

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2012-10-01-D-039 Axitinib**

Stand: August 2012

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

### Axitinib

[fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin]

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

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

Everolimus  
Pazopanib  
Sorafenib  
Sunitinib  
Interferon-alfa  
Interleukin-2

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

Nephrektomie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

nicht angezeigt

[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.

nicht angezeigt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axitinib L01XE17 (Inlyta <sup>®</sup> )	Inlyta (Axitinib) ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ( <i>renal cell cancer</i> , RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Everolimus L01XE10 (Afinitor <sup>®</sup> )	Afinitor (Everolimus) ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.
Pazopanib L01XE11 (Votrient <sup>®</sup> )	Votrient (Pazopanib) ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sorafenib L01XE05 (Nexavar <sup>®</sup> )	Nexavar (Sorafenib) ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.
Sunitinib L01XE04 (Sutent <sup>®</sup> )	Sutent (Sunitinib) wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Interferon alfa L03AB04 Roferon <sup>®</sup> -A	Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.
Interleukin-2 (Aldesleukin) L03AC01 Proleukin <sup>®</sup> S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: – Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr – Metastatischer Befall in mehr als einem Organ – Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

**Recherche und Synopse der Evidenz zur  
Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach §35a SGB V  
Vorgang: 2012-B-040 (Axitinib)**

Datum: 09.08.2012

Indikation für die Recherche:

fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Sorafenib, Pazopanib, Sunitinib, Everolimus

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Nierenzellkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 6 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 121 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 14 Quellen eingeschlossen. Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung. Insgesamt ergab dies 3 RCTs, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurde am 06.08.2012 eine systematische Update-Recherche durchgeführt. Die Update-Recherche ergab 22 Quellen. Davon wurde 1 Quelle eingeschlossen.

Durch eine Handrecherche wurde ein zusätzliches Dokument mit Hinweisen zur möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien von Axitinib anderer Organisationen identifiziert und eingeschlossen (NICE: Single Technology Appraisal. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment Final scope. 2012).

Cochrane Reviews	
<p><b>Coppin</b> Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma.</p> <p>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2008</b>, Issue 2. Art. No.: CD006017. assessed as up-to-date <b>2010</b></p> <p>siehe auch <b>Coppin et al.</b> Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sorafenib ist eine geprüfte Wahl zur Second-line Therapie nach Versagen einer Zytokin-Vorbehandlung im fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit Verbesserung bei PFS und QoL vs. Placebo. Gesamtüberleben war nicht statistisch signifikant verbessert in der ITT-Analyse und ist zudem problematisch aufgrund des Crossover von Placebo zur aktiven Behandlung. Zytokin-Monotherapie wird aktuell selten als First-line Therapie eingesetzt, so dass diese Situation (Sorafenib als Second-line Therapie) seltener wird.</li><li>• Die Wirksamkeit von Sunitinib nach einer Zytokin-Vorbehandlung basiert auf nicht randomisierten Phase II Daten, die nicht in die Analyse eingeschlossen wurden.</li><li>• Eine große Studie untersucht Everolimus vs. Placebo bei Patienten mit Progression nach VEGF-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib (ohne Zytokin-Vorbehandlung). Medianes PFS lag bei 4 vs. 1,9 Monaten (HR 0,30) ohne Verschlechterung in der QoL. Die Mehrheit der Placebo-Patienten wechselte zu Everolimus bei Progression. Keine statistisch signifikanten Vorteile beim Gesamtüberleben.</li><li>• In der Second-line Behandlung ist Everolimus eine untersuchte Option nach Sunitinib, jedoch mit unsicherer Wirksamkeit nach Bevacizumab/Interferon. Eine initiale Zytokin-basierte Therapie kann bei asymptomatischen Patienten mit einem langsamen Wachstum der Lungenmetastasen erwogen werden, mit anschließender Behandlung</li></ul>

<p>review of published randomised trials. BJU Int <b>2011</b>; 108 (10): 1556-63.</p>	<p>mit VEGFR-Inhibitoren, gefolgt von Everolimus wenn angebracht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nach einer Zytokin-Therapie verbessern Sorafenib (eine Studie) und Pazopanib (eine Studie) das PFS vs. Placebo. Die vorläufige Auswertung zu Axitinib zeigt Überlegenheit in PFS vs. Sorafenib nach Zytokin oder Sunitinib Vorbehandlung.</li> <li>• Die Datenlage zum nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinom ist limitiert.</li> </ul>
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<p><b>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).</b> <u>Pazopanib (Votrient)</u> for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Phase III Studie vs. Placebo liegt vor.</li> <li>• Die Zwischenauswertung zum OS zeigt keine sign. Unterschiede. Ebenso wurden keine Unterschiede in der finalen Auswertung (präsentiert im Oktober beim 35th Congress of the European Society of Medical Oncology) festgestellt. Keine Verbesserung in der QoL in beiden verwendeten Fragebögen festgestellt.</li> <li>• Die Ergebnisse zeigen, dass Pazopanib im Vergleich zum Placebo PFS verlängert bei Therapie-naiven Patienten und solchen mit Zytokin-Vorbehandlung.</li> <li>• Pazopanib wird gut vertragen. Es werden keine Unterschiede in der QoL festgestellt.</li> </ul>
<p><b>Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).</b> <u>Everolimus (Afinitor)</u> for the treatment of renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011;</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Phase III Studie vs. Placebo liegt vor.</li> <li>• PFS war 2,2 Monate länger im Vergleich zum Placebo (<math>p &lt; 0.001</math>). Everolimus war nicht überlegen bei allen anderen Variablen.</li> <li>• Everolimus wird grundsätzlich gut vertragen und reduziert das Progressionsrisiko nach Versagen eines Tyrosinkinase-Inhibitors.</li> </ul>
<p><b>Di Lorenzo et al.</b> Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. Eur Urol <b>2009</b>; 56 (6): 959-71.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Einsatz von Sorafenib hat sich zur Second-line Therapie oder einer späteren Therapie verlagert.</li> <li>• Everolimus ist der erste Wirkstoff mit einem klinischen Vorteil nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren im Rahmen einer Phase III Studie und gilt als Therapiestandard in diesem Setting.</li> <li>• Die vorläufigen Ergebnisse zeigen eine vorteilhafte Risiko-Nutzen Relation für Pazopanib und Axitinib in der First- und Second-line Therapie.</li> <li>• Solange die Kombinationstherapie der Monotherapie nicht klar überlegen ist, sollte diese nur in klinischen Studien eingesetzt werden.</li> <li>• Die Entscheidung bzgl. der besten Therapiesequenz obliegt der besten Einschätzung des behandelnden Arztes.</li> </ul> <p>Anmerkung FBMed: Die Methodik des Review ist unvollständig beschrieben. Die systematische Vorgehensweise ist nur limitiert</p>

	nachvollziehbar.
<p><b>NICE</b>  <u>Everolimus</u> for the <u>second-line</u> treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 219.  <b>2011</b></p> <p>siehe auch:  <b>Pitt et al.</b>  Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Komitee schlussfolgert, dass eine zureichende Evidenz für die Verbesserung des PFS und OS im Vergleich zu BSC vorliegt. Das genaue Ausmaß des zusätzlichen Gesamtüberlebens war jedoch unsicher, da es im Gegensatz zu Studiendaten auf modellierten Daten basiert. Es wird jedoch angenommen, dass dieses mind. 3 Monate beträgt.</li> <li>• Everolimus ist nicht zur Behandlung in der Second-line Therapie empfohlen (siehe Details zur unsicheren Wirtschaftlichkeit in NICE 2011).</li> </ul>
<p><b>NICE</b>  Bevacizumab (first-line), <u>sorafenib</u> (first-and <u>second-line</u>), <u>sunitinib</u> (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. NICE technology appraisal guidance 178.  <b>2009</b></p> <p>siehe auch:  <b>Thompson Coon et al.</b>  Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010; 14 (2): 1-iv.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Second-line Therapie nach Versagen der Immuntherapie:</i>  Das Komitee merkt an, dass Sorafenib einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil bei PFS und Tumorresponse im Vergleich zu BSC zeigte. Das Komitee war überzeugt, dass Sorafenib eine klinisch effektive Therapie in der Second-line Behandlung nach Versagen der Immuntherapie darstellt. Es ist wahrscheinlich, dass Sorafenib das Gesamtüberleben um mehr als 3 Monate verlängern würde im Vergleich zu BSC.</li> <li>• <i>Second-line Therapie bei Menschen nach Versagen einer First-line Nicht-Immuntherapie und die ungeeignet sind für eine Immuntherapie:</i>  Das Komitee schlussfolgert dass, auch wenn die Daten limitiert sind, Sorafenib als eine klinische effektive Second-line Behandlung für Menschen mit Ungeeignetheit für eine Immuntherapie sein könnte.</li> <li>• <i>Second-line Therapie für Menschen nach Versagen von Sunitinib:</i>  Aufgrund fehlender Erkenntnisse kann das Komitee keine Schlussfolgerungen ziehen, ob Sorafenib klinisch effektiv in der Second-line Behandlung ist.</li> <li>• <i>Sorafenib und Sunitinib sind nicht empfohlen zur als Second-line Behandlungsoptionen (siehe Details zur unsicheren Wirtschaftlichkeit in NICE 2009).</i></li> </ul>
<p><b>Sivendran et al.</b>  Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy</p>	<p>Systematischer Review mit einer Meta-Analyse zu Behandlungsbezogenen Mortalität bei Behandlung mit VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. 13 RCTs eingeschlossen, davon 4 zum Nierenzellkarzinom.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Subgruppen-Meta-Analyse der Studien zum Nierenzellkarzinom zeigt ein stat. sign. höheres Risiko letaler unerwünschter Ereignisse RR 1,62 (95%KI: 1,04 bis 2,51, p=0,03)</li> </ul>

in patients with advanced solid tumors: A meta-analysis. Cancer Treat Rev <b>2012</b>	
---	--

RCTs	
<p><b><u>Everolimus</u></b></p> <p><b>Zusammenfassung der EPAR</b></p> <p>Siehe auch: <b>Motzer et al.</b> Efficacy of <u>everolimus</u> in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. <b>2008</b>; 372(9637):449-56.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RECORD-1 (Studie CRAD001C2240): In dieser internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach Behandlung mit einem VEGFR-TKI (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor) (Sunitinib, Sorafenib oder beide, Sunitinib und Sorafenib) mit Everolimus 10 mg/Tag oder Placebo behandelt, beides in Verbindung mit bester supportiver Therapie. Als Vorbehandlung waren auch Bevacizumab und Interferon-<math>\alpha</math> erlaubt.</li> <li>• Insgesamt wurden 416 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Afinitor- (n=277) bzw. den Placebo-Arm (n=139) randomisiert.</li> <li>• Afinitor war Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben überlegen HR 0,33 (0,25-0,43) p-Wert &lt;0,0001</li> <li>• Es wurden keine statistisch signifikanten behandlungsabhängigen Unterschiede im Gesamtüberleben beobachtet (HR 0,87; Konfidenzintervall 0,65–1,17; p=0,177).</li> </ul>
<p><b><u>Sorafenib</u></b></p> <p><b>Zusammenfassung der EPAR</b></p> <p>Siehe auch: <b>Escudier et al.</b> <u>Sorafenib</u> in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med <b>2007</b>; 356:125-134</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie 1 (Studie 11213) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei 903 Patienten. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Klarzell-Nierenkarzinom und niedrigem bzw. mittlerem Risiko nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Die primären Endpunkte waren das Gesamt-Überleben und das progressionsfreie Überleben (PFS).</li> <li>• Das mediane PFS war 167 Tage für Patienten, die randomisiert Sorafenib erhielten, verglichen mit 84 Tagen für Placebo-Patienten (HR = 0,44; 95 % Konfidenzintervall: 0,35 - 0,55; p &lt; 0,000001).</li> <li>• Eine Interimsanalyse (zweite Interimsanalyse) zum Gesamt-Überleben wurde bei Vorliegen von 367 Todesfällen bei 903 Patienten durchgeführt. Das mediane Überleben war 19,3 Monate für Patienten, die randomisiert Nexavar erhielten, verglichen mit 15,9 Monaten für Placebo-Patienten (HR=0,77; 95 % Konfidenzintervall: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren etwa 200 Patienten aus der Placebo-Gruppe zu Sorafenib übergewechselt.</li> </ul>
<p><b><u>Pazopanib</u></b></p> <p><b>Zusammenfassung der EPAR</b></p> <p>Siehe auch:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte multicentrische Studie. Patienten (N= 435) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC erhielten randomisiert entweder 800 mg Pazopanib einmal täglich oder Placebo. Von allen 435 Patienten in dieser Studie waren 233 Patienten nicht vorbehandelt und 202 Patienten mit einer Behandlungslinie, die aus einer</li> </ul>



<p><b>Sternberg et al.</b>  <u>Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial</u>  J Clin Oncol 2010; 28(6):1061-8.</p>	<p>vorhergehenden IL-2- oder Interferon-<math>\alpha</math>-basierten Therapie bestand, vorbehandelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS HR 0,46 (0,34; 0,62), p-Wert (einseitig) &lt;0,0000001.</li> <li>• Das mediane Gesamt-Überleben (OS) zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse, wie im Prüfplan spezifiziert, betrug 22,9 Monate bzw. 20,5 Monate [Hazard-Ratio =0,91 (95 % KI: 0,71-1,16; p = 0,224)] für in den Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm randomisierte Patienten.</li> <li>• Es wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtlebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und EuroQoL EQ-5D beobachtet.</li> </ul>
<p><b>Sunitinib</b></p>	<p>Es liegen keine kontrollierten Studien vor.</p>

Leitlinien	
<p><b>Ljunberg et al. / European Association of Urology (EAU)</b>  Guidelines on renal cell carcinoma.  Stand: April 2010</p>	<p>Schlussfolgerungen zur Evidenz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tyrosinkinase-Inhibitoren verbessern PFS und/oder OS in der First- und Second-line Behandlung (LoE: 1b)</li> <li>• Sorafenib ist wirksam in der Second-line Therapie nach Versagen der Zytokin-Therapie oder bei Patienten, die ungeeignet sind für Zytokine (LoE: 1b)</li> <li>• Pazopanib ist überlegen zu Placebo bei Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (LoE: 1b)</li> <li>• Everolimus verlängert PFS bei Patienten nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren. (LoE: keine Angabe)</li> </ul> <p>Empfehlungen zur systemischen Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorafenib ist empfohlen als Second-line Therapie nach Zytokin-Versagen (GoRA)</li> <li>• Pazopanib ist empfohlen als First-line und nach Zytokin-Versagen (GoR A)</li> <li>• Everolimus kann empfohlen werden als Second-line Behandlung nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren (GoRA)</li> </ul>
<p><b>Escudier et al. / European Society for Medical Oncology (ESMO)</b>  Renal cell carcinoma:  ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5 v137-v139</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Second-line Therapien nach Versagen von Zytokinen sind: Sorafenib (LoE I, GoR A) oder Pazopanib (wenn zugelassen). Sunitinib bleibt eine Option auf Basis von Phase II Daten.</li> <li>• Second-line Therapie nach Versagen von Tyrosinkinase-Inhibitoren: Everolimus ist Therapiestandard nach Zulassung in 2009 (LoE I, GoR A).</li> <li>• Beim nicht-klarzelligen Karzinom liegen nur wenige Daten vor. Sunitinib und Sorafenib werden als mögliche Optionen trotz limitierter Wirksamkeit erachtet. Temsirolimus könnte eine Alternative nach Subgruppenanalysen aus neueren pivotalen Studien der Phase III darstellen ((LoE III, GoR B).</li> </ul>
<p><b>Hotte et al. / Cancer Care Ontario (CCO)</b>  The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus ist empfohlen als Second-line oder Third-line Therapie nach Vorbehandlung mit Sunitinib, Sorafenib oder beiden Wirkstoffen, basierend auf der 70% Risikoreduktion der Krankheitsprogression.</li> <li>• Sorafenib sollte erwogen werden als Behandlungsoption bei Patienten mit einer Progression nach initialer Immuntherapie, basierend auf der 56% Risikoreduktion in der Krankheitsprogression oder Mortalität in der Second-line Behandlung bei Patienten mit</li> </ul>

<p>Guideline Recommendations: April <b>2009</b></p>	<p>einem guten bis mittleren Risiko.</p>
<p><b>Motzer et al./ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b> Kidney Cancer. Version 2.2012 <b>2012</b></p> <p>Siehe auch: <b>Motzer et al./ National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b> Kidney Cancer. Version 2:2011 J Natl Compr Canc Netw <b>2011</b>;9:960-977</p>	<p>Therapieoptionen nach der First-line Therapie* beim vorwiegend <u>klarzelligen</u> Nierenzellkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Studie ODER</li> <li>• Everolimus (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• Axitinib (Evidenz und Konsens Kategorie 1) ODER</li> <li>• Sorafenib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 2A nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• Sunitinib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 2A nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• Pazopanib (Evidenz und Konsens Kategorie 1 nach Zytokinen und 3 nach anderen Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• Temsirolimus (Evidenz und Konsens Kategorie 2A nach Zytokinen und 2B nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• Bevacizumab (Evidenz und Konsens Kategorie 2A nach Zytokinen und 2B nach Tyrosinkinse-Inhibitoren) ODER</li> <li>• IFN oder IL-2 (Evidenz und Konsens Kategorie 2B)</li> </ul> <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Best supportive care** (nach NCCN Guidelines for Palliative Care)</li> </ul> <p><small>* Tyrosinkinse-Inhibitoren mit Kategorie 1 in der Reihenfolge der FDA-Zulassung aufgeführt. ** BSC kann enthalten: palliative Radiotherapie, Metastasektomie, Bisphosphonate oder RANK-Liganden Inhibition für Knochenmetastasen.</small></p> <p>Anmerkung FBMed: Die Version 2.2012 ist ergänzt um Axitinib.</p>

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
<p><b>NICE</b> Single Technology Appraisal. Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment Final scope <b>2012</b></p>	<p>Best supportive care</p>

Details zur Recherchestrategie

**Cochrane Library am 22.02.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Carcinoma, Renal Cell</b> explode all trees	389
#2	(carcinoma*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (cancer*):ti,ab,kw	60671
#3	(renal cell):ti,ab,kw	1679
#4	(adenocarcioma*):ti,ab,kw	1
#5	(Hypernephroma*):ti,ab,kw or (Grawitz Tumor*):ti,ab,kw	5
#6	(#2 OR #4)	60671
#7	(#3 AND #6)	867
#8	(#1 OR #5 OR #7)	871
#9	<b>(#8), from 2006 to 2012</b>	<b>280</b>

**Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [15] | Trials [211] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [32] | Economic Evaluations [13] | Cochrane Groups [0]**

**Importiert: 2 Cochrane Reviews, 15 Other Reviews, 32 Technology Assessments**

**MEDLINE (PubMed) am 22.02.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	18987
#2	Search renal cell[Title/Abstract]	22500
#3	Search (((carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]	1670564
#4	Search adenocarcinoma*[Title/Abstract]	85381
#5	Search (#3) OR #4	1688202
#6	Search (#2) AND #5	21361
#7	Search Hypernephroma*[Title/Abstract]	1323
#8	Search Grawitz Tumor*[Title/Abstract]	84
#9	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8	26474
#10	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2006 to 2012	43
#11	Search systematic review*[Title/Abstract]	<a href="#">33941</a>
#12	Search meta-analysis[Title/Abstract]	34162
#13	Search metaanalysis[Title/Abstract]	885
#14	Search meta analysis[Title/Abstract]	34162
#15	Search meta analyses[Title/Abstract]	9327
#16	Search metaanalyses[Title/Abstract]	249
#17	Search meta-analyses[Title/Abstract]	9327
#18	Search meta analytic[Title/Abstract]	2294
#19	Search meta-analytic[Title/Abstract]	2294
#20	Search (((((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19	66369
#21	Search (#9) AND #20	97
#22	Search (#9) AND #20 Limits: Publication Date from 2006 to 2012	73
#23	Search (#10) OR #22	84

#24	Search (((#1) OR #6) OR #7) OR #8 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2006 to 2012	291
#25	Search (#24) NOT #23	212
#26	<b>Select 54 document(s)</b>	<b>54</b>
#27	<b>Select 15 document(s)</b>	<b>15</b>

**#26 und #27 importiert (chirurgische Eingriffe/ unsystematische Reviews ausgeschlossen): 56  
Treffer importiert nach Dublettenkontrolle**

#### MEDLINE (PubMed) Leitlinien Recherche am 21.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#10	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]	18975
#11	Search renal cell[Title/Abstract]	22474
#12	Search (((carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]	1669076
#14	Search adenocarcinoma*[Title/Abstract]	85316
#15	Search Hypernephroma*[Title/Abstract]	1323
#16	Search Grawitz Tumor*[Title/Abstract]	84
#17	Search (#12) OR #14	1686701
#18	Search (#17) AND #11	21335
#19	Search ((#18) OR #16) OR #15	22615
#20	Search (#19) OR #10	26447
#21	<b>Search (#19) OR #10 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2006 to 2012</b>	<b>15</b>

#### 6 Dokumente importiert

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Nierenzellkarzinom, Nierenkarzinom, Hypernephrom, Grawitztumor, renal cancer, kidney cancer in verschiedenen Variationen gesucht. Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 121 Quellen.

#### Literaturverzeichnis

**Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).** Pazopanib (Votrient) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011.

**Comite d'Avaluacio de Medicaments d'Utilitzacio Hospitalaria (CAMUH).** Everolimus (Afinitor) for the treatment of renal cell carcinoma. Barcelona: Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality (CAHIAQ) - formerly CAHTA 2011.

**Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzsolt F, Wilt TJ.** Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 2011; 108 (10): 1556-63.

**Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C.** Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Stand: 30.06.2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; (2): CD006017.

**Di Lorenzo G., Autorino R, Sternberg CN.** Metastatic renal cell carcinoma: recent advances in the targeted therapy era. *Eur Urol* 2009; 56 (6): 959-71.

**Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM.** Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (2): 125-34.

**Escudier B, Kataja V.** Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5 v137-v139.

**Hotte S, Waldron T, Bjarnason G, Jewett M, MacKenzie M, Segal R, Winqvist E.** The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Guideline Recommendations : April 2009. <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/diseasesite/genito-ebs/>, Zugriff am 20.02.2012 .

**Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Patard JJ, Mulders PF, Sinescu IC.** EAU guidelines on renal cell carcinoma. Stand: April 2010. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/09\\_Renal\\_Cell\\_Carcinoma%202010.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Renal_Cell_Carcinoma%202010.pdf), Zugriff am 20.02.2012 .

**Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Choueiri TK, Figlin RA, Fishman M, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Kessinger A, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Redman BG, Robertson CN, Schwartz LH, Sheinfeld J, Wang J.** NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Version 2:2012. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf), Zugriff am 20.02.2012 .

**Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A.** Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372 (9637): 449-56.

**Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, Carducci MA, Chang SS, Choueiri TK, Hancock SL, Hudes GR, Jonasch E, Josephson D, Kuzel TM, Levine EG, Lin DW, Margolin KA, Michaelson MD, Olencki T, Pili R, Ratliff TW, Redman BG, Robertson CN, Ryan CJ, Sheinfeld J, Spiess PE, Wang J, Wilder RB .** NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer. Version 2:2011. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9 (9):960-77.

**National Institute for Health and Clinical Excellence.** Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence.** Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011.

**National Institute for Health and Clinical Excellence.** Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment (Final scope). Stand: Juni 2012. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012.

**Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C.** Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. *Health Technol Assess* 2010; 14 (Suppl. 2): 41-6.

**Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, Oh WK, Galsky MD.** Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in

patients with advanced solid tumors: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012. 2012 May 29. [Epub ahead of print]

**Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE.** Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1061-8.

**Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K.** Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14 (2).