>Sorafenib: 7%</p> <p><u>Deaths related to treatment</u></p> <p>Sunitinib: 4</p> <p>Sorafenib: 1</p>			
Hahn, 2018, Kidney Cancer	Network MA of clinical trials	n=7 pivotal phase 2/3 clinical trials	To provide an indirect comparison of first-line treatments for mRCC that are currently approved	Treatment-naive mRCC and Treatment-naive clear-cell mRCC of different risk groups	comparisons: nivolumab plus ipilimumab, cabozantinib, sunitinib, pazopanib, bevacizumab plus interferon, or temsirolimus to interferon,		[detaillierte Ergebnisse der Netzwerk-MA s. Hahn 2018, S. 118, Table 2]	For first-line treatment of mRCC, cabozantinib appears superior to other agents for PFS and ORR.	Es wurde keine systematische Suche durchgeführt, um die Studien für die Netzwerkanalyse auszuwählen.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			or likely soon to be approved.		placebo, or one another,			<p>Nivolumab plus ipilimumab may be the best treatment for OS.</p> <p>No single agent was superior to comparators across all endpoints.</p> <p>First-line treatment for mRCC should be tailored to individual cases based on the unique characteristics of each treatment regimen.</p>		
Hainsworth, 2016, Targeted oncology	RCT (phase II)	n= 108 <u>Minimum follow-up</u>	To evaluate the safety and efficacy of LY2510924	<u>Median age</u> LY2510924+ sunitinib: 66 y (30-83 y)	LY2510924 (20 mg subcutaneously daily) + sunitinib (50 mg per os daily for	Sunitinib (50 mg per os daily for 4 wk	<u>Median PFS</u> LY2510924+ sunitinib: 8.1 mo Sunitinib: 12.3 mo	The addition of LY2510924 to sunitinib in the first-line treatment of mRCC was well tolerated, but		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		72 wk	combined with sunitinib in the first-line treatment of advanced RCC.	<p>Sunitinib: 66 y (41-84 y)</p> <p><u>Male %</u></p> <p>LY2510924+ sunitinib: 67%</p> <p>Sunitinib: 67%</p> <p><u>Motzer risk category</u></p> <p>Low (n= 59)</p> <p>Intermediate (n= 43)</p> <p>High (n= 6)</p>	<p>4 wk followed by 2 wk off)</p> <p>n= 72</p>	<p>followed by 2 wk off)</p> <p>n= 36</p>	<p>HR 1.23 (95% CI 0.74-1.96)</p> <p><u>Median OS</u></p> <p>LY2510924+ sunitinib: 24.2 mo (95% CI 13.9 mo - not able to be estimated)</p> <p>Sunitinib: 24.9 mo (95% CI 11.6 mo - not able to be estimated)</p> <p>HR 0.93 (log-rank test p = 0.81)</p> <p><u>ORR</u></p> <p>LY2510924+ sunitinib: 31%</p> <p>Sunitinib: 39%</p> <p>(p= 0.39)</p> <p><u>Median duration of response</u></p> <p>LY2510924+ sunitinib: 8.4 mo (95% CI 5.4- 20.7 mo)</p>	<p>did not improve the PFS or OS vs. sunitinib alone. CXCR4 remains an unproven therapeutic target for the treatment of RCC.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib: 12.4mo (95% CI 5.4-20.7 mo)</p> <p>HR 1.22 (log-rank test p= 0.68)</p> <p>Most common grade 3 and 4 adverse events</p> <p><u>LY2510924+ sunitinib</u></p> <p>Hypertension: 19%</p> <p>Anemia: 8%</p> <p>Thrombocytopenia: 8%</p> <p>Fatigue: 8%</p> <p>Diarrhea: 7%</p> <p><u>Sunitinib</u></p> <p>Hypertension: 25%</p> <p>Diarrhea: 17%</p> <p>Fatigue: 14%</p> <p>Mucositis: 8%</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Thrombocytopenia: 6%			
Hale, 2018, J Geriatric Oncol	network MA	<p>Pivotal phase three clinical trials for first-line and salvage-line treatments</p> <p>n=6 studies in first-line MA, n=5 studies in salvage-line MA</p>	to evaluate the efficacy of first-line and salvage-line treatment in older patients, and compare efficacy between older and younger patients with metastatic RCC	results stratified by age group (</≥65 years)	<p>Pazopanib</p> <p>Sunitinib</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Bevacizumab plus Interferon</p> <p>Nivolumab plus Ipilimumab</p>	For the first-line comparisons shown in Fig. 1, the reference is INF-α, while for the salvage-line comparisons, the reference is placebo.	<p>[detaillierte Ergebnisse der Netzwerk-MA s. Hale, 2018, S. 4, Table 3]</p> <p>first-line setting: Nivolumab plus Ipilimumab is the most efficacious treatment for older patients (PFS HR 0.55, 95% CI 0.23–1.45, probability best 39.7%).</p> <p>salvage-line setting, Cabozantinib is likely the most efficacious therapy for older patients (PFS HR 0.15, 95% CI 0.08–0.28, probability best 77.2%).</p>	<p>For older patients, first-line Nivolumab plus Ipilimumab and salvage-line Cabozantinib may offer the best survival outcomes.</p> <p>Most first-line drugs for mRCC have inferior performance in older patients compared to their younger counterparts.</p>	Es wurde keine systematische Suche durchgeführt, um die Studien für die Netzwerkanalyse auszuwählen.	1–

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Harshman, 2018, Cancer	Systematic review with meta-analysis	n= 13 phase II-III RCTs 1996-2016 <u>Median follow-up</u> 5.1 y (3.3-10 y)	To assess whether DFS can be an early clinical surrogate for OS in the adjuvant setting for localized RCC.	n= 6473 patients	Autologous tumor vaccine plus bacille Calmette-Guerin 1:4 mixture of tegafur and uracil Recombinant interferon-a-2b interferon-a-NL Interleukin-2, interferon -a-2a, and 5-fluorouracil Autologous tumor-derived heat shock protein peptide complex-96 Thalidomide Natural interferon 5-fluorouracil, interferon-a, and interleukin-2	Observation Placebo	<u>Correlation 5-year DFS and 5-year OS rates</u> R-squared 0.48 (95% CI 0.14-0.67) <u>Treatment effects by DFS and OS HRs</u> R-squared 0.44 (95% CI 0.00-0.69)	Across RCTs of adjuvant systemic therapy for localized RCC, there was no strong correlation noted between 5-year DFS and 5-year OS rates or between treatment effects on these endpoints.	Einschluss fraglich, passt eher zu dem Kapitel „Adjuvante und neoadjuvante Therapien“. Weiterhin steht hauptsächlich die prognostische Aussagekraft im Fokus.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
					Low-dose interleukin-2 and interferon- α Girentuximab Sunitinib Sorafenib					
He, 2017, Biosci Rep	Network meta-analysis	n= 14 RCTs	To compare the short-term efficacy of different single-drug targeted therapies in the treatment of RCC.	n= 12047 patients with RCC Age 17-89 y	Sorafenib Sunitinib Everolimus Temsirrolimus Axitinib Tivozanib Dovitinib Pazopanib Cabozantinib		Ausführliche Ergebnisse zur complete response, partial response, stable disease, progressive disease, overall response rate und disease control rate sind in Table 1 und 2 dargestellt.	The network meta-analysis indicated that Cabozantinib might have better short-term efficacy than other regimens in the treatment of RCC, while Everolimus might have poor short-term efficacy.		1-
Hong, 2016, International Urology and Nephrology	Systematic review with meta-analysis	n= 8 retrospective cohort studies Canada, Greece, France,	To identify the prognostic value of cytoreductive nephrectomy	n= 2688 patients	Cytoreductive nephrectomy combined with: Sunitinib Sorafenib Pazopanib	No cytoreductive nephrectomy, treatment with: Sunitinib	<u>Pooled HR of OS:</u> 0.60 (95 % CI 0.53-0.67) $p < 0.0001$ <u>Pooled HR of PFS</u>	Current evidence suggests that cytoreductive nephrectomy combined with targeted therapy has a		2++

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		Belgium, Japan, Korea, Turkey, USA 2009-2015 Newcastle Ottawa scale: 6-8 ³	combined with targeted therapy for treatment of mRCC.		Temsirolimus Tyrosine kinase inhibitor Axitinib Bevacizumab Everolimus Interferon + tyrosine kinase inhibitor Interferon + sunitinib	Sorafenib Pazopanib Temsirolimus Tyrosine kinase inhibitor Axitinib Bevacizumab Everolimus Interferon + tyrosine kinase inhibitor Interferon + sunitinib	HR 0.82 (95 % CI 0.57-1.19) p= 0.30	significant OS advantage in patients with mRCC.		
Hsieh, 2017, European urology	RCT (phase II), crossover design	n=258, therein 220 with clear cell histology	To evaluate the relationship between tumor mutations and	<u>Mean Age</u> Everolimus first: 62 y (21-89 y) Sunitinib first: 62 y (32-84 y)	Everolimus 10 mg/d – sunitinib 50 mg/d n= 109	Sunitinib 50 mg/d – everolimus 10 mg/d n= 111	<u>Prevalent mutations</u> (≥ 10%) VHL: 75% PBRM1: 46% SETD2: 30%	PBRM1, BAP1, and KDM5C mutations impact outcomes of targeted therapies in metastatic clear		1-

³ Risk of Bias tool with a scale from 0 (=high risk of bias) to 9 (=low risk of bias)

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			treatment outcomes	<p><u>Male %</u></p> <p>Everolimus first: 73%</p> <p>Sunitinib first: 79%</p> <p>metastatic RCC patients</p> <p><u>MSKCC risk category</u></p> <p>Poor (n= 20)</p> <p>Intermediate (n= 106)</p> <p>Favourable (n= 94)</p>			<p>BAP1: 19%</p> <p>KDM5C: 15%</p> <p>PTEN: 12%</p> <p>Median OS</p> <p><u>Everolimus first</u></p> <p>PBRM1: 43.5 mo (95% CI 34.4- NE)</p> <p>BAP1: 9.8 mo (95% CI 8.2- 22.4)</p> <p>WT: 18.1 mo (95% CI 11.1- 29.6)</p> <p><u>Sunitinib first</u></p> <p>PBRM1: 33.2 mo (95% CI 25.8- 45)</p> <p>BAP1: 29.9 mo (95% CI 8.9- NE)</p> <p>WT: 33.1 mo (95% CI 15.5- 39.5)</p> <p>Median first-line PFS</p>	cell histology patients.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Everolimus first</u></p> <p>PBRM1 vs WT:</p> <p>12.8 mo (95% CI 8.1 – 18.4 mo) vs. 5.5 mo (95% CI 3.1 – 8.4 mo)</p> <p>HR 0.53 (95% CI 0.3–0.8)</p> <p>BAP1 vs WT:</p> <p>4.9 mo (95% CI 2.9 – 8.1 mo) vs 10.5 mo (95% CI 7.3 – 12.9 mo)</p> <p>HR 1.84 (95% CI 1.1–3.2)</p> <p><u>Sunitinib first</u></p> <p>PBRM1 vs WT:</p> <p>HR 0.79 (95% CI 0.5–1.3)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>BAP1 vs WT:</p> <p>8.0 mo (95% CI 3.1 – 11.3 mo) vs 11.0 mo (95% CI 8.3 – 13.8 mo)</p> <p>HR 1.69 (95% CI 0.9–3.2)</p>			
Hutson, 2017, Clinical genitourinary cancer	RCT (phase III)	n= 288 <u>Follow-up</u> approximately 37 mo	To report OS and updated safety results from this phase III study.	Treatment-naïve patients with metastatic RCC	Axitinib twice-daily 5 mg n= 192	Sorafenib 400 mg orally in 4-wk cycles n= 96	<p><u>Median OS</u></p> <p>Axitinib: 21.7 mo (95% CI 11.2–31.9 mo)</p> <p>Sorafenib: 23.3 mo (95% CI 18.1–33.2 mo)</p> <p>stratified HR (0.995 (95% CI, 0.731–1.356) 1-sided p= 0.4883</p> <p><u>Median OS Eastern Cooperative Oncology</u></p>	OS was similar between axitinib and sorafenib in treatment-naïve patients with mRCC, and no new safety signals emerged.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Group performance status 0</u></p> <p>Axitinib: 41.2 mo</p> <p>Sorafenib: 31.9 mo</p> <p>HR 0.811 (1-sided p=0.1748)</p> <p><u>Median OS Eastern Cooperative Oncology Group performance status 1</u></p> <p>Axitinib: 14.2 mo</p> <p>Sorafenib: 19.8 mo</p> <p>HR 1.203 (1-sided p=0.7973)</p> <p><u>Adverse events</u></p> <p>Axitinib: 6%</p> <p>Sorafenib: 4%</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Iacovelli, 2018, Cancer Treatment Reviews	SR + MA	2 databases search until April 2018, n=4 phase III or phase II clinical trials All only for the two published studies (CheckMate 025 and CheckMate 214) and, in these cases, it was 3 for both of them. It was impossible to calculate the Jadad's	comparing immunotherapy to standard of care in mRCC	2832 mRCC patients available for evaluation of OS, 3033 mRCC for PFS and ORR.	immune therapy	standard of care	OS all (1414 patients) (HR=0.75; 95%CI 0.66-0.85; p < 0.001) OS treatment naïve patients (HR=0.76; 95%CI, 0.62-0.93; p < 0.001) OS for PD-L1 positive population (HR=0.64; 95%CI 0.51-0.81; p = 0.0002) PFS all (1515 patients) (HR=0.89; 95%CI 0.80-0.97; p=0.009) PFS treatment naïve patients (HR=0.91; 95%CI, 0.80-1.03; p=0.10) PFS for PD-L1 positive population (HR=0.65;	Immunotherapy improved OS compared to SOC in mRCC, irrespective of treatment line. In firstline, immunotherapy also increased the ORR compared to sunitinib. A lack of correlation between OS and PFS was confirmed, the latter to be used cautiously for the design and interpretation of trials involving immunotherapy in mRCC.	all trials were unblinded evaluation of study quality by authors via jadad score only possible for 2 published trials (CheckMate025 and CheckMate214) [medium quality] and not for the 2 unpublished trials (IMmotion150 and IMmotion151)	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		score for the remaining two studies (IMmotion 150 and IMmotion151), not yet published at the time of the analysis.					95%CI, 0.41-1.03; p=0.06) ORR all (1515 patients) (RR=1.54; 95%CI, 0.97-2.45; p < 0.001) ORR treatment naïve patients (RR=1.14; 95%CI, 1.02-1.28; p=0.03)			
Jiang, 2018, Cancer Immunology, Immunotherapy	MA	27 studies on 4647 patients (26 retrospective, 1 prospective) 12 studies had quality scores of 7 or less, and 15 studies	To investigate the association between pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and clinical outcomes for advanced-stage	search date: May 2017 different cancer types included	different immunotherapies		high pretreatment blood NLR and OS all cancer types: HR 1.98 (1.66-2.36) high pretreatment blood NLR and PFS all cancer types: HR 1.78 (1.48-2.15) Subgroup analysis stratified by study targets revealed that	Elevated pretreatment blood NLR was a promising prognostic and predictive biomarker for advanced-stage cancer patients treated with immunotherapy.	15/27 included mRCC patients, 4 of them studied metastatic melanoma.	2++

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		had a score of more than 7	cancer patients treated with immunotherapy				<p>anti-VEGF/ VEGFR therapy (HR = 2.04, 95% CI 1.61–2.60, P < 0.001) and immune checkpoints blockade (HR = 2.16, 95% CI 1.86–2.51, P < 0.001) were significantly associated with OS</p> <p>other targets (HR = 1.63, 95% CI 0.89–2.99, P = 0.120) were not associated with OS.</p> <p>no correlation between distinct NLR cutoff values and OS (r = 0.218, P = 0.329) or PFS benefit (r = -0.386, P = 0.140).</p> <p>HRs of PFS showed significant correlation with HRs of OS (r = 0.656, P = 0.015).</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Jonasch, 2017, Annals of oncology	RCT (phase II)	n= 43	To determine whether MK-2206 is more efficacious than the mTORi everolimus	<u>Median age</u> MK-2206: 63.5 y (48-84 y) Everolimus: 59 y (43-83 y) <u>Male %</u> MK-2206: 100% Everolimus: 72.4% <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 2) Intermediate (n= 26) Favourable (n= 15)	MK-2206 200 mg orally once weekly n= 29	Everolimus 10 mg per os once daily n= 14	Median OS MK-2206: 23.5 mo (95% CI 10.7- 37.4 mo) Everolimus: 15.7 mo (95% CI 6.5 mo- NE) Median PFS MK-2206: 3.68 mo (95% CI 1.77- 5.75 mo) Everolimus: 5.98 mo (95% CI 5.08- NE) Response MK-2206: 3 (partial), 1 (complete) Everolimus: 0 Progressive disease MK-2206: 44.8% Everolimus: 14.3%	Dichotomous outcomes are observed when VEGF therapy refractory patients are treated with MK-2206, and MK-2206 does not demonstrate superiority to everolimus. Mutations in DNA repair genes are associated with early disease progression, indicating that dysregulation of DNA repair is associated with a more aggressive tumor phenotype in RCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Toxicity MK-2206 Rash: 79.3% Hyperglycemia: 69% Fatigue: 62.1% Everolimus Fatigue: 78.6% Hyperlipidemia: 64.3% Hyperglycemia: 64.3%			
Kim, 2016, Oncotarget	Systematic review with meta-analysis	n= 6 studies 2002-2013	To evaluate the association between the von Hippel-Lindau alteration and clinical outcomes	n= 663 patients with clear cell RCC 61% von Hippel-Lindau alteration	VEGF-targeted agents used: Pazopanib Sunitinib Bevacizumab Sorafenib Axitinib Interferon a + bevacizumab		Association between von Hippel-Lindau alteration and VEGF-targeted therapy <u>ORR</u> RR 1.47 (95% CI 0.81-2.67) p= 0.20 <u>PFS</u>	The meta-analysis indicates that von Hippel-Lindau gene alteration has no prognostic or predictive value in patients with clear cell RCC.	Einschluss fraglich, da thematisch anderer Schwerpunkt	2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			in patients with RCC.				HR 1.02 (95% CI 0.72-1.44) p= 0.91 <u>OS</u> HR 0.80 (95% CI 0.56-1.14) p= 0.21			
Knox, 2017, Ann Oncol	RCT (phase II)	n= 471 2009-2011 <u>Median follow-up</u> 3.7 y	This final OS analysis evaluated mature data for secondary endpoints.	<u>Median age</u> Everolimus: 62 y (20-89 y) Sunitinib: 62 y (29-84 y) <u>Male %</u> Everolimus: 70% Sunitinib: 76% <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 67) Intermediate (n= 263)	Everolimus 10 mg/d - sunitinib 50 mg/d n = 238	Sunitinib 50 mg/ d - everolimus 10 mg/d n = 233	<u>Median combined PFS</u> Everolimus: 21.7 mo (95% CI 15.1-26.7 mo) Sunitinib: 22.2 mo (95% CI 16.0-29.8) HR 1.2 (95% CI 0.9-1.6) <u>Median OS</u> Everolimus: 22.4 mo (95% CI 0.9-1.4) Sunitinib: 29.5 mo (95% CI 22.8-33.1 mo) HR 1.1 (95% CI 0.9-1.4)	Results of this final OS analysis support the sequence of sunitinib followed by everolimus at progression in patients with mRCC. The safety profiles of everolimus and sunitinib were consistent with those previously reported, and there were no unexpected safety signals.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				Favourable (n=139) patients with metastatic RCC			<u>Grade 3 and 4 adverse events</u> Everolimus: 47 % Sunitinib: 50 %			
Kochikar, 2017, Indian Journal of Surgical Oncology	Systematic review	1980-2015	To describe the rationale behind the cytoreductive nephrectomy in mRCC, the current evidence and what is in store for the future.	patients with mRCC				Cytoreductive nephrectomy has remained an integral part to the management of mRCC mainly for the patients with good performance status, life expectancy of more than 12 months and in the absence of adverse prognostic factors. It had shown measurable survival benefit in the era of immunotherapy (cytoreductive nephrectomy+	Einschluss fraglich, da thematisch anderer Schwerpunkt. Artikel beinhaltet keinen Ergebnisteil, daher können keine Daten extrahiert werden.	2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
								immunotherapy vs. immunotherapy alone). In the era of targeted therapy, many studies have shown significant survival benefit with cytoreductive nephrectomy plus targeted therapy. There is no clear level 1 evidence to support this.		
Lacy, 2018, Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Exposure-response modelling study, using data from the phase III METEOR study that		to better understand the relationship between cabozantinib exposure and efficacy, safety, and the need for dose adjustment	RCC with a clear-cell histology	dose of cabozantinib could be reduced to 40-mg and then to 20-mg from the starting dose of 60-mg	dose of everolimus could be reduced to 5-mg and then to 2.5-mg.	60-mg dose vs simulated 40- and 20-mg starting doses: disease progression [HR 1.10 (1.07-1.12)] or death [HR 1.39 (1.29-1.49), lower max median reduction in tumor size (- 11.9 vs - 9.1 and - 4.5%)	Exposure-response modeling predicted that cabozantinib exposures in RCC patients at the 60-mg starting dose would provide greater anti-tumor activity relative to exposures at	<i>authors report financial relationship with pharmaceutical industry</i>	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
	included dose interruptions and reductions		s in RCC patients				<p>60-mg associated with higher risk for selected adverse events (AEs) palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (grade ≥ 1), fatigue/asthenia (grade ≥ 3), diarrhea (grade ≥ 3), and hypertension (predicted HRs of 2.21, 2.01, 1.78, and 1.85, respectively) vs a 20-mg starting dose.</p> <p>Best overall response simulations based on n=1000:</p> <p>20-mg starting dose (%):</p> <p>complete response: 0.10</p> <p>partial response: 8.60</p> <p>stable disease: 81.1</p>	simulated 40- and 20-mg starting doses that were associated with decreased rates of clinically relevant AEs.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							progressive disease: 10.2 40-mg starting dose (%): complete response: 0 partial response: 15.6 stable disease: 76.3 progressive disease: 8.1 60-mg starting dose (%): complete response: 0 partial response: 19.1 stable disease: 73.4 progressive disease: 7.5			
Leonetti, 2016, Clinical Genito-	Systematic review	n= 11 articles + one patient	To confirm the efficacy of sorafenib treatment	n= 36 patient with mRCC receiving hemodialysis	Sorafenib at different dosis		Median PFS: 6.3 mo (1.5-39.0 mo)	This review confirmed the efficacy of sorafenib		2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
urinary Cancer		2008-2015	in mRCC patients receiving hemodialysis.	<p><u>Median age</u> 59.5 y (32-72 y)</p> <p><u>Male %:</u> 72%</p> <p><u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 6) Intermediate (n= 20) Favourable (n= 3)</p> <p>Sorafenib was administered as first, second, third and fourth therapy</p>			<p>Response rate: 22%</p> <p>Median OS: 14.9 mo (95% CI 8.8-20.9 mo)</p> <p><u>Severe toxicities (Grade 4-5):</u> 1 patient= G4 anemia 1 patient= G4 hypertension 1 patient= G4 cerebellar haemorrhage 1 patient= G5 subarachnoid hemorrhage</p>	treatment in mRCC patients Receiving hemodialysis. Drug toxicity seems to be increased in these patients, despite the initiation of therapy at reduced doses; therefore, sorafenib should be used with caution in dialysis patients.		
Li, 2016, International Journal of Clinical	Systematic review with	n= 17 clinical	To full investigate	n= 2890 patients (total) n= 1201 (RCC)	Axitinib Axitinib	Control group	RCC <u>Diarrhea</u>	Treatment with axitinib is associated with a significant	Nur die Daten zum RCC für gastrointestinale Events	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
and Experimental Medicine	meta-analysis	trials (total) 2008-2014 n= 6 RCC trials	the incidence and the relative risk of gastrointestinal events in cancer patients receiving axitinib.		Axitinib+ FOLFOX Axitinib+ FOLFIRI Axitinib+ pemetrexed/ cisplatin Axitinib+ paclitaxel and carboplatin Axitinib+ gemcitabine, Axitinib+ docetaxel	Sorafenib Bevacizumab + FOLFOX Bevacizumab + FOLFIRI Pemetrexed/ cisplatin Bevacizumab + paclitaxel and carboplatin Placebo+ gemcitabine Gemcitabine Placebo+ docetaxel	All-grade: RR 1.09 (95% CI 0.92–1.30) High-grade: RR 1.52 (95% CI 0.99–2.31) <u>Vomiting</u> All-grade: RR 1.33 (95% CI 0.94–1.88) High-grade: RR 10.88 (95% CI 0.6–195.99) <u>Nausea</u> All-grade: RR 1.55 (95% CI 1.22–1.97) High-grade: RR 1.68 (95% CI 0.52–5.49) <u>Anorexia</u> All-grade: RR 1.26 (95% CI 1.02–1.55)	increase in the risk of gastrointestinal events, and frequent clinical monitoring and appropriate management for gastrointestinal events should be emphasized during clinical treatment.	wurden extrahiert. Ergebnisse zu „Comparison of the risk of GI events between axitinib and other VEGFR-TKI“ für das gesamte Patientenkollektiv s. Table 3.	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							High-grade: RR 2.50 (95% CI 1.04–6.03)			
McDermott, 2018, nature medicine	description of results from IMmotion150, a randomized phase 2 study		we describe the primary clinical results of IMmotion150 and the exploratory molecular analyses conducted to evaluate their potential predictive value and to inform development of personalized therapy in patients with mRCC.	treatment-naive mRCC, mean age: 61,5 y	Atezolizumab + bevacizumab n = 101 Atezolizumab n = 103	Sunitinib n = 101	<p>median ITT PFS: Atezo + bev vs. sunitinib: HR 1.00 (0.69–1.45), p=0.982</p> <p>Atezo vs. sunitinib: HR 1.19 (0.82–1.71), p=0.358</p> <p>median PFS in PD-L1+: Atezo + bev vs. sunitinib: HR 1.00 0.64 (0.38–1.08), p=0.095</p> <p>Atezo vs. sunitinib: HR 1.03 (0.63–1.67), p=0.917</p> <p>all ITT: partial response (%): Atezo + bev: 25 Atezo: 14 Sunitinib: 24</p>	<p>data from IMmotion150 suggest that atezolizumab + bevacizumab may particularly enhance PFS benefit in patients with pre-existing antitumor immunity (as determined by a high Teff score and PD-L1 IC expression) compared with sunitinib.</p> <p>myeloid inflammation is a potential mechanism of innate resistance to atezolizumab monotherapy in mRCC that may</p>	<p>further ongoing studies:</p> <p>phase 3 study IMmotion151, will examine atezolizumab + bevacizumab versus sunitinib in first-line mRCC, and the phase 3 IMmotion010 trial, which will examine atezolizumab in the adjuvant setting.</p> <p><i>authors report financial relationship with</i></p>	1–

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>complete response (%):</p> <p>Atezo + bev: 7</p> <p>Atezo: 11</p> <p>Sunitinib: 5</p> <p>PD-L1+:</p> <p>partial response (%):</p> <p>Atezo + bev: 34</p> <p>Atezo: 13</p> <p>Sunitinib: 20</p> <p>complete response (%):</p> <p>Atezo + bev: 12</p> <p>Atezo: 15</p> <p>Sunitinib: 7</p>	be overcome by the addition of bevacizumab.	<i>pharmaceutical industry</i>	
Motzer, 2018, BJ	longterm results of phase 3 METEOR trial (NCT01865747)	n= 658 advanced RCC 75% males	to report results for overall survival and updated safety after follow-up was	advanced RCC after prior antiangiogenic therapy (VEGFR tyrosine kinase inhibitor)	cabozantinib 60 mg daily, N=330	everolimus 10 mg daily, N=328	median OS 21.4 mo with cabozantinib and 17.1 mo with everolimus (HR 0.70, 95% CI 0.58–0.85; P=0.0002), 44% versus 34% at 24 months and 35%	Cabozantinib significantly improved overall survival compared with everolimus in previously treated patients with advanced		1–

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		<p>median age 62 y</p> <p>MSKCC favourable: 46%</p> <p>intermediate: 42%</p> <p>poor: 13%</p> <p>minimum follow-up was 22 months, median follow-up was 28 months</p>	continued to reach the number of deaths pre-specified for the final analysis.				<p>versus 25% at 30 months</p> <p>Safety profiles of cabozantinib and everolimus were consistent with those reported previously.</p>	RCC with consistent results after long-term follow-up.		
Motzer, 2018, New England Journal of Medicine	RCT (phase III)	<p>n= 1096</p> <p>2014-2016</p> <p>28 countries</p> <p><u>Median follow-up</u></p>	Compare nivolumab plus ipilimumab with sunitinib for previously untreated clear-cell	<p>previously untreated clear-cell advanced RCC patients</p> <p><u>Median age</u></p>	Nivolumab (3 mg per kg of body weight) plus ipilimumab (1 mg per kilogram) intravenously every	Sunitinib (50 mg) orally once daily for 4 wk (6-wk cycle)	<p>All risk groups</p> <p><u>18-mo OS</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 78% (95% CI 74-81)</p> <p>Sunitinib: 68% (95% CI 63-72)</p>	OS and ORR were significantly higher with nivolumab plus ipilimumab than with sunitinib among intermediate- and poor-risk	Publikation zu dem ausgeschlossenen Konferenzabstract von Motzer, 2017.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		25.2 mo (minimum: 17.5 mo)	advanced RCC.	<p>Nivolumab+ ipilimumab: 62 y (26-85 y)</p> <p>Sunitinib: 62 y (21-85 y)</p> <p><u>Male %</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 75%</p> <p>Sunitinib: 72%</p> <p><u>IMDC risk group</u></p> <p>Poor (n= 180)</p> <p>Intermediate (n= 667)</p> <p>Favourable (n= 249)</p>	<p>3 wk for four doses, followed by nivolumab (3 mg per kg) every 2 wk</p> <p>n= 550</p>	n= 546	<p><u>Median OS</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: not reached</p> <p>Sunitinib: 32.9 mo</p> <p>HR 0.68 (99.8 % CI 0.49-0.95) p< 0.001</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 39% (95% CI 35-43)</p> <p>Sunitinib: 32% (95% CI 28-36)</p> <p>(p= 0.02)</p> <p><u>Median PFS</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 12.4 mo (95% CI 9.9-16.5 mo)</p> <p>Sunitinib: 12.3 mo (95% CI 9.8-15.2 mo)</p> <p>HR 0.98 (99.1% CI 0.79-1.23) p= 0.85</p>	patients with previously untreated advanced RCC.	Funded by Bristol-Myers Squibb and Ono Pharmaceutical	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Adverse events</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 93%</p> <p>Sunitinib: 97%</p> <p><u>Grade 3 or 4 adverse events</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 46%</p> <p>Sunitinib: 63%</p> <p>Intermediate and poor risk patients</p> <p><u>18 mo-OS</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 75% (CI 95% 70 - 78%)</p> <p>Sunitinib: 60% (CI 95% 55-65%)</p> <p>HR 0.63 (99.8 % CI 0.44-0.89) p< 0.001</p> <p><u>Median OS</u></p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Nivolumab+ ipilimumab: not reached</p> <p>Sunitinib: 26.0 mo (95% CI 22.1 mo-NE)</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 42% (95% CI 37-47)</p> <p>Sunitinib: 27% (95% CI 22-31)</p> <p>(p< 0.001)</p> <p><u>Complete response rate</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 9%</p> <p>Sunitinib: 1%</p> <p><u>Median PFS</u></p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: 11.6 mo (95% CI 8.7-15.5 mo)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Sunitinib: 8.4 mo (95% CI 7-10.8 mo) HR 0.82 (99.1% CI 0.64-1.05) p= 0.03			
Motzer, 2019, N Engl J Med	RCT (phase III trial)	n= 886 2016-2017 21 countries	We report the primary efficacy and safety results of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial of avelumab plus axitinib as compared with sunitinib in patients with previously untreated advanced	previously untreated advanced renal-cell carcinoma n= 560 PD-L1-positive tumors Median age Avelumab+ axitinib: 62.0 y (29.0-83.0 y) Sunitinib: 61 y (27.0-88.0 y) Male %	Avelumab+ Axitinib n= 442	Sunitinib n= 444	Overall population Median PFS Avelumab+ axitinib: 13.8 mo Sunitinib: 8.4 mo HR 0.69 (95% CI 0.56-0.84; p<0.001) ORR Avelumab+ axitinib: 51.4% (46.6-56.1) Sunitinib: 25.7% (21.7-30.0) PD-L1-positive tumors Median PFS	Progression-free survival was significantly longer with avelumab plus axitinib than with sunitinib among patients who received these agents as first-line treatment for advanced renal-cell carcinoma.	Supported by Pfizer and an alliance between Pfizer and Merck	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			renal-cell carcinoma.	Avelumab+ axitinib: 71.5% Sunitinib: 77.5%			<p>Avelumab+ axitinib: 13.8 mo</p> <p>Sunitinib: 7.2 mo</p> <p>HR 0.61 (95% CI 0.47-0.79; p<0.001)</p> <p>ORR</p> <p>Avelumab+ axitinib: 55.2%</p> <p>Sunitinib: 25.5%</p> <p>Median follow-up for OS</p> <p>Avelumab+ axitinib: 11.6 mo</p> <p>Sunitinib: 10.7 mo</p> <p>Adverse events</p> <p>All grades</p> <p>Avelumab+ axitinib: 99.5%</p> <p>Sunitinib: 99.3%</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Grade \geq 3 Avelumab+ axitinib: 71.2% Sunitinib: 71.5%			
Powles, 2018,	international, randomized, open-label, phase 3 METEOR trial (NCT01865747)	n= 658 August 2013 to 24 November 2014	We describe subgroup analyses of clinical outcomes in the METEOR trial based on prior therapy with VEGFR TKIs and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors.	advanced RCC after prior antiangiogenic therapy subgroups defined by prior therapy with sunitinib or pazopanib as the only prior VEGFR inhibitor, or prior anti-PD-1/PD-L1 therapy	cabozantinib, N= 330	everolimus, N= 328	PFS, Median, mo (95% CI): prior sunitinib only: Cabozantinib (N=135): 9.1 (6.5-9.3) Everolimus (N=132): 3.7 (3.5-4.4) HR 0.43 (95% CI 0.32-0.59) prior pazopanib only: Cabozantinib (N=88): 7.4 (5.6-8.5) Everolimus (N=83): 5.1 (3.7-5.9) HR 0.67 (95% CI 0.45-0.99) prior anti-PD-1/PD-L1:	Cabozantinib was associated with improved clinical outcomes versus everolimus in patients with advanced RCC, irrespective of prior therapy, including checkpoint inhibitor therapy.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Cabozantinib (N=18): NR (3.8-NR)</p> <p>Everolimus (N=14): 4.1 (1.9-6.6)</p> <p>HR 0.22 (95% CI 0.07-0.65)</p> <p>ORR (95% CI)</p> <p>prior sunitinib only:</p> <p>Cabozantinib (N=135): 16 (11-24)</p> <p>Everolimus (N=132): 3 (1-8)</p> <p>prior pazopanib only:</p> <p>Cabozantinib (N=88): 19 (12-29)</p> <p>Everolimus (N=83): 4 (1-10)</p> <p>prior anti-PD-1/PD-L1:</p> <p>Cabozantinib (N=18): 22 (6-48)</p> <p>Everolimus (N=14): 0</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>OS Median, mo (95% CI):</p> <p>prior sunitinib only:</p> <p>Cabozantinib (N=135): 21.4 (16.2-NR)</p> <p>Everolimus (N=132): 16.5 (13.3-19.0)</p> <p>HR 0.66 (95% CI 0.47-0.93)</p> <p>prior pazopanib only:</p> <p>Cabozantinib (N=88): 22.0 (18.2-NR)</p> <p>Everolimus (N=83): 17.5 (12.8-NR)</p> <p>HR 0.66 (95% CI 0.42-1.04)</p> <p>prior anti-PD-1/PD-L1:</p> <p>Cabozantinib (N=18): NR (12.4-NR)</p> <p>Everolimus (N=14):</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							16.3 (6.4-NR) HR 0.56 (95% CI 0.21-1.52)			
Rini, 2016, Lancet Oncology	RCT (phase III)	n= 1171 Germany, France, Italy, Netherlands, Norway, United Kingdom, Hungary, Poland, Russia, Romania, USA 2010-2015 <u>Median follow-up</u> 33.27 mo (29.92-35.64 mo)	To determine the clinical effect of adding IMA901 to sunitinib, the standard first-line treatment in mRCC with postulated favourable immunomodulatory effects.	patients with advanced or metastatic RCC <u>Mean age (SD)</u> Sunitinib+ IMA901: 62.2 y (8.9 y) Sunitinib monotherapy: 59.8 y (9.6 y) <u>Male %</u> Sunitinib+ IMA901: 70% Sunitinib monotherapy: 65% <u>IMDC risk group</u>	Sunitinib + IMA901 n= 204	Sunitinib monotherapy n= 135	<u>Median OS</u> Sunitinib+ IMA901: 33.17 mo (95% CI 27.81-41.36 mo) Sunitinib monotherapy: not reached (33.67-not reached) HR 1.34 (0.96-1.86) p= 0.087 <u>Median PFS</u> Sunitinib+ IMA901: 15.22 mo (95% CI 12.46- 18.08 mo) Sunitinib monotherapy: 15.12 mo (10.19- 18.58 mo) <u>Grade 3 or worse events</u>	IMA901 did not improve OS when added to sunitinib as first-line treatment in patients with mRCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				Poor (n= 7) Intermediate (n= 241) Favourable (n= 91)			Sunitinib + IMA901 : 57% Sunitinib group: 47%			
Rini, 2018, clin cancer res	data from the S-TRAC trial (NCT00375674)		This analysis further validated the prognostic value of The 16-gene Recurrence Score (RS) assay in patients from S-TRAC and explored the association of RS results with prediction of sunitinib benefit.	n= 212 (36%) of 615 patients from S-TRAC trial high-risk, locoregional RCC (\geq T3 and/or N+)	sunitinib (n= 111)	placebo (n= 101)	Time to recurrence: Recurrence Score (multivariable model): Placebo (n=90): 4.30 (2.32–7.96) Sunitinib (N=103): 2.55 (1.29–5.05) recurrence: high versus low RS groups: placebo: HR 9.18 [95% CI, 2.15–39.24; P < 0.001), sunitinib: HR 1.86 [95% CI, 0.68–5.06; P < 0.201)	The strong prognostic performance of the 16-gene RS assay was confirmed in S-TRAC, and the RS assay is now supported by level IB evidence. RS results may help identify patients at high risk for recurrence who may derive higher absolute benefit from adjuvant therapy.	<i>study was sponsored by Pfizer and authors report financial relationships to pharmaceutical industry</i> *T3 low-risk includes any Fuhrman grade and ECOG PS 0 or Fuhrman grade 1 and ECOG PS \geq 1; T3 high-risk includes Fuhrman grade \geq 2 and ECOG PS \geq 1.	1–

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							interaction of RS results with treatment was not significant.			
Rini, 2019, NEJM	Clinical trial (phase III)	n= 861 16 countries 2016-2018 <u>Median follow-up</u> 12.8 mo (0.1-22 mo)	We conducted the KEYNOTE-426 trial to determine whether pembrolizumab plus axitinib would result in better outcomes than sunitinib in patients with previously untreated advanced renal-cell carcinoma.	previously untreated advanced clear-cell renal-cell carcinoma stage IV <u>Median age</u> Pembrolizumab- axitinib: 62 y (30-89 y) Sunitinib: 61 y (26-90 y) <u>Male</u> Pembrolizumab- axitinib: 71.3%	Pembrolizumab (200 mg) plus axitinib (5 mg) n= 432	Sunitinib (50 mg) n= 429	<u>Alive at 12 months</u> Pembrolizumab- axitinib: 89.9% (95% CI 86.4-92.4%) Sunitinib: 78.3% (95% CI 73.8-82.1%) <u>Alive at 18 months</u> Pembrolizumab- axitinib: 82.3% (95% CI 77.2-86.3%) Sunitinib: 72.1% (95% CI 66.3-77.0%) <u>Median PFS</u> Pembrolizumab- axitinib: 15.1 mo (95% CI 12.6-17.7 mo) Sunitinib: 11.1 mo	Among patients with previously untreated advanced renal-cell carcinoma, treatment with pembrolizumab plus axitinib resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival, as well as a higher objective response rate, than treatment with sunitinib.	<i>Founded by Merck Sharp & Dohme</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				Sunitinib: 74.6%			<p>months (95% CI 8.7-12.5 mo)</p> <p><u>Objective response rate</u></p> <p>Pembrolizumab-axitinib: 59.3% (95% CI 54.5-63.9%)</p> <p>Sunitinib: 35.7% (95% CI 31.1-40.4%)</p> <p>p<0.001</p> <p><u>Complete response</u></p> <p>Pembrolizumab-axitinib: 5.8%</p> <p>Sunitinib: 1.9%</p> <p><u>Median time to response</u></p> <p>Pembrolizumab-axitinib: 2.8 mo (1.5 to 16.6 mo)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib: 2.9 mo (2.1 to 15.1 mo)</p> <p>Risk of death was 47% lower in the pembrolizumab-axitinib group than in the sunitinib group (HR for death, 0.53; 95% CI 0.38-0.74; p<0.0001)</p> <p><u>Grade 3 or higher adverse events</u></p> <p>Pembrolizumab-axitinib: 75.8%</p> <p>Sunitinib: 70.6%</p>			
Schmidt, 2018, Target Oncol	Systematic Review with network meta-analysis	n= 13 RCTs 1998-2017	To indirectly assess efficacy of cabozantinib versus standard-of-care comparato	<u>Median age</u> ~ 60 years previously untreated advanced RCC	Cabozantinib	Study agents for the network meta-analysis Cabozantinib Sunitinib	Overall risk groups <u>PFS</u> Cabozantinib vs. sunitinib: HR 0.48 (95% CI 0.31-0.74)	The results suggest that cabozantinib significantly increases PFS in intermediate-, and poor-risk subgroups when compared	Separate Ergebnisse für OS und PFS für poor und intermediate risk groups können den Figures 2, 3, 5 und 6	1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			rs in the first-line treatment of advanced RCC.	<p><u>MSKCC risk category</u></p> <p>Poor</p> <p>Intermediate</p> <p>Favourable</p>		<p>Sorafenib</p> <p>Tivozanib</p> <p>Pazopanib</p> <p>Bevacizumab + interferon alfa</p> <p>Placebo</p> <p>Interferon alfa-2a</p> <p>Temsirolimus</p> <p>Interferon alfa</p>	<p>Cabozantinib vs. pazopanib: HR 0.48 (95% CI 0.30-0.75)</p> <p>Cabozantinib vs. sorafenib: HR 0.36 (95% CI 0.23-0.58)</p> <p>Cabozantinib vs. tivozanib: HR 0.48 (95% CI 0.28-0.82)</p> <p>Cabozantinib vs. temsirolimus: HR 0.32 (95% CI 0.19-0.54)</p> <p>Cabozantinib vs. interferon: HR 0.24 (95% CI 0.14-0.38)</p> <p>Cabozantinib vs. bevacizumab+ interferon: HR 0.35 (95% CI 0.21-0.57)</p>	to standard-of-care comparators. Although overall populations included favorable risk patients in some studies, the results seen were consistent with the subgroup analyses.	entnommen werden.	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Cabozantinib vs. placebo: HR 0.18 (95% CI 0.11-0.31)</p> <p><u>OS</u></p> <p>Cabozantinib vs. sunitinib: HR 0.74 (95% CI 0.48-1.15)</p> <p>Cabozantinib vs. pazopanib: HR 0.80 (95% CI 0.50-1.28)</p> <p>Cabozantinib vs. sorafenib: HR 0.69 (95% CI 0.36-1.31)</p> <p>Cabozantinib vs. tivozanib: HR 0.56 (95% CI 0.28-1.14)</p> <p>Cabozantinib vs. temsirolimus: HR 0.83 (95% CI 0.48-1.42)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Cabozantinib vs. interferon: HR 0.61 (95% CI 0.37-0.98)</p> <p>Cabozantinib vs. bevacizumab+ interferon: HR 0.70 (95% CI 0.43-1.16)</p> <p>Cabozantinib vs. placebo: HR 0.25 (95% CI 0.05-1.29)</p>			
Semeniuk-Wojtas, 2018, Clin genitourinary cancer	SR + MA (20 retrospective studies and 1 phase II clinical trial)	studies published between April 2005 and July 2017	to conduct a systematic analysis of published studies in order to verify if systemic inflammatory response is connected with the clinical	Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors	13 studies about neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), 4 studies about platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and 6 studies about C-reactive protein (CRP)		<p>significant influence on PFS:</p> <p>NLR (HR, 2.01; 95% CI, 1.27-3.18; P = .003)</p> <p>PLR (HR, 8.15; 95% CI, 4.77-13.92; P < .001)</p> <p>CRP (HR, 1.96; 95% CI, 0.95-3.01; P = .074)</p>	inflammation markers such as neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and C-reactive protein are predictors of clinical outcome and could provide additional information to	<p><i>certainty of the evidence (for OS):</i></p> <p><i>NLR (7 studies): moderate</i></p> <p><i>PLR (2 studies): high</i></p> <p><i>CRP (4 studies): moderate</i></p>	2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			course of the disease.				<p>significant impact on OS:</p> <p>NLR (HR, 2.14; 95% CI, 1.67-2.73; P < .001)</p> <p>PLR (HR, 14.67; 95% CI, 11.10-19.57; P < .001)</p> <p>CRP (HR, 1.96; 95% CI, 1.26-3.05; P = .003)</p>	individualize treatment.	<i>numbers in text and figures do not match!</i>	
Sorich, 2016, International journal of cancer	Meta-analysis	<p>n= 2 RCTs 2010-2013</p> <p><u>Median follow-up:</u> 928 days</p>	<p>To evaluate whether use of ASI at baseline is prognostic for improved survival for individuals with mRCC treated with pazopanib or sunitinib and to explore</p>	<p>n= 1545 patients with mRCC</p> <p><u>Age ≥ 65 years</u></p> <p>ASI users: 50%</p> <p>ASI non-users: 33%</p> <p><u>Male %</u></p> <p>ASI users: 74%</p> <p>ASI non-users: 72%</p>	ASI users n= 385	ASI non-users n= 1115	<p><u>OS (multivariate analysis)</u></p> <p>Pazopanib or sunitinib: HR 0.97 (0.80-1.18) p= 0.80</p> <p>Pazopanib: HR 1.06 (0.83-1.36) p= 0.66</p> <p>Sunitinib: HR 0.82 (0.59-1.14) p= 0.24</p> <p>Placebo:</p>	<p>Use of ASIs at baseline was not a significant independent prognostic factor for improved survival in a pooled analysis of RCC patients treated with pazopanib or sunitinib.</p>	<p>Einschluss fraglich, da Schwerpunkt auf der prognostischen Aussagekraft von ASI liegt.</p> <p>Die Auswahl der beiden Studien erfolgte ohne systematische Suche. Das Risiko für Bias</p>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			whether the association was consistent between different VEGF-targeted therapies and ASIs.	<u>Heng risk groups</u> Poor (n= 262) Intermediate (n= 816) Favourable (n= 374)			HR 1.18 (0.65-2.15) p= 0.59 <u>PFS (multivariate analysis)</u> Pazopanib or sunitinib: HR 0.88 (0.73-1.06) p= 0.17 Pazopanib: HR 0.84 (0.66-1.08) p= 0.17 Sunitinib: HR 0.86 (0.65-1.15) p= 0.31 Placebo: HR 0.81 (0.43-1.51) p= 0.50		ist daher hoch.	
Sui, 2018, Drug Design, Development and Therapy	SR	n=26 clinical trials phase I-III (on 5,088 patients)	to compare the incidences of PD-1 inhibitor-related hematologic toxicities	1 database, search on September 2017	Pembrolizumab, nivolumab and ipilimumab, nivolumab		OR (95% CI) anemia: 0.05 (0.04-0.06)	The risks of PD-1 inhibitor-related hematologic toxicities were higher in RCC than in other cancers, and	<i>this study includes different cancer patients; only 2 studies on RCC.</i>	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		patient population includes: head and neck SCC, non-small cell lung cancer, RCC, small cell lung cancer.	among different therapeutic regimens and tumor types.				thrombocytopenia: 0.03 (0.01-0.05) leukopenia: 0.02 (0.01-0.03) neutropenia: 0.01 (0.00-0.01)	during combination therapy. These results may contribute toward enhancing awareness among clinicians about frequent clinical monitoring when managing PD-1 inhibitors.		
Takyar, 2016, Anti-Cancer Drugs	Systematic review	n= 16 phase II-III RCTs 2007-2015	To examine the clinical evidence from published RCTs to assess the clinical efficacy, safety, tolerability and effect on QoL of different pharmacological	treatment-naïve patients with advanced/metastatic RCC <u>Median age</u> 58-66 y <u>MSKCC risk category</u> Poor	Different treatment arms: Pazopanib Pazopanib-Sunitinib Sunitinib Sorafenib Bevacizumab + Interferon alfa Temsirolimus Axitinib Tivozanib	Different treatment arms: Placebo Sunitinib-Pazopanib Interferon alfa Sorafenib Sunitinib-sorafenib Placebo+ Interferon alfa	Targeted therapies were associated with either improved [sunitinib, bevacizumab+ interferon α and temsirolimus] or comparable (sorafenib) PFS versus interferon α monotherapy. Sunitinib demonstrated comparable PFS and overall survival to pazopanib, comparable PFS to	Targeted therapies also demonstrated improved QoL compared with IFN α . Among the newer therapies, tivozanib and axitinib (but not nintedanib) appeared to confer added efficacy benefit compared with the older TKIs.	Die umfangreichen Ergebnisse der Einzelstudien zu PFS, OS, ORR, QoL und adverse effects sind dem Artikel zu entnehmen.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			interventions used as first-line treatment for mRCC in treatment-naïve patients.	Intermediate Favourable	Sorafenib-sunitinib Nintedanib Cediranib	Sunitinib	sorafenib and shorter PFS compared with bevacizumab+interferon α (although no conclusions were made with regard to superiority/inferiority). Compared with sorafenib, tivozanib demonstrated a significantly longer PFS, and both tivozanib and axitinib demonstrated higher response rates. Nintedanib demonstrated comparable PFS and overall survival to sunitinib in a phase II trial. Temsirolimus, sunitinib and sorafenib treatment led to better HRQoL versus interferon α ; pazopanib was associated with better HRQoL versus sunitinib. No direct meta-analyses or			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							indirect treatment comparison analysis were undertaken because of noncomparability of the trials.			
Tannir, 2016, European urology	RCT (phase II)	n= 72 2010-2013 <u>Median follow-up</u> 23.6 mo (95% CI 15.7-30.2)	To conduct a randomized phase 2 trial comparing sunitinib and everolimus in non-clear cell RCC.	patients with metastatic, non-clear cell RCC or clear cell RCC with >20% sarcomatoid features <u>Median age</u> Everolimus: 58 y (23-73 y) Sunitinib: 60 y (28-76 y) <u>Male:Female</u> Everolimus: 24:11 Sunitinib: 19:14	Everolimus n=38	Sunitinib n=34	First-line therapy <u>Median PFS</u> Sunitinib: 6.1 mo Everolimus: 4.1 mo p= 0.6 <u>Median OS</u> Sunitinib: 16.2 mo (95% CI 14.2- not available) Everolimus: 14.9 mo (95% 8-23.4 mo) p=0.18 <u>Partial response</u> Sunitinib: 9% Everolimus: 2.8%	Everolimus was not superior to sunitinib. Both agents demonstrated modest efficacy, underscoring the need for better therapies in non-clear cell RCC.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
				<u>IMDC risk group</u> Poor (n= 11) Intermediate (n= 50) Good (n= 7)			<u>3-4 grade adverse effects</u> Sunitinib: 88% Everolimus: 54% Second-line therapy <u>Median PFS</u> Sunitinib: 1.8 mo (95% CI 1.4-10.6 mo) Everolimus: 2.8 mo (95% CI 1.4-not available) p-value= 0.6 <u>Partial response</u> Sunitinib: 9.5% Everolimus: 8.6%			
Tomita, 2016, Japanese journal of clinical oncology	RCT (phase II)	n= 213 six countries	To conduct Japanese subgroup analyses of a randomized, global	<u>Median age</u> Japanese: 66 y (42-81 y) Non-Japanese: 61 y (28-87 y)	n=44 Japanese n= 6 Axitinib	n= 169 Non-Japanese n=50 Axitinib	<u>ORR</u> Japanese: 66% (95% CI 50-80%) Non-Japanese: 44% (36-52%)	Axitinib is effective and well tolerated as first-line mRCC therapy in	Sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte und verblindete und nicht	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			Phase II study of axitinib with and without dose titration in first-line metastatic RCC and to explore predictive factors for axitinib efficacy in first-line mRCC.	<u>Male %</u> Japanese: 68% Non-Japanese: 67%	n= 5 Placebo	n= 51 Placebo	<u>Median PFS</u> Japanese: could not be estimated Non-Japanese: 27.6 mo (95% CI 16.6-32.2 mo) Grade 3-4 adverse effects <u>Hypertension</u> Japanese: 66% Non-Japanese: 20% <u>Diarrhea</u> Japanese: 9% Non-Japanese: 2% <u>Hand-foot syndrome</u> Japanese: 14% Non-Japanese: 1% <u>Weight decreased</u>	Japanese patients.	verblindete Studienarme.	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Japanese: 5% Non-Japanese: 7%			
Tomita, 2017, Jpn J Clin Oncol	RCT (phase III)	n= 811 <u>Minimum follow-up</u> 26 mo	To report efficacy and safety in the global and Japanese populations.	<u>Median Age</u> Nivolumab: 52 y (23-88 y) Everolimus: 62y (18-86 y) <u>Male %</u> Nivolumab: 77% Everolimus: 74% <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 124) Intermediate (n= 404) Favourable (n= 293)	Nivolumab n= 410 Non-Japanese n= 37 Japanese	Everolimus n= 411 Non-Japanese n= 26 Japanese	Global population <u>Median OS</u> Nivolumab: 26 mo Everolimus: 19.7 mo HR 0.73 (95% CI 0.61-0.88) p= 0.0006 <u>ORR</u> Nivolumab: 26% Everolimus: 5% OR 6.13 (95% CI 3.77-9.95) <u>Median PFS</u> Nivolumab: 4.6 mo Everolimus: 4.4 mo HR 0.88 (95% CI: 0.75- 1.03) Japanese	With >2 years of follow-up, Japanese patients had a higher response rate with nivolumab vs. everolimus that was more pronounced yet consistent with the global population, with median OS not reached, and a favorable safety profile.		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Median OS</u></p> <p>Not reached for both groups</p> <p><u>ORR</u></p> <p>Nivolumab: 43%</p> <p>Everolimus: 8%</p> <p>OR 9.14 (95% CI: 1.76-88.33)</p> <p><u>Median PFS</u></p> <p>Nivolumab: 5.6 mo</p> <p>Everolimus: 9.4 mo</p> <p>HR 1.04 (95% CI: 0.59- 1.82)</p> <p><u>Adverse events</u></p> <p>Nivolumab:</p> <p>78% any grade</p> <p>19% grade 3-4</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Everolimus: 100% any grade 58% grade 3-4			
Unverzagt, 2017, Cochrane Database Syst Rev	Systematic review with meta-analysis	n= 8 studies + 13 ongoing studies identified 2004-2015	To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of mRCC and their efficacy to maximize patient benefit.	n= 4732 patients with mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1)	Interferon-alfa alone Interferon-alfa alone with targeted therapies Interferon-alfa + bevacizumab Vaccine treatment Targeted immunotherapy alone	Standard targeted therapies Interferon-alfa + bevacizumab	Interferon-alfa vs. standard targeted therapies <u>One-year overall mortality</u> RR 1.30 (95% CI 1.13-1.51) (2 studies, moderate quality of evidence) <u>QoL</u> EQ-5D: MD 0.06 lower (0.12 lower to 0 higher) than control group (2 studies, low quality of evidence) EQ-VAS: MD 4.68 lower (6.53 to 2.83 lower) than control group (2 studies, low quality of evidence)	Evidence of moderate quality demonstrates that Interferon-alfa monotherapy increases mortality compared to standard targeted therapies alone, whereas there is no difference if interferon is combined with standard targeted therapies. Evidence of low quality demonstrates that QoL is worse with interferon alone and that severe adverse events		1++

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 1.17 (95% CI 1.03-1.32) (1 study, low quality of evidence)</p> <p>Follow-up: 14 to 36 mo</p> <p><u>PFS</u></p> <p>HR 2.23 (95% CI 1.79-2.77) (2 studies)</p> <p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 0.30 (95% CI 0.12-0.77) (2 studies)</p> <p>Interferon-alfa combined with targeted therapy vs. standard targeted therapies</p> <p><u>One-year overall mortality</u></p> <p>RR 1.13 (95% CI 0.95-1.43) (1 study,</p>	<p>are increased with interferon alone or in combination. There is low-quality evidence that interferon-alfa alone increases mortality but moderate-quality evidence on decreased adverse events compared to interferon-alfa plus bevacizumab. Low-quality evidence shows no difference for Interferon-alfa plus bevacizumab compared to sunitinib with respect to mortality and severe adverse events. Low-quality evidence demonstrates no difference of</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>moderate quality of evidence)</p> <p><u>OS</u></p> <p>RR 1.20 (95% CI 0.97-1.49) (1 study)</p> <p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 1.30 (95% CI 1.17-1.45) (1 study, low quality of evidence)</p> <p>Follow-up: 14 to 36 mo</p> <p><u>PFS</u></p> <p>HR 1.09 (95% CI 0.90-1.31) (1 study)</p> <p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 0.92 (95% CI 0.46-1.83) (1 study)</p>	<p>vaccine treatment compared to standard targeted therapies in mortality and adverse events, whereas there is moderate-quality evidence that targeted immunotherapies reduce mortality and adverse events and improve QoL.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Interferon-alfa alone vs. interferon-alfa+ bevacizumab</p> <p><u>One-year overall mortality</u></p> <p>RR 1.17 (95% CI 1.00-1.36) (2 studies, low quality of evidence)</p> <p><u>OS</u></p> <p>RR 1.13 (95% CI 1.00-1.28) (2 studies)</p> <p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 0.77 (95% CI 0.71-0.84) (2 studies, moderate quality of evidence)</p> <p>Follow-up: up to 28 days after last dose to 65 mo</p> <p><u>PFS</u></p> <p>HR 1.53 (95% CI 1.36-1.73) (2 studies)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 0.39 (95% CI 0.31-0.50) (2 studies)</p> <p>Interferon-alfa+ bevacizumab vs. standard targeted therapy</p> <p><u>One-year overall mortality</u></p> <p>RR 0.37 (95% CI 0.13-1.08) (1 study, low quality of evidence)</p> <p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 1.18 (95% CI 0.85-1.62) (1 study, low quality of evidence)</p> <p>Follow-up: 48 weeks</p> <p><u>PFS</u></p> <p>HR 0.66 (95% CI 0.38-1.14) (1 study)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 1.49 (95% CI 0.82-2.71) (1 study)</p> <p>Vaccine treatment vs. standard therapies</p> <p><u>One-year overall mortality</u></p> <p>RR 1.10 (95% CI 0.91-1.32) (2 studies, low quality of evidence)</p> <p><u>OS</u></p> <p>RR 1.14 (95% CI 0.96-1.37) (2 studies)</p> <p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 1.16 (95% CI 0.97-1.39) (2 studies, low quality of evidence)</p> <p><u>PFS</u></p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>HR 1.05 (95% CI 0.87-1.27) (1 study)</p> <p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 0.93 (95% CI 0.76-1.13) (1 study)</p> <p>Targeted immunotherapy vs. standard targeted therapies</p> <p><u>One-year overall mortality</u></p> <p>RR 0.70 (95% CI 0.56-0.87) (1 study, moderate quality of evidence)</p> <p><u>OS</u></p> <p>RR 0.73 (95% CI 0.60-0.89) (1 study)</p> <p><u>QoL</u></p> <p>FKSI-DRS: RR 1.51 (95% CI 1.28-1.78) (1</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>study, moderate quality of evidence)</p> <p>EQ-5D-VAS: RR 1.37 (95% CI 1.16-1.61) (1 study, moderate quality of evidence)</p> <p><u>Adverse events grade 3 or greater</u></p> <p>RR 0.51 (95% CI 0.40-0.65) (1 study, moderate quality of evidence)</p> <p><u>PFS</u></p> <p>HR 0.88 (95% CI 0.75-1.03) (1 study)</p> <p><u>Tumour remission</u></p> <p>RR 4.39 (95% CI 2.84-6.80) (1 study)</p>			
Voss, 2017, Ann Oncol	RCT (phase II)	n= 115 USA, Korea 2014-2016	To conduct a randomized phase II trial	patients with mRCC <u>Median age</u>	CRLX101+ bevacizumab n= 56	Standard of care n= 59	Clear-cell RCC patients <u>Median PFS</u>	Despite promising efficacy data on the earlier phase Ib/2 trial		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			comparing CRLX101+ bevacizumab versus standard of care in refractory mRCC.	61.5 y <u>Male %</u> 74% <u>MSKCC risk category</u> Poor (n= 18) Intermediate (n= 53) Favourable (n= 35) n= 102 clear cell RCC patients		Single-agent: Bevacizumab (19 patients) Axitinib (18 patients) Everolimus (7 patients) Pazopanib (4 patients) Sorafenib (4 patients) Sunitinib (2 patients) Temsirolimus (2 patients)	CRLX101+ bevacizumab: 3.7 mo (95% CI 2.0-4.3 mo) Standard: 3.9 mo (95% CI 2.2-5.4 mo) p= 0.831 <u>Overall Response</u> CRLX101+ bevacizumab: 4.8% Standard: 14% p= 0.836 <u>Median OS</u> CRLX101+ bevacizumab: 16.1 mo (95% CI 12-NE) Standard: 16.4 mo (95% CI 13;3- NE) HR 1.21 (95% CI 0.63-2.36) All patients <u>Adverse events</u>	of mRCC, this randomized trial did not demonstrate improvement in PFS for the CRLX101+ bevacizumab combination when compared with approved agents in patients with heavily pretreated clear cell mRCC.		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							CRLX101+ bevacizumab: 98.2% Standard care: 100%			
Wallis, 2018, Eur Urology	Systematic review with meta-analysis	n= 37 RCTs (total) 10 RCTs included in the meta-analysis search date October 2017	To indirectly compare the efficacy and safety of systemic therapies used in the first-line treatment of mRCC.	n= 13128 patients (SR) n= 4819 (meta-analysis) patients with mRCC	Different treatment arms: Cabozantinib Sunitinib Nivolumab + ipilimumab	Different treatment arms: Atezolizumab Atezolizumab+ bevacizumab Axitinib Cabozantinib Nivolumab + ipilimumab Pazopanib+ everolimus Sunitinib Pazopanib Sorafenib Tivozanib	PFS Sunitinib vs. atezolizumab HR 1.1 (95% CI 0.79-1.5) Sunitinib vs. atezolizumab+ bevacizumab HR 0.85 (95% CI 0.74-0.98) Sunitinib vs. axitinib HR 0.80 (95% CI 0.54-1.2) Sunitinib vs. cabozantinib HR 0.48 (95% CI 0.31-0.74)	Cabozantinib and nivolumab plus ipilimumab are likely to be the preferred first-line agents for treating metastatic RCC.	Artikel wurde zusätzlich aufgenommen, da er erst am 13.04.18 publiziert wurde, die Suche aber zwischen 27.-29.03.2018 durchgeführt wurde. Authors report assessing the risk of bias of included but results are not reported	1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib vs. nivolumab + ipilimumab</p> <p>HR 0.99 (95% CI 0.85-1.2)</p>			
							<p>Sunitinib vs. pazopanib+ everolimus</p> <p>HR 0.84 (95% CI 0.51-1.4)</p>			
							<p>Sunitinib vs. pazopanib</p> <p>HR 1.1 (95% CI 0.90-1.2)</p>			
							<p>Sunitinib vs. sorafenib</p> <p>HR 1.0 (95% CI 0.84-1.3)</p>			
							<p>Sunitinib vs. tivozanib</p> <p>HR 0.79 (95% CI 0.56-1.1)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Cabozantinib vs. atezolizumab HR 2.3 (95% CI 1.3-3.9)			
							Cabozantinib vs. atezolizumab+ bevacizumab HR 1.8 (95% CI 1.1-2.8)			
							Cabozantinib vs. axitinib HR 1.7 (95% CI 1.1-2.8)			
							Cabozantinib vs. nivolumab + ipilimumab HR 2.1 (95% CI 1.3-3.3)			
							Cabozantinib			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							vs. pazopanib+ everolimus HR 1.8 (95% CI 0.91- 3.4)			
							Cabozantinib vs. pazopanib HR 2.2 (95% CI 1.4- 3.5)			
							Cabozantinib vs. sorafenib HR 2.2 (95% CI 1.3- 3.6)			
							Cabozantinib vs. sunitinib HR 2.1 (95% CI 1.4- 3.2)			
							Cabozantinib vs. tivozanib HR 1.7 (95% CI 0.95- 2.9)			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>OS</p> <p>Sunitinib vs. atezolizumab+ bevacizumab</p> <p>HR 0.80 (95% CI 0.62-1)</p> <p>Sunitinib vs. cabozantinib</p> <p>HR 0.80 (95% CI 0.53-1.2)</p> <p>Sunitinib vs. nivolumab+ ipilimumab</p> <p>HR 0.68 (95% CI 0.55-0.85)</p> <p>Sunitinib vs. pazopanib+ everolimus</p> <p>HR 0.82 (95% CI 0.45-1.5)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Sunitinib vs. pazopanib</p> <p>HR 0.91 (95% CI 0.80-1.0)</p>			
							<p>Nivolumab+ ipilimumab vs. atezolizumab+ bevacizumab</p> <p>HR 1.20 (95% CI 0.84-1.6)</p>			
							<p>Nivolumab+ ipilimumab vs. cabozantinib</p> <p>HR 1.2 (95% CI 0.73-1.9)</p>			
							<p>Nivolumab+ ipilimumab vs. pazopanib+ everolimus</p> <p>HR 1.2 (95% CI 0.64-2.2)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>Nivolumab+ ipilimumab vs. pazopanib</p> <p>HR 1.3 (95% CI 1.0-1.7)</p> <p>Nivolumab+ ipilimumab vs. sunitinib</p> <p>HR 1.5 (95% CI 1.2-1.8)</p> <p>Adverse events</p> <p>Sunitinib vs. atezolizumab+ bevacizumab</p> <p>HR 0.57 (95% CI 0.44-0.74)</p> <p>Sunitinib vs. axitinib</p> <p>HR 1.5 (95% CI 0.75-3.0)</p> <p>Sunitinib vs. cabozantinib</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>HR 1.1 (95% CI 0.59-2.2)</p> <p>Sunitinib vs. nivolumab+ ipilimumab</p> <p>HR 0.52 (95% CI 0.65-1.5)</p> <p>Sunitinib vs. sorafenib</p> <p>HR 0.99 (95% CI 0.65-1.5)</p> <p>Nivolumab+ ipilimumab vs. atezolizumab+ bevacizumab</p> <p>HR 1.1 (95% CI 0.77-1.6)</p> <p>Nivolumab+ ipilimumab vs. axitinib</p> <p>HR 2.9 (95% CI 1.4-6)</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Nivolumab+ ipilimumab vs. cabozantinib HR 2.2 (95% CI 1.1-4.4) Nivolumab+ ipilimumab vs. sorafenib HR 1.9 (95% CI 1.2-3.1) Nivolumab+ ipilimumab vs. sunitinib HR 1.9 (95% CI 1.5-2.4) Preferred treatment PFS (10 trials, 4819 patients) Cabozantinib: SUCRA 91%			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>OS (5 trials, 3379 patients)</p> <p>Nivolumab+ ipilimumab: SUCRA 48%</p> <p><u>Best tolerated regime</u></p> <p>Nivolumab + ipilimumab: SUCRA 67%</p>			
Wang, 2016, Oncotargets and Therapy	Systematic review with meta-analysis	<p>3= phase III RCTs</p> <p>2011-2013</p> <p>Jadad scale: 3</p>	To evaluate the comparative efficacy and safety of axitinib and sorafenib in the therapy of mRCC.	<p>n= 1011 patients with mRCC</p> <p><u>Median age</u></p> <p>61 y (two RCTs)</p> <p>58 y (one RCT)</p>	Axitinib 5 mg twice a day	Sorafenib 400 mg twice a day	<p><u>PFS</u></p> <p>HR 0.694 (95% CI 0.586-0.821) p= 0.001</p> <p><u>ORR</u></p> <p>RR 2.12 (95% CI 1.55-2.89) p= 0.001</p> <p>Adverse events</p> <p><u>Hypertensive events</u></p> <p>RR 1.47 (95% CI 1.23-1.75) p= 0.001</p>	Axitinib was a better treatment option for mRCC treatment than sorafenib, especially after failure of prior systemic therapies. This analysis revealed that axitinib had higher risks of hypertension and hypothyroidism and lower risks of rash and palmar-plantar	1-	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<u>Hypothyroidism</u> RR 2.47 (95% CI 1.72-3.54) p= 0.001 <u>Rash</u> RR= 0.41 (95% CI: 0.31-0.54) p< 0.001 <u>Palmar-plantar erythrodysesthesia</u> RR= 0.57 (95% CI: 0.48-0.67) p= 0.001	erythrodysesthesia.		
Wang, 2017, Oncotarget	Systematic review with meta-analysis	n= 10 phase I-III RCTs (total) 2014-2016 n= 1 RCC trial	To evaluate the efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors.	n= 5246 patients with solid tumor <u>Median age</u> 59- 66 y n= 821 RCC patients	PD-1/PD-L1 inhibitors Nivolumab (7 studies) Pembrolizumab (2 studies) Atezolizumab (1 study)	Chemotherapy or placebo	Total <u>PFS</u> HR 0.65 (95% CI 0.53-0.79) p< 0.001 <u>OS</u> HR 0.69 (95% CI 0.62-0.76) p< 0.001 <u>ORR</u>	PD-1 inhibitors are more effective for improving the PFS, OS, and ORR of cancer patients with little toxicity, despite having little effect on increasing of	Einschluss fraglich, da verschiedene Krebsentitäten	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							RR 2.92 (95% CI 2.06-4.15) p< 0.00001 <u>Disease control rate</u> RR: 1.15 (95% CI 0.91-1.45) p= 0.25 RCC <u>PFS</u> HR 0.88 (95% CI 0.75-1.03) <u>OS</u> HR 0.73 (95% CI 0.58-0.92)	the disease control rate.		
Wang, 2018, Clinical and Experimental Medicine	MA	10 retrospective studies (on 1863 patients) clear cell and non-clear cell RCC	to investigate the prognostic and clinicopathological significance of the PD-L1 expression	4 databases search date March 2017	PD-L1 expression		PD-L1 expression is associated with poor OS in clear cell RCC (HR = 2.76, 95%CI: 2.25-3.38, I2 = 14.4%, P < 0.001) and non-ccRCC: (HR = 2.77, 95%CI: 1.62-4.72, I2 = 28.8%, P < 0.001)	Our meta-analysis indicated that PD-L1 expression is a negative prognostic factor in RCC. The results also indicate PD-L1 expression was		2+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
			in patients with RCC				<p>PD-L1 expression associated with primary tumor stage (OR = 1.76, 95%CI: 1.39-2.23; I2 = 56.3%),</p> <p>regional lymph node involvement (OR = 2.10, 95%CI: 1.48-2.98; I2 = 14.9%), distant metastases (OR = 2.69, 95%CI: 2.05-3.54; I2 = 0.0%), nuclear grade (OR = 1.72, 95%CI: 1.32-2.23; I2 = 79.4%), histologic tumor necrosis (OR = 2.25, 95%CI: 1.59-3.18; I2 = 66.1%)</p>	associated more aggressive clinical features in patients with RCC.		
Wei, 2018, Int Braz J Urol	Systematic review with meta-analysis	n= 30 phase II-III RCTs 2003-2013 Jadad scale:	To demonstrate the clinical efficacy of different targeted treatments for the management	patients with advanced RCC	VEGF(r)-TKI & mTORi vs. placebo (10 trials) VEGF(r)-TKI & mTORi vs. interferon-alfa (7 trials)		<p><u>PFS VEGF(r)-TKI & mTORi vs. placebo</u> OR 0.45 (95% CI 0.40-0.51)</p> <p><u>OS VEGF(r)-TKI & mTORi vs. placebo</u></p>	Therapy with VEGF(r)-TKI & mTOR inhibitor is associated with superior efficacy for treating		1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		3-5	nt of patients with advanced RCC.		<p>VEGF(r)-TKI & mTORi vs. monotherapy (4 trials)</p> <p>Single VEGF(r)-TKI & mTORi comparison (6 trials)</p> <p>VEGF(r)-TKI & mTORi combined treatment (6 trials)</p>		<p>OR 0.88 (95% CI 0.78-1)</p> <p><u>ORR VEGF(r)-TKI & mTORi vs. placebo</u></p> <p>OR 2.21 (95% CI 1.53-3.19)</p> <p><u>PFS VEGF(r)-TKI & mTORi vs. interferon-alfa</u></p> <p>OR 0.62 (95% CI 0.57-0.68)</p> <p><u>OS VEGF(r)-TKI & mTORi vs. interferon-alfa</u></p> <p>OR 0.80 (95% CI 0.70-0.91)</p> <p><u>ORR VEGF(r)-TKI & mTORi vs. interferon-alfa</u></p> <p>OR 2.30 (95% CI 1.83-2.90)</p>	<p>advanced RCC with improved PFS, OS and higher ORR compared to placebo and interferon-α. Agents targeting VEGF and mTOR pathways improve PFS in both first-line and second-line settings. There is no statistically significant PFS difference between bevacizumab+ interferon and TKIs in first-line mRCC therapy.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
								Network diagram of pooled HR for PFS demonstrates axitinib and everolimus were more effective as the second line agents after failure of an initial VEGF(r)-TKI & mTOR treatment.		
Wen, 2017, Oncotarget	Systematic review with meta-analysis	n= 10 studies (total) Australia, Canada, Czech Republic, France, Germany, Italy, Netherland	To estimate the efficacy of receptor tyrosine kinase inhibitors sorafenib-sunitinib and sunitinib-sorafenib for	n= 1732 patients with mRCC	Sorafenib-sunitinib	Sunitinib-sorafenib	<u>First-line PFS</u> HR 1.06 (95% CI 0.90-1.26) p= 0.702 <u>Second-line PFS</u> HR 0.55 (95% CI 0.44-0.68) p= 0.000	Sequential therapies with sorafenib and sunitinib are well tolerated and efficient in mRCC. There are no evidence supported that sorafenib-		1+

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
		<p>s, Sweden, USA, 2009-2015</p> <p>7 studies included in meta-analysis</p>	<p>metastatic renal cell carcinoma, on the outcome of first-line PFS, second-line PFS, total PFS and OS.</p>				<p><u>Total PFS</u></p> <p>HR 0.92 (95% CI 0.71–1.19) p= 0.531</p> <p><u>OS</u></p> <p>HR 0.89 (95% CI 0.72–1.09) p= 0.257</p> <p>Any adverse effects</p> <p><u>First-line</u></p> <p>Sorafenib: 67–97%</p> <p>Sunitinib: 46–98%</p> <p><u>Second-line</u></p> <p>Sorafenib: 36–84%</p> <p>Sunitinib: 33–87%</p> <p>Serious adverse effects</p>	<p>sunitinib has the superiority to sunitinib-sorafenib in sequence.</p>		

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p><u>First-line</u></p> <p>Sorafenib: 27-50%</p> <p>Sunitinib: 21-46%</p> <p><u>Second-line</u></p> <p>Sorafenib: 10-25%</p> <p>Sunitinib: 14-42%</p> <p>Most frequently recording adverse events</p> <p><u>Sorafenib</u></p> <p>Diarrhea</p> <p>Hand-foot skin reaction</p> <p><u>Sunitinib</u></p> <p>Diarrhea</p> <p>Fatigue</p>			

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							Hypertension Nausea			
Wiecek, 2016, Plos One	Meta-analysis	n= 2 phase III trials 2015 <u>Minimum follow-up</u> 6-14 mo	To compare OS for cabozantinib and nivolumab.	patients with mRCC	Everolimus vs. cabozantinib Everolimus vs. nivolumab		<u>OS cabozantinib vs. nivolumab</u> Bucher method: HR 1.09 (95% 0.77 - 1.54) Loglogistic model: HR for OS initially favoring cabozantinib, the trend inverting to favor nivolumab after month 5 (95% CI <1 from 10 mo) It yielded probabilities of being the best treatment with p= 54% in favor of cabozantinib at the start of therapy, changing to p= 59.5% in favor of nivolumab at month 24.	This study evidences that HR for OS of nivolumab vs. cabozantinib varies over time, favoring cabozantinib in the first months of treatment but nivolumab afterwards, a possible indication that patients with poor prognosis benefit more from cabozantinib in terms of survival, nivolumab benefiting patients with better prognosis.	Die Auswahl der beiden Studien erfolgte ohne systematische Suche. Das Risiko für Bias ist daher hoch.	1-

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
Wu, 2018, IJC	SR + MA on Phase II and phase III trials	n= 11 trials (on 6,097 patients) (1 on advanced RCC patients)	to compare the efficacy of CTLA-4 inhibitor and PD-1 inhibitors in males and females	4 databases search date August 2017	immune checkpoint inhibitors (PD-1 and CTLA-4 inhibitors)	controls	OS analysis based on 5,251 patients from nine trials: Immune checkpoint inhibitors prolonged the OS significantly among the males (HR, 0.62; 95% CI, 0.53–0.71; p=0.000) and females (HR, 0.74; 95% CI, 0.65–0.84; p=0.000) 2,150 patients from 4 trials available for PFS: A longer PFS was observed in both male patients (HR, 0.57; 95% CI, 0.43–0.71; p=0.000) and female patients (HR, 0.71; 95% CI, 0.52–0.91; p=0.000)	The sex difference had more effect on the overall survival in melanoma patients versus non-small cell lung cancerpatients. Overall survival of patients treated with CTLA-4 inhibitor was more influenced by sex variable compared with PD-1 inhibitors.	<i>mixed tumour patient population</i> <i>results of the Risk of bias evaluation only available in supplementary material</i>	1–
Zhu, 2016, Oncotarget	Systematic review with	n= 14 I-III trials (total)	To systematically review the safety	n= 978 patients (total)	Lenvatinib Lenvatinib + rifampicin	Placebo	RCC <u>Mean PFS</u>	The pooled analyses suggest that patients should	Einschluss fraglich, da	1–

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
	meta-analysis	2011-2015 n= 2 trials RCC	and efficacy of lenvatinib in the treatment of patients.	n= 182 RCC patients	Lenvatinib + everolimus Lenvatinib + temozolomide		10.933±1.828 mo (95% CI 7.350-14.515 mo) p< 0.001 Results for all patients included <u>Most common all-grade adverse events</u> 56.6% hematuria (95% CI 0.193-0.877) 52.2% fatigue (95% CI 0.384-0.657) 50.5% decreased appetite 47.2% palmar-plantar erythrodysesthesia Syndrome (95% CI 0.201-0.761) 47% hypertension (95% CI 0.354-0.589)	be monitored for potential thrombocytopenia and increases in blood pressure, and dose reductions or delays or antihypertensive drugs are needed accordingly.	verschiedene Krebsentitäten Zur Qualitätsbewertung der Studien wurde das QUADAS-2 verwendet, welches eigentlich zur Testung von Diagnostikstudien verwendet wird.	

Referenz	Studien-design	Studien-charakteristika	Ziel der Studie	Patienten-merkmale	Intervention	Kontrolle	Ergebnisse	Authors' conclusion	Bemerkungen	SIGN
							<p>46.2% diarrhea (95% CI 0.362-0.605)</p> <p><u>Most frequently observed grade ≥ 3 adverse events</u></p> <p>25.4% thrombocytopenia (95% CI 0.055-0.665)</p> <p>17.7% hypertension (95% CI 95% CI 0.102-0.289)</p> <p>15.5% peripheral edema (95% CI 0.020-0.622)</p> <p>12.6% increased aspartate aminotransferase (95% CI 0.061-0.242)</p>			

10.3. Formblatt der AWMF zur Erklärung von Interessenkonflikten (Stand: 29.06.2016)

Erklärung von Interessen

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe sind gehalten, die nachstehende Erklärung von Interessen auszufüllen. Die Erklärung wird gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Dies soll bereits zu Beginn des Leitlinienprojekts erfolgen bzw. zu dem Zeitpunkt, an dem die Mitglieder ihre Teilnahme am Leitlinienprojekt gegenüber dem Koordinator bestätigen. Bei länger andauernden Projekten ist eine Erneuerung der Erklärung einmal pro Jahr bis zum Abschluss der Leitlinienentwicklung, zumindest aber vor der Konsensfindung, erforderlich.

In der Erklärung sind alle Interessen aufzuführen, unabhängig davon, ob der/die Erklärende selbst darin einen thematischen Bezug zur Leitlinie oder einen Interessenskonflikt sieht oder nicht. Ob Interessenkonflikte bestehen und ob dadurch die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen speziellen Bereichen /Fragestellungen der Leitlinie das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch sekundäre Interessen beeinflusst sein könnte, ist durch einen Dritten zu bewerten und in der Leitliniengruppe zu diskutieren. Die Erklärung betrifft Interessen innerhalb des laufenden Jahres sowie der zurückliegenden 3 Jahre.

Die Originale der Erklärungen verbleiben vertraulich beim Leitlinienkoordinator. Die Inhalte der Erklärungen sind in der Langfassung der Leitlinie bzw. im Leitlinienreport in standardisierter Zusammenfassung offen darzulegen. Ergänzend sind das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen sowie die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten darzulegen.

Erklärung

1. Allgemeine Angaben

Name, Vorname, Titel		
Arbeitgeber / Institution	Gegenwärtig	Früher(e) innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor
Position / Funktion in der Institution		
Adresse		
e-mail-Adresse		
Bei Rückfragen telefonisch zu erreichen unter		
Funktion in der Leitliniengruppe		
Datum		
Zeitraum, auf den sich die Erklärung bezieht		

2. Direkte, finanzielle Interessen

Hier werden finanzielle Beziehungen zu Unternehmen, Institutionen oder Interessenverbänden im Gesundheitswesen erfasst. Haben Sie oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor Zuwendungen erhalten von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern? Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ⁴	Thema, Bezug zur Leitlinie ⁵	Art der Zuwendung ⁶	Höhe der Zuwendung ⁷	Empfänger ⁸
Berater-/Gutachtertätigkeit						
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)						
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit						

⁴ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

⁵ Angabe des Themas, bei Präparaten/Geräten auch Handelsname bzw. Wirkstoffname (Freitext), zusätzlich Angabe einer Selbsteinschätzung des Bezugs zur Leitlinie: „Nein“ oder „Ja“

⁶ Honorar, Drittmittel, geldwerte Vorteile (z.B. Personal- oder Sachmittel; Reisekosten, Teilnahmegebühren, Bewirtung i.R. von Veranstaltungen), Verkaufslizenz

⁷ Es können gerundete Beträge angegeben werden (z.B. bei Beiträgen > 1000 € jeweils auf die nächste Tausenderstelle): Die Angaben beziehen sich auf die Gesamtsumme der Zuwendungen für eine angegebene Tätigkeit über den Erfassungszeitraum, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr).

Diese Angaben werden vertraulich behandelt.

⁸ Bitte angeben: a) wenn Sie persönlich Empfänger der Zuwendung sind oder b) wenn es die Institution ist, für die Sie tätig sind und Sie innerhalb Ihrer Institution direkt entscheidungsverantwortlich für die Verwendung der Zuwendung/Mittel sind. Sind Sie nicht direkt entscheidungsverantwortlich, sind keine Angaben nötig.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ⁴	Thema, Bezug zur Leitlinie ⁵	Art der Zuwendung ⁶	Höhe der Zuwendung ⁷	Empfänger ⁸
Autoren-/oder Coautorenschaft						
Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien						
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz ⁹)						

⁹ Betrifft nur Eigentümerinteressen im Gesundheitswesen; auch sind Angaben zu Mischfonds nicht erforderlich.

3. Indirekte Interessen

Hier werden persönliche Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen erfasst (für den Zeitraum des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor). Hierunter fallen auch solche, die indirekt mit finanziellen persönlichen Interessen verbunden sein können.

- Sind oder waren Sie in Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden, Institutionen der Selbstverwaltung, Patientenselbsthilfegruppen, Verbraucherververtretungen oder anderen Verbänden aktiv? Wenn ja, in welcher Funktion (z.B. Mandatsträger für diese/andere Leitlinien, Vorstand)?
- Können Sie Schwerpunkte Ihrer wissenschaftlichen und /oder klinischen Tätigkeiten benennen? Fühlen Sie sich bestimmten „Schulen“ zugehörig?
- Waren Sie an der inhaltlichen Gestaltung von Fortbildungen federführend beteiligt?
- Haben Sie persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft?

Machen Sie bitte in folgender Tabelle zu allen zutreffenden Aspekten konkrete Angaben.

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit ¹⁰	Themenbezug zur Leitlinie ¹¹
Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden			
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen			
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten			

¹⁰ Innerhalb des Erfassungszeitraums, d.h. im gegenwärtigen und den zurückliegenden 3 Jahren, Angabe: von (Monat/Jahr) bis (Monat/Jahr)

¹¹ Angabe einer Selbsteinschätzung „Nein“ oder „Ja“

Art der Beziehung/Tätigkeit	Namen / Schwerpunkte (bitte konkret benennen)	Zeitraum der Beziehung/ Tätigkeit ¹⁰	Themenbezug zur Leitlinie ¹¹
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten			
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft			

4. Sonstige Interessen

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

Ich erkläre hiermit nach bestem Wissen und Gewissen, dass ich alle mir derzeit bekannten Umstände aufgeführt habe, die gegebenenfalls zu einem persönlichen Interessenkonflikt bei der themenbezogenen Mitwirkung bei der Erstellung der Leitlinie führen können. Ich erkläre weiterhin, dass ich die Diskussion der Erklärungen anderer Mitglieder in der Leitliniengruppe absolut vertraulich behandeln werde. Ich bin darüber informiert, dass die Angaben in standardisierter Zusammenfassung mit der Leitlinie/in einem begleitenden Leitlinienreport veröffentlicht werden, und dass das vorliegende Formular vor der Einsicht unberechtigter Dritter geschützt aufbewahrt wird. Hiermit bin ich einverstanden.

Datum

Unterschrift

Ergänzende Hinweise

- Bitte füllen Sie das Formular vollständig aus.
- Falls Sie zu bestimmten Fragen keine Angaben machen können oder wollen, begründen Sie dies bitte.
- Bitte speichern Sie das ausgefüllte Formular und senden es an das Leitliniensekretariat: xxx@yyy.zz

Ort, Datum

Unterschrift

10.4. Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen 2017-2018

Tabelle 7: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Alsmeier	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Amann	micro- dimensions	Alexion, Boehringer Ingelheim	Alexion	Springer Verlag, Urban und Schwarze nberg	-	-	DG Nephrologie, DG Pathologie, internat. Akademie f. Pathol. (IAP), Deutscher Hochschullehrerverb., Hartmann Bund, Marburger Bund, EK d. Uni Erlangen-Nürnb.	nein	2
Appold	Merck	-	-	-	-	-	ESTRO, DEGRO, ARO, Bundesverb. Deutsch. Strahlenthe-rapeuten, Ärztliche Stelle a. d. sächs. Ärztekammer, Vor-stand Tumorzentrum Dresden	nein	2
Bedke	-	BMS Eisai Eusa Ipsen MSD Novartis Roche	BMS Astellas Bayer Ipsen Janssen Novartis Pfizer	BMS	BMS Bayer MSD Novartis Pfizer Roche	WO2008/02550 7 and EP 1894 571 A1 (Use of modified interleukin-8 proteins for treating reperfusion	AUO, AUO, DGA, DGU, DKG, EAU, Vertreter S3-LL Adulte Weichteilsarkome für AUO, AG-Leiter S3-LL HCA (Residualtumoren)	nein	3

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
						injury or transplant rejection)			
Bergmann	-	Pfizer Ipsen Novartis Roche Esai BMS	-	-	BMS	-	AIO, DGHO, IAG-N	nein	2
Bex	-	Eisai BMS	-	-	Roche/Gente ch Pfizer	-	Vizevorsitzender der EAU Leitlinie Nierenzellkarzinom	nein	2
Brehmer	BMS	Novartis Pfizer	Novartis Pfizer	-	-	-	DGU, EAU, IAG-N, AIO, AUO, SWDGU	nein	2
Caspari	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Decker	EMQN	VHL-Selbsthilfe- gruppe	-	-	-	-	BVDH/Qualitätsmana- gement	Genet. Berat- ung/Labordiag- nostik molekule- lare Analysen	2
Doehn	-	Amgen Bayer BMS Eisai Ipsen	Amgen Bayer BMS Eisai Ipsen	BMS Novartis	-	Aveo AstraZeneca BMS Bayer	ASCO, DGU, EAU, AUA, DKG, d-uo , DGFIT, BDU u. a.	nein	3

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
		Novartis Pfizer Roche	Novartis Pfizer Roche						
Dürr	-	-	-	Stele PubMed	-	-	-	nein	0
Eberhardt	-	-	GSK Pfizer	-	-	-	-	nein	1
Eichelberg	-	Novartis BMS	Novartis BMS Astellas Janssen Bayer Pfizer	-	-	-	Oberpfälzer Urologen, Norddeutsche Urologen, DGU, DKG, AUO, EAU, GESRU	nein	2
Fetscher	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Gauler	-	BMS Merck MSD Ipsen Novartis Eisai	BMS Merck Pfizer Ipsen Novartis Roche	BMS Thieme Verlag	Boehringer Ingelheim	Bayer	IAG-N	nein	3
Gehbauer	Ipsen	AstraZeneca	BMS	-	-	-	BWHO Bayern, Vorstand	nein	2

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Göckel- Beining	-	-	Akademie d. Urologen	-	-	-	BDU, LL-Beauftragter BDU	nein	0
Golka	-	-	-	-	-	-	-	Nein	0
Grünwald	BMS Pfizer	BMS Pfizer MSD Merck Ipsen Esai Novartis Roche Lilly Lebenshaus	BMS Pfizer MSD Merck AstraZeneca Esai PharmaMar Novartis Roche Lilly Lebenshaus MedKomAkade- mie	B. Escudier	TEMHEAD EPAZ ELDORANDO MEDISARC PREPARE NivoSwitch POLAR	BMS AstraZeneca MSD	Co-Sprecher IAG-N Sprecher AG Nierentumore der AIO Sprecher AG Kopf-Hals- Tumore der AIO Co-Sprecher IAG-KHT der DKG Stellv. Sprecher STS Zertifizierungskommissi- on der DKG	nein	3
Gschwend	-	Bayer Roche MSD Janssen Amgen BMS	-	-	-	-	DGU, AUO, EAU, AUA	nein	2
Guckenberger	-	-	-	-	-	-	-	nein	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Hallscheidt	-	-	-	-	-	-	DRG, RSNA, USRN, GJRA, BDR	nein	0
Hartmann	AstraZeneca Roche MSD BMS	Roche MSD BMS	Novartis Roche MSD BMS	Roche	Roche	-	IAP (Vorstand), DGP (Vorstand)	nein	2
Johannsen	-	Pfizer BMS Janssen Hexal Esai Sanofi Bayer	Pfizer BMS Janssen Hexal Novartis Astellas Bayer Medac Roche	-	Novartis MagForce	-	BUG, DGU, EAU, DKG, IAG-N, DGFIT, IQUO	nein	2
Hörner-Rieber	-	-	Viewray Hamad - Medical Coop. ELEKTA IntraOP - Medical	-	IntraOP – Medical	-	Stellv. Leitung d. AG Stereotaxie der DEGRO	nein	2

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Jones	-	-	Janssen	-	-	-	-	nein	1
Junker	-	Novartis	Novartis	-	Novartis	Novartis Bayer	-	nein	3
Klotz	Janssen Bayer Astellas Pfizer BMS Novartis Weitere	Janssen Bayer Astellas Pfizer BMS Novartis Weitere	BDU sowie lokale Veranstaltung en	Herausg eber, Buchproj ekte, Veröffent lich.	Janssen Bayer Astellas Pfizer BMS Novartis Weitere	Aktienbesitz	BDU, DGU, EAU, Stiftung für Männergesundheit	nein	3
Kotzerke	-	Bayer	-	-	-	-	Präsident Deutsche Ges. f. Nuklearmedizin	nein	2
Krege	-	BMS Bayer Hexal Takeda Pierre Fabre Novartis Pfizer Roche	AKO/AUO- Kurse AKO- Symposien UroAktuell Onkolife Best of Europe	Springer Verlag Thieme Verlag	-	-	DGU, BDU, AKO, DKG, AUO, EAU, AUA	nein	2

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Kristiansen	Roche Chugai	Novartis	AKO/AUO	Springer Verlag Schattau er	-	-	Vorsitzender ENUP Vorstandsmitgl. ISUP Sprecher AG Urol. Pathologie der DGP	nein	2
Kröger	-	-	-	-	-	-	DGU, Vereinigung d. Mitteldeutschen Urologen, AK urologische und nephrologische Erkrank.	nein	0
Maschek	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Mathe	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Micke	-	Clinigen	Clinigen	-	-	-	PRIO, DKG, DEGRO; BVDST (Vorstand)	nein	2
Moch	Roche AG	Definiens AG	Roche AG	-	Roche AG	-	Standing Member WHO Classification of Tumours 5th edition (IARC Lyon)	Uropathologie	2

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Müller	-	Siemens	-	Ribosep harm	Elekta/Philip s Uni TÜ AKF-Förd.	-	DEGRO (Mandasträger S3-LL Niere) (und etliche die keinen Bezug zur LL haben)	nein	2
Paradies	-	-	-	-	-	-	Konferenz Onkologischer Kranken-und Kinderkrankenpflege in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.	nein	0
Pfannschmidt	-	-	-	-	-	-	DGT, DGCH, STS, LL-Beauftragter DGT	nein	0
Protzel	-	-	AUO/AKO Intensivkurse	Diverse Artikel Penis- karzinom	MSD Harnblasen- karzinom MK-7902	-	DGU, DKG, AUO, EAU	nein	2
Raida	-	Drs. Schlegel& Schmidt Konzeptboard Kachexie	-	-	-	Lanxess	DKG, ESMO, ASCO	nein	3

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Roigas	Aesculab BMS Intuitiv Surgical Novartis Pfizer Sanofi	-	Astellas Bayer BMS Esai Ethicon Hexal Ipsen Intuitiv Surgical Janssen Medac MSD Novartis Pfizer Roche Sanofi Cook Medical Deflux RA Ferring Grachtenhaus	-	GSK Sanofi CureVac Celgene Prefere	-	-	nein	2
Schenck	-	-	-	-	-	-	DGU, BDU	nein	0
Scheulen	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Schirren	-	-	-	-	-	-	-	nein	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Schleicher	-	Novartis	GSK Novartis Pfizer Roche	-	-	-	DGHO, DKG, AIO, IAG-N	nein	2
Seliger	BMS GSK	BMS GSK	-	-	-	-	AIO	nein	2
Siemer	-	BMS Novartis Pfizer Intuitive	Universität	-	nur über Forschungsl abor	-	DGRU (Vorstand)	nein	2
Stahler	-	Pfizer GSK Novartis Bayer Roche Aveo EUSAPharm Astellas Ipsen Exelixis Pelloton EISAI	Pfizer GSK Aveo Novartis Bayer EUSAPharm Astellas Ipsen Exelixis Pelloton EISAI MSD	-	Pfizer GSK Aveo Novartis Bayer Roche/Gent ech Immatics Willex Ipsen Exelixis EISAI	-	DGU, AUA, ASCO, RSS, DGFIT	nein	2

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Steiner	Novartis Pfizer	BMS Eisai Ipsen	-	-	AiO Studien gGmbH für BMS	-	AUO-Vorstand/IAG-N	nein	2
Stoll	-	-	-	-	-	-	DKG (PRIO, ASORS, AIO), DGHO, ESMO	nein	0
Tholen	-	-	-	-	-	-	-	nein	0
Varga	Wilex AG	-	-	-	-	-	-	Nein	2
Volkmer	-	-	-	-	-	-	DGU, AUA, EAU, DG Andorlogie, DGPalliativmed.	nein	0
Weikert	Intuitive Surgical	-	Janssen Astellas BMS Pfizer Roche	-	-	-	DGU, BDU, DKG	nein	2
Welter	-	-	KLS Martin	-	-	-	DG f. Thoraxchirurgie	nein	1
Wittekind	-	-	-	-	-	-	DGP, DKG	nein	0

Name	Berater- bzw. Gutachter- tätigkeit ¹	Mitarbeit in einem Wissenschaft- lichen Beirat (advisory board) ¹	Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit ¹	Autoren- /oder Coau- toren- schaft ¹	Forschungs- vorhaben/ Durchfüh- rung klinischer Studien ¹	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz) ^{1,2}	Mitgliedschaft Fachgesellschaf- ten/Berufsverbände, andere Leitlinien- gruppen	Wissenschaft- liche oder persönliche Interessen ⁸	Einstufung bzgl. der Relevanz für das Thema der Systemtherapie
Wunderlich	Pfizer Janssen	Novartis BMS	-	-	-	-	DGU, Verein mitteldeut. Urologen, EAU, AK Uro- Onkologie Thüringen	nein	2

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen der S3-Leitlinie (Version 2)	6
Tabelle 2: Schema der Evidengraduierung nach SIGN:.....	14
Tabelle 3: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade	16
Tabelle 4: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke	17
Tabelle 5: Kommentare der öffentlichen Konsultation und des Reviewverfahrens zu Empfehlungen und ihre Bewertung	18
Tabelle 6: Kommentare der öffentlichen Konsultation und des Reviewverfahrens zu Hintergrundtexten und ihre Bewertung.....	52
Tabelle 7: Ergebnisse der Interessenkonflikterklärungen	263

12. Literaturverzeichnis

1. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2016. Verfügbar: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>.
2. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2017. DOI: 10.6094/UNIFR/12657. Verfügbar: Cochrane Deutschland:<http://www.cochrane.de/de/review-bewertung-manual> AWMF:<http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung.html>