



# **“Literatursuche und Evidenzsynthese: S3-Leitlinie maligne Nierentumore“**

## **Teil 2: Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit systemischer Therapien**

Systematische Übersichtsarbeit

Department für Evidenzbasierte Medizin und  
Klinische Epidemiologie

**An die**

Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Susanne Krege

Uerdingerstraße 64

40474 Düsseldorf

**Von der**

Donau-Universität Krems

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30

3500 Krems an der Donau

**Impressum**

Donau-Universität Krems

Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie

Dr.-Karl-Dorrek-Straße 30

3500 Krems

Tel. 02732 893 2911

Fax 02732 893 4910

[gerald.gartlehner@donau-uni.ac.at](mailto:gerald.gartlehner@donau-uni.ac.at)

## **AutorInnen**

Univ.-Prof. Dr. Gerald Gartlehner, MPH

Dr. Peter Mahlknecht

Barbara Nußbaumer, Bakk. BSc. MSc.

Megan G. Van Noord, MSc

## **Interner Review**

Mag. Isolde Sommer, PhD, MPH

Michaela Strobelberger, MA

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Methoden.....	2
2.1	Fragestellung .....	2
2.2	Literatursuche.....	3
2.3	Selektion der Literatur.....	3
2.4	Datenextraktion.....	4
2.5	Beurteilung der methodischen Validität .....	5
2.6	Auswahl relevanter Endpunkte .....	6
2.7	Beurteilung der Qualität der Evidenz .....	6
2.8	Synthese der Evidenz.....	7
3	Resultate .....	8
3.1	Vergleichende Wirksamkeit systemischer Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom .....	9
3.1.1	First-Line Therapien .....	11
3.1.2	Second-Line Therapie.....	17
3.1.1	Sequenztherapie .....	27
3.2	Vergleichendes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen systemischer Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom.....	29
3.2.1	Einzeltherapien im Vergleich.....	33
3.2.2	Sequenztherapie .....	40
4	Diskussion.....	68
5	Referenzen .....	70
6	Appendizes.....	72
6.1	Appendix 1: Suchstrategie 29. Jänner 2013.....	72
6.2	Appendix 2: Kontaktierte AutorInnen .....	76
6.3	Appendix 3: Ausgeschlossene Studien .....	77
6.3.1	Ausschluss wegen nicht zutreffenden Publikationstyps (71): .....	77
6.3.2	Ausschluss wegen nicht zutreffender Population (24):.....	81
6.3.3	Ausschluss wegen nicht zutreffender Intervention oder Kontrollintervention (68): .....	83
6.3.4	Ausschluss wegen nicht zutreffender Endpunkte (7):.....	87
6.3.5	Ausschluss wegen nicht zutreffenden Studiendesigns (45): .....	88
6.3.6	Ausschluss wegen nicht zutreffender Sprache (8): .....	90
6.3.7	Ausschluss da nur Abstract verfügbar (35): .....	91
6.3.8	Ausschluss wegen nicht zutreffender Forschungsfrage (2):.....	94
6.3.9	Ausschluss wegen nicht zutreffendem Vergleich (1): .....	94

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien Forschungsfrage Systemische Therapien .....	4
Tabelle 2: Definition und Interpretation des Biasrisikos .....	5
Tabelle 3: <i>Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen First-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom.</i> .....	14
Tabelle 4: <i>GRADE Tabelle zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen First-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom</i> .....	15
Tabelle 5: <i>Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen Second-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom</i> .....	22
Tabelle 6: <i>GRADE Tabelle zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen Second-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom</i> .....	24
Tabelle 7: <i>Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von Sequenztherapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom</i> .....	28
Tabelle 8: Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen .....	30
Tabelle 9: <i>Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von systemischen First-Line, Second-Line und Third-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom. Reihung nach Alphabet.</i> .....	43
Tabelle 10: GRADE Tabelle zur vergleichenden Toxizität von systemischen Therapien bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom .....	62
Tabelle 11: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Empfehlung .....	69

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit systemischer Therapien	2
Abbildung 2: Darstellung der Durchsicht der Literatur .....	8
Abbildung 3: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs. ....	9
Abbildung 4: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Systematischen Reviews. ....	10
Abbildung 5: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs .....	31
Abbildung 6: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Beobachtungsstudien .....	32



# 1 Einleitung

Das Nierenzellkarzinom macht rund 80-85% der malignen Nierentumore aus.<sup>1</sup> 2010 betrug die Inzidenz in Deutschland 17 pro 100.000 Männer und 8,4 pro 100.000 Frauen (altersstandardisierte Rate).<sup>2</sup> Es handelt sich um einen relativ symptomarmen Tumor, der häufig als Zufallsbefund entdeckt wird. Die häufigsten Therapieverfahren sind die operative Entfernung bzw. die systemische Chemotherapie.

Im Rahmen der derzeit laufenden Erstellung einer S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom wurden zwei Teilbereiche zur externen Aufarbeitung der Evidenz an das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie an der Donau-Universität Krems ausgelagert.

Der vorliegende Bericht beschäftigt sich mit der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit systemischer Therapien bei PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom.

## 2 Methoden

### 2.1 Fragestellung

Unter Einbeziehung des Auftraggebers wurde folgende Fragestellung vor Durchführung der Literaturrecherchen definiert:

*Wie sind die vergleichende Wirksamkeit und das Risiko für Schaden für Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Temsirolimus, Everolimus, Tivozanib und Bevacizumab + Interferon- $\alpha$  bei der Behandlung von PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom?*

*Gibt es Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit in Bezug auf:*

- *First Line Therapie*
- *Second-Line Therapie*
- *Sequenztherapie*
- *Kombinationstherapie*

Abbildung 1 stellt die Fragestellung grafisch dar.

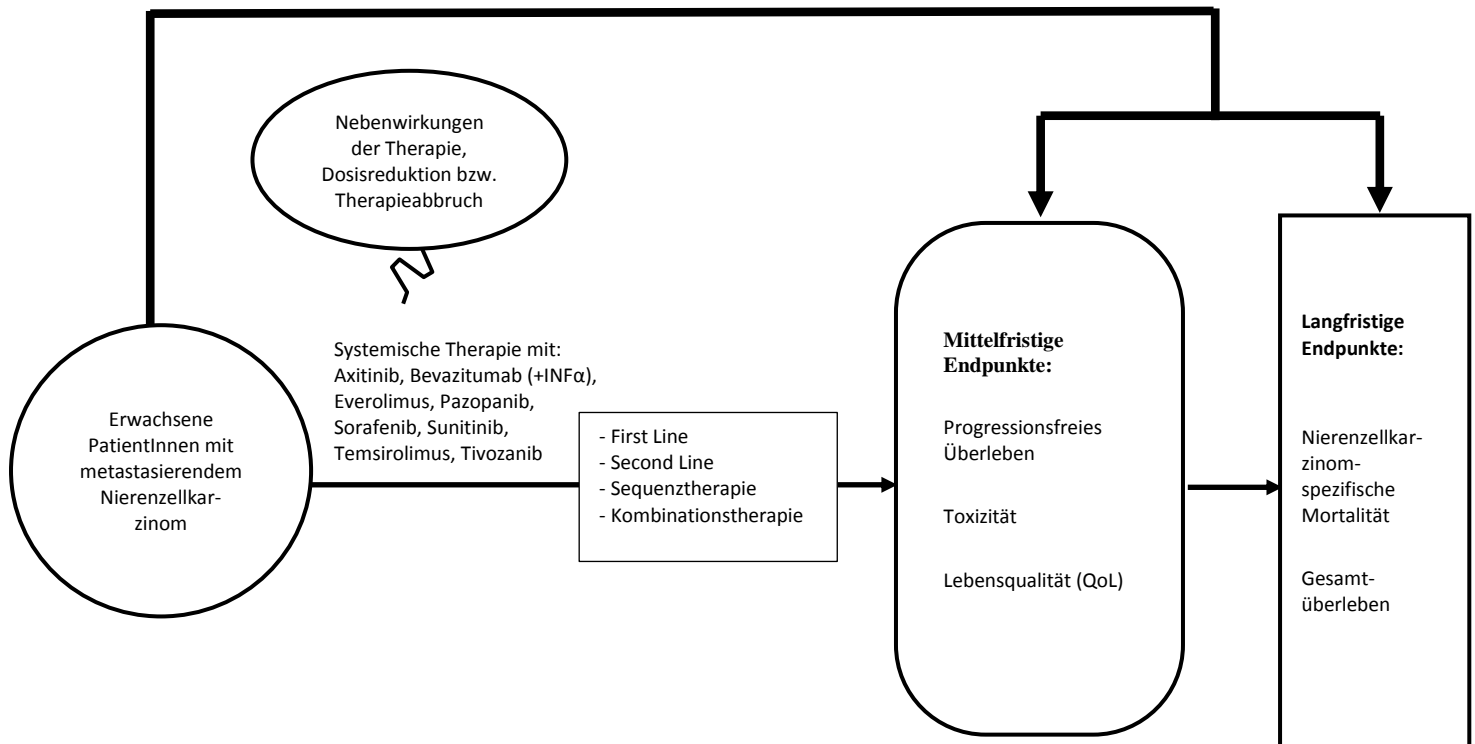


Abbildung 1: Analytisches Rahmenwerk für vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit systemischer Therapien



## 2.2 Literatursuche

Für die Identifikation relevanter Literatur zur Beantwortung der Fragestellung wurden folgende elektronische Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, die Cochrane Library, Web of Knowledge, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) und EMBASE (Excerpta Medica Database). Die Suche wurde mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (Keywords) und, wenn anwendbar, mit MeSH-(Medical Subject Headings) Begriffen durchgeführt. Dabei wurden jeweils Schlüsselwörter oder MeSH-Begriffe zur diagnostischen Intervention und Kontrolle sowie zu möglichen Endpunkten kombiniert. Die Suche wurde auf Humanstudien im Suchzeitraum Jänner 2002 bis Jänner 2013 limitiert. Die Suchstrategie umfasste sowohl die diagnostische Fragestellung (in einem separaten Report berichtet), als auch die Fragestellung über systemische Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom, die in diesem Report behandelt wird. Die Suchstrategie ist in Appendix 1 dargestellt.

Die systematische Suche in Datenbanken wurde mit einer umfassenden Handsuche in Referenzlisten von Übersichtsartikeln und eingeschlossenen Studien ergänzt.

Alle identifizierten Literaturstellen wurden in eine elektronische Datenbank importiert (EndNote X.4) und mit diesem Programm verwaltet.

## 2.3 Selektion der Literatur

Für die Auswahl der Studien entwickelte das Forschungsteam in Zusammenarbeit mit den AuftraggeberInnen á priori definierte Einschlusskriterien. Diese sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Literaturselektion erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Schritten (Erst- und Zweitselektion) und wurde jeweils durch zwei ProjektmitarbeiterInnen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei der Erstselektion wurden alle Abstracts (bzw. die Titel, wenn kein Abstract vorhanden war) auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet. Wenn sich beide BegutachterInnen einig waren, dass die Studie nicht den Auswahlkriterien entsprach, wurde sie ausgeschlossen. Bei Unsicherheiten über den Ein-

oder Ausschluss eines Abstracts wurde das Abstract eingeschlossen und der Zweitselektion zugeführt.

Von den eingeschlossenen Abstracts wurden die Volltexte organisiert, die als Basis für die Zweitselektion dienten. Publikationen wurden in diesem Schritt nur dann ausgeschlossen, wenn zwei BegutachterInnen der Meinung waren, dass sie nicht den zuvor definierten Einschlusskriterien entsprachen. Bei Uneinigkeiten wurde zur Entscheidungsfindung eine dritte Person herangezogen.

**Tabelle 1: Einschlusskriterien Forschungsfrage Systemische Therapien**

<b>POPULATION:</b>	<p>Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nierenzellkarzinom</li> <li>• Klarzelliges Karzinom</li> <li>• Hypernephrom</li> <li>• Papilläres Nierenzellkarzinom</li> <li>• Chromophobes Nierenzellkarzinom</li> <li>• Nicht-Klarzelliges Nierenzellkarzinom</li> </ul>
<b>INTERVENTION:</b>	<p>Systemische Therapie (First Line, Second Line, Sequenztherapie, Kombinationstherapie) beim metastasierenden Nierenzellkarzinom mit folgenden Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib</li> <li>• Bevacizumab (+ INF<math>\alpha</math>)</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sorafenib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Temozolomid</li> <li>• Tivozanib</li> </ul>
<b>KONTROLLINTERVENTION:</b>	Direkter Vergleich innerhalb der 8 Substanzen
<b>OUTCOMES:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Nierenzellkarzinom-spezifische Mortalität</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Toxizität (Therapieabbruch, Therapieunterbrechung, Dosisreduktion)</li> </ul>
<b>TIMING:</b>	Suchzeitraum Jänner 2002-Jänner 2013
<b>STUDIENDESIGNS:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomisierte Kontrollierte Studien (RCTs)</li> <li>• Systematische Reviews und Meta-Analysen von RCTs oder prospektiven, kontrollierten Studien</li> </ul> <p>Zusätzlich für Toxizität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prospektive kontrollierte Beobachtungsstudien</li> <li>• Retrospektive kontrollierte Beobachtungsstudien</li> </ul>

## 2.4 Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte anhand eines standardisierten Formulars, das in einer Pilotphase getestet und überarbeitet wurde. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer weiteren Person kontrolliert. Unterschiedliche Beurteilungen und Diskrepanzen bei der Datenextraktion wurden mittels Diskussion und Konsens zwischen

den zwei BegutachterInnen der Studie oder über die Beziehung einer dritten, unabhängigen Person gelöst.

Für jede inkludierte Studie galt es folgende Charakteristika und Inhalte der Studien zu extrahieren: Beurteilung des Biasrisikos, detaillierte Informationen zur Studie (Autor, Jahr, Finanzierung), Population, Dauer der Studie bzw. Beobachtungszeitraum, Studiendesign und Stichprobengröße, Intervention und Kontrollintervention, sowie Endpunkte.

## 2.5 Beurteilung der methodischen Validität

Analog zur Vorgehensweise bei der Datenextraktion lagen auch für die Beurteilung des Biasrisikos der inkludierten Studien standardisierte Beurteilungsformulare vor. Das Instrument zur Beurteilung von RCTs (Randomisiert kontrollierten Studien) basiert auf dem Cochrane Risk of Bias Tool.<sup>3</sup> Die Beurteilung von nicht-randomisierten Studien orientiert sich an einer Arbeit von Deeks et al.<sup>4</sup>

Die Beurteilung der einzelnen Kriterien wurde von zwei BegutachterInnen unabhängig voneinander durchgeführt und resultierte in einer zusammenfassenden Bewertung des Biasrisikos jeder Studie in den Kategorien *niedriges, unklares und hohes Biasrisiko*<sup>3</sup> (Tabelle 2). Unstimmigkeiten in der Beurteilung lösten die BegutachterInnen via Diskussion und Konsens.

**Tabelle 2: Definition und Interpretation des Biasrisikos**

Biasrisiko	Voraussetzung	Interpretation
<b>Geringes Biasrisiko</b>	Alle elementaren Komponenten zeigen ein geringes Biasrisiko	Es ist <b>unwahrscheinlich</b> , dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt
<b>Unklares Biasrisiko</b>	Das Biasrisiko ist für eine oder mehrere Komponenten unklar.	Es ist <b>unklar</b> , inwieweit Bias die Ergebnisse der Studie verzerren könnte. Bias ist möglich und könnte die Korrektheit der Resultate in Frage stellen.
<b>Hohes Biasrisiko</b>	Das Biasrisiko ist für eine oder mehrere Komponenten hoch.	Es ist <b>sehr wahrscheinlich</b> , dass Bias das Ergebnis der Studie wesentlich verzerrt. Das Vertrauen in die Korrektheit der Resultate ist sehr gering.

## 2.6 Auswahl relevanter Endpunkte

In einem iterativen Prozess wurden gemeinsam mit den AuftraggeberInnen Endpunkte ausgewählt, die sowohl für die PatientInnen als auch für die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag wesentlich sind. Die Auswahl fiel auf folgende Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben
- Gesamtüberleben
- Nierenzellkarzinom-spezifische Mortalität
- Lebensqualität
- Toxizität (Therapieabbruch, Dosisreduktion)

## 2.7 Beurteilung der Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der gesamten Evidenz basiert auf dem Ansatz der GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group.<sup>5,6</sup>

Die Qualität der Evidenz wurde getrennt für wesentliche mit den Auftraggebern abgestimmte Endpunkte bewertet. Folgende Bereiche wurden für die Bewertung der Qualität der Evidenz berücksichtigt: Studiendesign, Biasrisiko, Indirektheit, Inkonsistenz, Impräzision, Publikationsbias.<sup>6</sup>

Die gesammelte Beurteilung der Qualität der Evidenz erfolgte in vier Kategorien.<sup>7</sup>

<b>Hohe Qualität</b>	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
<b>Moderate Qualität</b>	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
<b>Niedrige Qualität</b>	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
<b>Sehr niedrige Qualität</b>	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Die vorhandene Evidenz von Forschungsfrage 2 wurde nach GRADE zusammengefasst und als Evidenzprofil dargestellt.

## **2.8 Synthese der Evidenz**

Die vorhandene Evidenz wurde deskriptiv zusammengefasst. In der Darstellung werden neben Informationen zu Studiengröße, Studiendauer und Biasrisiko, auch Effektmaße, die Konsistenz der Resultate der verschiedenen Studien und Faktoren, die die externe Validität einschränken können, erläutert. Wenn mehrere Studien unterschiedlicher Qualität vorlagen, wurde der Fokus auf die Studie mit der höchsten Aussagekraft gelegt und diese genauer beschrieben.

### 3 Resultate

Insgesamt identifizierten unsere Literatursuchen 2372 relevante Abstracts. Von diesen wurden 321 als Volltexte eingeschlossen und einer genaueren Begutachtung unterzogen. Für die Beurteilung der vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Therapien entsprachen 23 Studien den a priori definierten Einschlusskriterien.

Abbildung 2 stellt den Verlauf der Literaturdurchsicht grafisch dar. Die Gründe für den Ausschluss von Studien auf Volltextebene sind in Appendix 3 dargestellt.

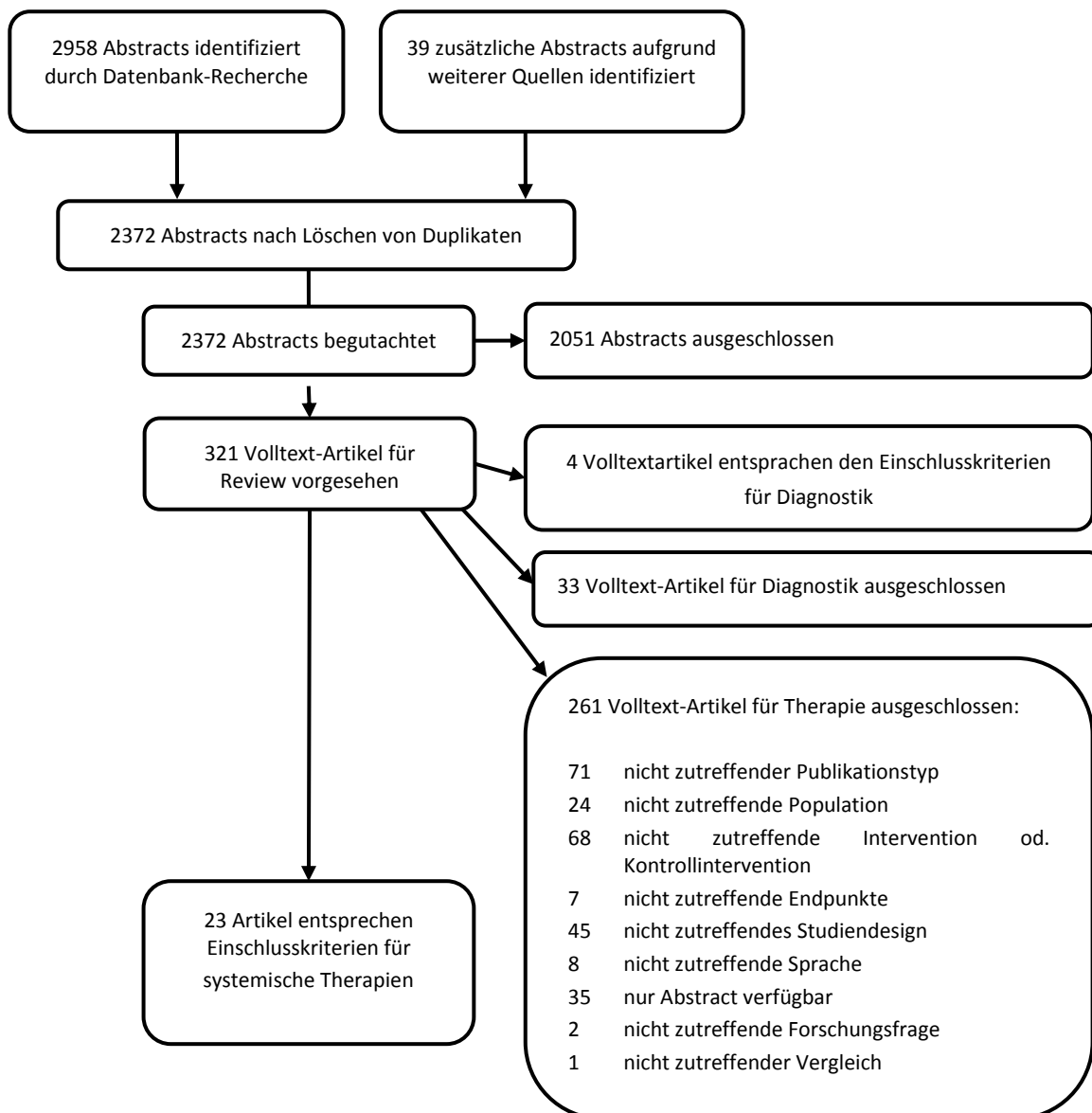


Abbildung 2: Darstellung der Durchsicht der Literatur

### 3.1 Vergleichende Wirksamkeit systemischer Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom

Im folgenden Kapitel fassen wir die vorhandene Evidenz aus RCTs und systematischen Reviews zusammen. Wir stellen die Evidenz geordnet nach First-Line und Second-Line Therapien dar. Innerhalb dieser Unterkapitel behandeln wir die Evidenz zur vergleichenden Wirksamkeit von Mono- und Kombinationstherapien. Am Ende der jeweiligen Unterkapitel wird die Qualität der Evidenz in Bezug auf die wesentlichsten Endpunkte in Form von GRADE Tabellen dargestellt.

Insgesamt wurden für die vergleichende Wirksamkeit zwei RCTs<sup>8,9</sup> und vier systematische Reviews mit indirekten Vergleichen eingeschlossen.<sup>10-13</sup>

Eine detaillierte Darstellung des Biasrisikos der RCTs erfolgt in Abbildung 3, der systematischen Reviews in Abbildung 4.

Fünf der eingeschlossenen Studien wurden von der pharmazeutischen Industrie finanziert<sup>8,9,11-13</sup>, eine Studie hatte keinen Sponsor.<sup>10</sup>

	Did the authors report that the study was randomized?	Was randomization adequate?	Was allocation concealment adequate?	Were groups similar at baseline?	Were outcome assessors masked?	Were care providers masked?	Were patients masked?	Was overall attrition $\geq 20\%$ ?	Was differential attrition $\geq 15\%$ ?	Did the study use ITT analyses?	Were outcome measures equal, valid and reliable?
Negrier, 2011	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Rini, 2011	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+

Abbildung 3: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs.

	Is the review based on a clearly defined (PIC-O) research question?	Was the inclusion/exclusion of studies based on clearly defined eligible criteria?	Was the literature extensively and systematically searched?	Did two or more people independently assess whether to include or exclude studies?	Did two or more people independently assess the quality of included studies?	Was the quality of included studies considered in the evidence synthesis?	Was publication bias assessed?	Was heterogeneity statistically tested?	Were possible causes for heterogeneity adequately analysed?	Was the correct statistical method selected?
Larkin, 2013	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
Leung, 2011	+	+	?	+	+	+	-	+	?	+
Mills, 2009	+	+	+	?	+	-	-	-	-	?
Powles, 2012	+	-	-	-	-	-	-	-	-	?
Thompson Coon, 2009	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+

Abbildung 4: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Systematischen Reviews.



### 3.1.1 First-Line Therapien

Für die Fragestellung über Unterschiede in der Wirksamkeit von Angiogenesehemmern als First-Line Therapien, schlossen wir einen RCT mit Daten über insgesamt 171 PatientInnen, ein.<sup>8</sup> Zusätzlich lieferte ein systematischer Reviews indirekte statistische Vergleiche basierend auf Placebo- oder Interferon- $\alpha$  kontrollierten Studien.<sup>12</sup>

Tabelle 3 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammen.

Beim RCT (TORAVA Studie)<sup>8</sup> handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II Studie, die 171 erwachsene PatientInnen mit unbehandeltem, metastasierendem Nierenzellkarzinom zu einer von drei Behandlungsgruppen zuwies:

- 1) Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) + Interferon- $\alpha$  (9mIU 3-mal pro Woche)
- 2) Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) + Temezirolimus (25mg wöchentlich)
- 3) Sunitinib (50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause)

Der primäre Endpunkt dieser Studie war progressionsfreies Überleben nach 48 Wochen. Die Bewertung der Computertomographien wurde dabei verblindet durchgeführt. Das Biasrisiko der Studie wurde mit unklar bewertet. Die Studie wurde vom französischen Gesundheitsministerium und Pfizer/Wyeth, dem Hersteller von Temezirolimus und Sunitinib finanziert.

#### ***Kombination von Bevacizumab + Temezirolimus vs. Bevacizumab + Interferon- $\alpha$***

Zwei Studien untersuchten die vergleichende Wirksamkeit von Bevacizumab + Temezirolimus und Bevacizumab + Interferon- $\alpha$ .<sup>8,14</sup> Eine der beiden Studien (INTORACT Studie) wurde bis dato jedoch nur als Abstract publiziert und konnte wegen mangelnder Information über methodische Details nicht eingeschlossen werden.<sup>14</sup> Die zweite Studie, die diesen Vergleich untersuchte, war die TORAVA Studie (siehe oben).<sup>8</sup> PatientInnen, die mit einer Kombination von Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) und Temezirolimus (25mg wöchentlich) behandelt wurden, zeigten nach 48 Wochen eine deutlich schlechtere Rate an progressionsfreiem Überleben, als PatientInnen, die nur mit Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) und Interferon- $\alpha$  (9mIU 3-mal pro Woche) therapiert wurden (29,5% vs. 61,0%; p-Wert nicht berichtet). Die prognostischen Parameter in der Bevacizumab-Temezirolimus Kombinationsgruppe waren nach der Randomisierung deutlich schlechter als in der Bevacizumab-Interferon- $\alpha$  Gruppe (MSKCC [Memorial Sloan Kettering Cancer Center] good risk: 32% vs. 39%) und könnten eine verzerrende Auswirkung auf das Gesamtergebnis haben. Die bis dato nur als Abstract publizierte INTORACT Studie schloss 791 PatientInnen ein und zeigte keine schlechteren Ergebnisse, aber auch keinen zusätzlichen Nutzen durch die Kombination von Bevacizumab und Temezirolimus. Beide Behandlungsgruppen erzielten

ähnliche Ergebnisse in progressionsfreiem Überleben. PatientInnen die mit einer Kombination von Bevacizumab und Temezirolimus behandelt wurden, hatten ein mittleres progressionsfreies Überleben von 9,1 Monaten im Vergleich zu PatientInnen unter Bevacizumab + Interferon- $\alpha$  Therapie mit 9,3 Monaten (HR 1,07; 95% KI 0,89-1,28).<sup>14</sup>

Andere relevante Endpunkte wie Gesamtmortalität, Nierenkarzinom-spezifische Mortalität oder Lebensqualität wurden in der TORAVA Studie nicht erhoben, oder waren wegen der geringen Fallzahlen nach 48 Wochen (z.B. Mortalität) nicht aussagekräftig. In der INTORACT Studie konnte kein Unterschied in Gesamtüberleben festgestellt werden (HR 1,04; 95% KI 0,85-1,26).<sup>14</sup>

Die Qualität der Evidenz, dass eine Kombinationstherapie von Bevacizumab und Temezirolimus im Vergleich zu Bevacizumab + Interferon- $\alpha$  zu *keinem* zusätzlichen therapeutischen Nutzen hinsichtlich progressionsfreiem Überleben führt ist niedrig (siehe Tabelle 4).

#### ***Kombination von Bevacizumab + Temezirolimus vs. Sunitinib***

In der TORAVA Studie zeigten PatientInnen, die mit einer Kombination von Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) und Temezirolimus (25mg wöchentlich) behandelt wurden, nach 48 Wochen eine numerisch schlechtere Rate an progressionsfreiem Überleben, als PatientInnen, die mit Sunitinib (50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) therapiert wurden (29,5% vs. 35,7%; p-Wert nicht berichtet).<sup>8</sup> Ein von uns berechnetes relatives Risiko (RR) zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 0,83; 95% KI 0,49-1,39).

Andere relevante Endpunkte, wie Gesamtmortalität, Nierenkarzinom-spezifische Mortalität oder Lebensqualität wurden nicht erhoben, oder waren wegen der geringen Fallzahlen nach 48 Wochen (z.B. Mortalität) nicht aussagekräftig.

Die Qualität der Evidenz, dass eine Kombinationstherapie von Bevacizumab und Temezirolimus zu ähnlichem progressionsfreiem Überleben führt als eine Therapie mit Sunitinib ist niedrig (siehe Tabelle 34).

#### ***Bevacizumab + Interferon- $\alpha$ vs. Sunitinib***

PatientInnen, die in der TORAVA Studie mit einer Kombination von Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) und Interferon- $\alpha$  (9mIU 3-mal pro Woche) therapiert wurden, hatten nach 48 Wochen eine deutlich bessere Rate an progressionsfreiem Überleben, als PatientInnen, die mit Sunitinib (50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) therapiert wurden (61,0% vs. 35,7%; p-Wert nicht berichtet).<sup>8</sup>

Eine systematische Übersichtsarbeit, die indirekte statistische Vergleiche zwischen Bevacizumab und Sunitinib basierend auf Placebo- oder Interferon- $\alpha$ -kontrollierten Studien erstellte, zeigte widersprüchliche Ergebnisse mit der TORAVA Studie.<sup>12</sup> In dieser Arbeit hatten PatientInnen, die mit Bevacizumab und Interferon behandelt wurden eine statistisch signifikante geringere Wahrscheinlichkeit auf progressionsfreies Überleben, als PatientInnen mit Sunitinib Therapie (Hazard Ratio [HR] 0,80 95% KI 0,63-1,00).<sup>12</sup> Indirekte Vergleiche beruhen jedoch auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden. Im Zweifelsfall sind direkt vergleichende Studien, wie die TORAVA Studie, aussagekräftiger.

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab und Interferon- $\alpha$  zu längerem progressionsfreiem Überleben führen als eine Therapie mit Sunitinib ist niedrig (siehe Tabelle 4).

### **Andere Vergleiche**

Die COMPARZ Studie verglich Pazopanib mit Sunitinib als First-Line Therapie bei 1110 PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (Klarzellkarzinom).<sup>15</sup> Die Studie, die von Glaxo Smithkline, dem Hersteller von Pazopanib, gesponsert wurde, ist bis dato jedoch nur als Abstract publiziert und konnte daher wegen mangelnder Information über methodische Details nicht eingeschlossen werden. Ergebnisse, die im Abstract berichtet wurden, zeigten ein ähnliches progressionsfreies Überleben für PatientInnen, die mit Pazopanib oder Sunitinib behandelt wurden (8,4 Monate vs. 9,5 Monate; HR 1,05; 95% KI 0,90-1,22). Die Gesamtüberlebenszeit war bei PatientInnen unter Pazopanib oder Sunitinib Therapie ebenfalls ähnlich (28,4 Monate vs. 29,3 Monate; HR 0,91; 95% KI 0,76-1,08).<sup>15</sup>

Wir konnten keine kontrollierten, prospektiven Studien finden, die Axitinib, Everolimus, Pazopanib, Sorafenib oder Tivozanib als First-Line Therapie mit anderen eingeschlossenen systemischen Therapien verglichen.

**Tabelle 3: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen First-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom.**

Studie, Studiendesign, Sponsor	Population (N)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Endpunkte, Studiendauer	Resultate	Bias-Risiko
Negrier et al., 2011 <sup>8</sup> , RCT (TORAVA-Studie), Französisches Gesundheitsministerium, Wyeth Pharmaceuticals	Erwachsene PatientInnen mit unbehandeltem metastasierendem Nierenzellkarzinom (alle Subtypen außer papillärem Nierenzellkarzinom) (171)	1. Bevacizumab (10mg/kg jede 2. Woche, intravenös) +INF-α (9mIU/3xWoche subkutan) (41)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben</li> <li>Toxizität</li> </ul> Studiendauer: 48 Wochen	Anteil progressionsfrei Überlebender: 1. 61% (25 von 41 PatientInnen, 95% KI, 46,0 -75,9) 2. 29,5% (26 von 88 PatientInnen, 95% KI 20,0 -39,1) 3. 35,7% (15 von 42 PatientInnen, 95% KI 21,2 -50,2) p=kA  Durchschnittliche Dauer progressionsfreien Überlebens: 1. 16,8 Monate (95% KI 6,0 bis 26,0) 2. 8,2 Monate (95% KI 7,0 bis 9,6) 3. 8,2 Monate (95% KI 5,5 bis 11,7) p=kA	Unklar
		2. Bevacizumab (10mg/kg jede 2. Woche, intravenös)+ Temsirolimus (25mg/Woche intravenös)(88)			
		3. Sunitinib (50mg/Tag, p.o.) (42)			
First-Line Therapie					
Thompson Coon et al., 2009 <sup>12</sup> , Systematischer Review (RCTs) – indirekter Vergleich, Department of Health, UK	PatientInnen mit unbehandeltem, klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (2131)	1. Bevacizumab (327+369) 2. Sunitinib (375)  Indirekter Vergleich über IFN-α oder IFN-α plus Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben</li> <li>Gesamtüberleben</li> </ul>	Progressionsfreies Überleben: 2. vs. 1. (IFN-α oder IFN-α plus Placebo) HR = 0,80 (95% KI 0,63-1,00)  Gesamtüberleben: Zu wenige Daten verfügbar	Unklar
First-Line Therapie					

**Abkürzungen:** FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index; HR, Hazard ratio; IFN-α, Interferon-α; kA, keine Angaben in Publikation; KI, Konfidenzintervall; mg, Milligramm; mIU, Million International Units; p, Wahrscheinlichkeitswert; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; vs., versus;

Tabelle 4: GRADE Tabelle zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen First-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Population:** PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische First-Line Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische First-Line Therapie

Outcomes	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Bevacizumab + Temsirolimus	Bevacizumab + Interferon-α				
Progressionsfreies Überleben Follow-up: 48 Wochen	Ereignisse in der Studienpopulation		RR 0,48 (0,32 bis 0,73)	129 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ <b>Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	Abstract der INTORACT Studie zeigt keinen Unterschied in progressionsfreiem Überleben
	295 per 1000	610 per 1000  Pro 1000 Personen haben zumindest 165 aber bis zu 415 Personen längeres progressionsfreies Überleben als in Kontrollgruppe				
Gesamtüberleben	Keine Evidenz					
NierenzellCa-spezifische Mortalität	Keine Evidenz					
Lebensqualität	Keine Evidenz					
	Bevacizumab + Temsirolimus	Sunitinib				
Progressionsfreies Überleben Follow-up: 48 Wochen	Ereignisse in der Studienpopulation		RR 0,83 (0,49 bis 1,39)	130 (1 RCT)	⊕⊕⊖⊖ <b>Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	
	295 per 1000	357 per 1000				
Gesamtüberleben	Keine Evidenz					
NierenzellCa-spezifische Mortalität	Keine Evidenz					
Lebensqualität	Keine Evidenz					

**Population:** PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische First-Line Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische First-Line Therapie

	Bevacizumab +Interferon-α	Sunitinib		
<b>Progressionsfreies Überleben</b> Follow-up: 48 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 1,71</b> (1,06 bis 2,74)	83 (1 RCT, 1 Metaanalyse mit indirekten Vergleichen)
	<b>610 per 1000</b>	<b>357 per 1000</b>		
	Pro 1000 Personen haben zumindest 21, aber bis zu 621 Personen kürzeres progressionsfreies Überleben als in Kontrollgruppe			
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			

**Abkürzungen:** kA, keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

**Hohe Qualität:** Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

**Moderate Qualität:** Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

**Niedrige Qualität:** Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

**Sehr niedrige Qualität:** Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

<sup>1</sup> Offene, nicht verblindete Studie

<sup>2</sup> Geringe Fallzahlen

### 3.1.2 Second-Line Therapie

Für die Fragestellung über Unterschiede in der Wirksamkeit systemischer Therapien als Second-Line Therapien, schlossen wir einen RCT mit Daten über insgesamt 723 PatientInnen ein, der Axitinib mit Sorafenib verglich.<sup>9,16,17</sup> Zusätzlich lieferten drei systematische Reviews indirekte statistische Vergleiche über Axitinib, Bevacizumab, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib als Second-Line Therapien.<sup>10,11,13</sup> Tabelle 5 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammen.

#### ***Axitinib vs. Pazopanib***

Die einzige verfügbare Studie zu diesem Vergleich ist eine systematische Übersichtsarbeit, die einen indirekten Vergleich der Wirksamkeit von Axitinib und Pazopanib basierend auf Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien durchführte.<sup>13</sup> Die Studie wurde von Pfizer, dem Hersteller von Axitinib, finanziert. Die Ergebnisse zeigten ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben für PatientInnen, die mit Axitinib behandelt wurden. (HR 0,54; 95% KI 0,32-0,92). Indirekte Vergleiche beruhen jedoch auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden.

Bezüglich anderer relevanter Endpunkte konnte keine Evidenz für diesen Vergleich gefunden werden.

Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib zu längerem progressionsfreiem Überleben führt als Pazopanib ist sehr niedrig (siehe Tabelle 6).

#### ***Axitinib vs. Sorafenib***

Beim oben erwähnten RCT (AXIS Studie)<sup>9,16,17</sup> handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase III Studie, die 723 erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (Klarzellkarzinom) einschloss. Alle PatientInnen hatten eine Progression der Erkrankung trotz vorhergehender First-Line Therapie mit Bevacizumab, Temsirolimus, Sunitinib oder Zytokinen. PatientInnen wurden zu einer von zwei Behandlungsgruppen zugewiesen:

- 1) Axitinib (5mg 2 mal täglich über 2 Wochen; anschließend flexible Erhöhung/Reduktion der Dosis abhängig von Nebenwirkungen)
- 2) Sorafenib (400 mg 2 mal täglich; anschließend flexible Reduktion der Dosis abhängig von Nebenwirkungen )

Der primäre Endpunkt dieser Studie war progressionsfreies Überleben, die Bewertung der Computertomographien zur Einschätzung einer Progression wurde dabei verblindet durchgeführt. Das Biasrisiko der Studie wurde mit unklar bewertet. Die Studie wurde von Pfizer, dem Hersteller von Axitinib, finanziert.

Das mediane progressionsfreie Überleben war bei PatientInnen, die mit Axitinib behandelt wurden, statistisch signifikant länger als bei PatientInnen mit Sorafenib Therapie (8,3 Monate vs. 5,7 Monate; HR 0,66; 95% KI 0,55 – 0,78).<sup>16</sup> In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das mediane Gesamtüberleben betrug 20,1 Monate in der Axitinib Gruppe und 19,2 Monate in der Sorafenib Gruppe (HR 0,97; 95% KI 0,80-1,17).<sup>16</sup> Ebenso gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0.19) zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Lebensqualität (European Quality of Life self-reported questionnaire [EQ-5D]).<sup>17</sup>

Bei einer nicht-verblindeten Studie bietet das Gesamtüberleben einen verlässlicheren Endpunkt als progressionsfreies Überleben, weil Verzerrungen durch Subjektivität bei der Beurteilung des Gesamtüberlebens keine Rolle spielen.

Die Ergebnisse der AXIS Studie in Bezug auf progressionsfreies Überleben sind konsistent mit einer Netzwerkmetaanalyse, basierend auf der AXIS Studie und Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien. PatientInnen, die mit Axitinib behandelt wurden, hatten ein statistisch signifikantes längeres progressionsfreies Überleben als PatientInnen unter Sorafenib Therapie (HR 0.67, 95% KI 0.54-0.81).<sup>13</sup> Das Ergebnis dieser Studie muss jedoch mit Vorbehalt interpretiert werden, da die AXIS Studie im statistischen Modell viel Gewicht hat und somit das Ergebnis bestimmt.

Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib und Sorafenib als Second-Line Therapien zu einer ähnlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens führen, ist moderat (siehe Tabelle 6).

Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib als Second-Line Therapie zu längerem progressionsfreiem Überleben bei ähnlicher Lebensqualität als Sorafenib führt ist niedrig (siehe Tabelle 6).



**Bevacizumab vs. Sorafenib**

Die einzige verfügbare Studie zu diesem Vergleich ist eine systematische Übersichtsarbeit, die einen indirekten Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Sorafenib basierend auf Zulassungsstudien durchführte.<sup>11</sup> Interferon- $\alpha$  wurde hierbei als gemeinsamer Komparator verwendet. Die Population dieser Studie war jedoch gemischt; nur ein Teil der PatientInnen hatte eine vorhergehende First-Line Therapie. In die Metaanalyse wurden auch Studien mit unbehandelten PatientInnen eingeschlossen.

Die Ergebnisse zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf progressionsfreies Überleben (HR 0,77; 95% KI 0,52-1,13). Ein indirekter Vergleich mit Placebo als gemeinsamer Komparator zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR 0,81; 95% KI 0,58-1,12).<sup>11</sup>

Wie oben erwähnt, indirekte Vergleiche beruhen auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden. Im Fall des Vergleiches von Bevacizumab mit Sorafenib, schließen die Konfidenzintervalle außerdem klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungen nicht zur Gänze aus.

Bezüglich anderer relevanter Endpunkte konnte keine Evidenz für diesen Vergleich gefunden werden.

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab und Sorafenib als Second-Line Therapien zu einer ähnlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen ist niedrig (siehe Tabelle 6).

**Bevacizumab vs. Sunitinib**

Die einzige verfügbare Studie zu diesem Vergleich ist eine systematische Übersichtsarbeit, die einen indirekten Vergleich der Wirksamkeit von Bevacizumab und Sunitinib basierend auf Zulassungsstudien durchführte.<sup>11</sup> Die Studie wurde von Pfizer, dem Hersteller von Sunitinib, finanziert. Interferon- $\alpha$  wurde hierbei als gemeinsamer Komparator verwendet. Die Population dieser Studie war jedoch gemischt, nur ein Teil der PatientInnen hatte eine vorhergehende First-Line Therapie. In die Metaanalyse wurden auch Studien mit unbehandelten PatientInnen eingeschlossen. PatientInnen, die mit Bevacizumab und Interferon- $\alpha$  behandelt wurden, hatten ein statistisch signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben als PatientInnen mit Sunitinib Therapie (HR 0,75; 95% KI 0,60-0,93).<sup>11</sup>

Indirekte Vergleiche beruhen jedoch auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden. Insbesondere, da diese Studie eine gemischte Population mit First-Line und Second-Line Therapien einschloss.

Bezüglich anderer relevanter Endpunkte konnte keine Evidenz für diesen Vergleich gefunden werden.

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab und Interferon- $\alpha$  als Second-Line Therapie zu einem kürzeren progressionsfreien Überleben führen als eine Therapie mit Sunitinib ist niedrig (siehe Tabelle 6).

### ***Pazopanib vs. Sorafenib***

Zwei systematische Übersichtsarbeiten mit indirekten Vergleichen beurteilten die vergleichende Wirksamkeit von Pazopanib und Sorafenib als Second-Line Therapien.<sup>10,13</sup> Beide Studien zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen in Bezug auf progressionsfreies Überleben (HR 0,82; 95% KI 0,50-1,33).<sup>13</sup>

Wie oben erwähnt, indirekte Vergleiche beruhen auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden. Zusätzlich schließt das Konfidenzintervall des Vergleichs von Pazopanib und Sorafenib Unterschiede mit ein, die klinisch relevant wären.

Bezüglich anderer relevanter Endpunkte konnte keine Evidenz für diesen Vergleich gefunden werden.

Die Qualität der Evidenz, dass Pazopanib und Sorafenib als Second-Line Therapie zu einer ähnlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens führen ist niedrig (siehe Tabelle 6).

### ***Sorafenib vs. Sunitinib***

Die einzigen verfügbaren Studien zu diesem Vergleich sind zwei systematische Übersichtsarbeiten, die indirekte Vergleiche der Wirksamkeit von Sorafenib und Sunitinib durchführten.<sup>10,11</sup> Interferon- $\alpha$  wurde hierbei als gemeinsamer Komparator verwendet. Eine der Studien wurde von Pfizer, dem Hersteller von Sunitinib, finanziert<sup>11</sup>, die zweite Studie wurde ohne Sponsoren durchgeführt.<sup>10</sup> Die Ergebnisse beider Studien zeigten ein statistisch signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden (HR 0,47; 95% KI 0,32-0,71).<sup>10</sup>

Indirekte Vergleiche beruhen jedoch auf Annahmen, die nicht zur Gänze verifiziert werden können und müssen daher vorsichtig interpretiert werden.

Bezüglich anderer relevanter Endpunkte konnte keine Evidenz für diesen Vergleich gefunden werden.

Die Qualität der Evidenz, dass Sunitinib zu längerem progressionsfreien Überleben führt als eine Therapie mit Sorafenib ist niedrig (siehe Tabelle 6).

### **Andere Vergleiche**

Die INTORSECT Studie verglich Temsirolimus mit Sorafenib als Second-Line Therapie bei 512 PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom.<sup>18</sup> Die Studie, die von Pfizer, dem Hersteller von Temsirolimus gesponsert wurde, ist bis dato jedoch nur als Abstract publiziert und konnte daher wegen mangelnder Information über methodische Details nicht eingeschlossen werden. Ergebnisse, die im Abstract berichtet wurden, zeigten ein ähnliches progressionsfreies Überleben für PatientInnen, die mit Temsirolimus oder Sorafenib behandelt wurden (4,28 Monate vs. 3,91 Monate; HR 0,87; 95% KI 0,71-1,07). Die Gesamtüberlebenszeit war jedoch bei PatientInnen unter Temsirolimus Therapie statistisch signifikant kürzer als bei PatientInnen, die mit Sorafenib behandelt wurden (12,27 Monate vs. 16,64 Monate; HR 1,31; 95% KI 1,05-1,63).

Wir konnten keine weiteren kontrollierten, prospektiven Studien finden, die Everolimus, Temsirolimus oder Tivozanib als Second-Line Therapie mit anderen eingeschlossenen systemischen Therapien verglichen.

**Tabelle 5: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen Second-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom.**

Studie, Studiendesign, Sponsor	Population (N)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Endpunkte, Studiendauer	Resultate	Bias-Risiko
Larkin et al., 2013 <sup>13</sup> , Systematischer Review (4 RCTs) – indirekter Vergleich, Pfizer, Inc.	Erwachsene PatientInnen mit behandeltem (Therapie mit Zytokine), metastasierendem Nierenzellkarzinom (2244)	1. Axitinib (2x täglich 5mg) (1RCT) 2. Everolimus (1 RCT) 3. Pazopanib (1 RCT) 4. Sorafenib (2 RCTs)  Indirekter Vergleich über Placebo, 1 Studie - direkter Vergleich (Axitinib vs. Sorafenib)  Second-Line Therapie	• Progressionsfreies Überleben	Progressionsfreies Überleben (nach unterschiedlichen First-Line Therapien): 1. vs. 3. (Placebo) HR = 0,54 (95% KI 0,32-0,92) 1. vs. 4. (direkt) HR = 0,67 (95% KI 0,54-0,81) 4. vs. 3. (Placebo) HR = 0,82 (95% KI 0,50-1,33)  Aufgrund von Heterogenität konnten keine Vergleiche mit Everolimus durchgeführt werden  Progressionsfreies Überleben (nach First-Line Therapie mit Zytokinen): 1. vs. 3. (Placebo) HR = 0,47 (95% KI 0,26-0,85) 1. vs. 4. (direkt) HR = 0,46 (95% KI 0,32-0,68) 4. vs. 3. (Placebo) HR = 1,00 (95% KI 0,63-1,61)	Unklar
Leung et al., 2011 <sup>10</sup> , Metaanalyse (4 RCTs) – indirekter Vergleich, kein Sponsor	Erwachsene PatientInnen mit klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (jede Krankheitsphase) (2277)	1. Pazopanib (1 RCT) 2. Sorafenib (2 RCTs) 3. Sunitinib (1 RCT)  Indirekter Vergleich über IFN- $\alpha$ oder Placebo  Mehrheitlich Second-Line Therapie	• Progressionsfreies Überleben	Progressionsfreies Überleben: 2. vs. 1. (Placebo) HR = 0,96 (95% KI 0,66-1,39) p=0,24 3. vs. 2. (IFN- $\alpha$ ) HR = 0,47 (95% KI 0,32-0,71) p<0,001	Unklar

Studie, Studiendesign, Sponsor	Population (N)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Endpunkte, Studiendauer	Resultate	Bias-Risiko
Mills et al., 2009 <sup>11</sup> Metaanalyse (7 RCTs) – indirekter Vergleich, Pfizer Ltd und Provision of Medical Aid to Displaced Persons in Uganda	PatientInnen jeglichen Alters mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (jede Krankheitsphase) (3957)	1. Bevacizumab (1 RCT) 2. Bevacizumab + IFN- $\alpha$ (2 RCTs) 3. Sorafenib (2 RCTs) 4. Sunitinib (1 RCT) 5. Temsirolimus (1 RCT)  Indirekter Vergleich über IFN- $\alpha$ oder Placebo  First und Second-Line Therapie	• Progressionsfreies Überleben	Progressionsfreies Überleben: 4. vs 3. (IFN- $\alpha$ ) HR = 0,58 (95% KI 0,38-0,86) p<0,001 4. vs 2. (IFN- $\alpha$ ) HR = 0,75 (95% KI 0,60-0,93) p=0,001 3. vs. 2. (IFN- $\alpha$ ) HR = 0,77 (95% KI 0,52-1,13) p=0,21 3. vs. 1. (Placebo) HR = 0,81 (95% KI 0,58-1,12) p=0,23  Wegen hoher Heterogenität keine Vergleiche mit Temsirolimus möglich.	Unklar
Rini et al., 2011 (AXIS Studie) <sup>9,16,17</sup> , offener RCT, Pfizer Inc.	Erwachsene PatientInnen ( $\geq 18$ y) mit behandeltem (Therapie mit Zytokinen, Sunitinib, Bevacizumab oder Temsirolimus) klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (723)	1. Axitinib (2x5mg täglich, oral, nach 2 Wochen 2x7mg täglich, und weiteren 2 Wochen 2x10mg täglich wenn keine Nebenwirkungen; Reduktion auf 2x3mg oder 2x2mg täglich falls nötig)(361) 2. Sorafenib (2x400mg täglich, Reduktion auf 400mg täglich und dann 400mg jeden 2.Tag falls nötig) (362)  Second-Line Therapie	• Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben • Lebensqualität • Toxizität  Studiendauer: 24 Monate	Durchschnittliche Dauer progressionsfreien Überlebens (Gesamt): 1. 8,3 Monate (95% KI 6,7-9,2) 2. 5,7 Monate (95% KI 4,7-6,5) HR 0,66 (95% KI 0,55-0,78) p <0.0001  Gesamtüberleben: 1. 20,1 Monate (95% KI 16,7–23,4) 2. 19,2 Monate (95% KI 17,5–22,3) HR=0,97 (95% KI 0,80-1,17)  Lebensqualität (EQ-5D): 1. 0,71 (95% KI kA) 2. 0,69 (95% KI kA) p=0.19	Niedrig

**Abkürzungen:** EQ-5D, EuroQol standardisierter Fragebogen zur präferenzbasierten Lebensqualitätsmessung; HR; Hazard ratio; IFN- $\alpha$ : Interferon- $\alpha$ ; kA, keine Angaben in Publikation; KI, Konfidenzintervall; mg, Milligramm; N, Anzahl der PatientInnen; p, Wahrscheinlichkeitswert; RCT; randomisierte kontrollierte Studie; vs., versus; y, Jahr;

Tabelle 6: GRADE Tabelle zur vergleichenden Wirksamkeit von systemischen Second-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Population:** PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom  
**Settings:** kA  
**Intervention:** Systemische Second-Line Therapie  
**Vergleichsgruppe:** Systemische Second-Line Therapie

Outcomes	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	<b>Axitinib</b>	<b>Pazopanib</b>				
<b>Progressionsfreies Überleben</b> Follow-up: 48 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,54</b> (0,32 bis 0,92)	kA (1 Netzwerk-Metaanalyse)	⊕⊕⊕⊖ <b>Sehr Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	Keine direkte Evidenz verfügbar
	kA	kA				
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>					
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>					
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>					
	<b>Axitinib</b>	<b>Sorafenib</b>				
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,66</b> (0,55 bis 0,78)	723 (1 RCT, 1 Netzwerkmetaanalyse)	⊕⊕⊕⊖ <b>Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	Resultate konsistent mit Netzwerkanalyse
	<b>Median: 8,3 Monate</b> (6,7-9,2)	<b>Median: 5,7 Monate</b> (4,7-6,5)				
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Median: 20,1 Monate</b> (16,7-23,4)	<b>Median: 19,2 Monate</b> (17,5-22,3)	<b>HR 0,97</b> (0,80 bis 1,17)	723 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat</b> <sup>2</sup>	
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>					
<b>Lebensqualität</b>	<b>EQ-5D: 0,71 (95% KI, kA)</b>	<b>EQ-5D: 0,69 (95% KI, kA)</b>	kA	723 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	
		<b>p für Unterschied: 0,19</b>				

**Population:** PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Second-Line Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Second-Line Therapie

	Bevacizumab +Interferon- $\alpha$	Sorafenib		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,77</b> (0,52 -1,13)	kA (1 Metaanalyse mit indirekten Vergleichen)
	kA	kA		
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
	Bevacizumab +Interferon- $\alpha$	Sunitinib		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,75</b> (0,60 -0,93)	kA (1 Metaanalyse mit indirekten Vergleichen)
	kA	kA		
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
	Pazopanib	Sorafenib		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,82</b> (0,50 bis 1,33)	kA (2 Metaanalyse mit indirekten Vergleichen)
	kA	kA		
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			

**Population:** PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Second-Line Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Second-Line Therapie

	Sorafenib	Sunitinib		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 0,82</b> (0,32 bis 0,71)	kA (2 Metaanalyse mit indirekten Vergleichen)
	kA	kA		
<b>Gesamtüberleben</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>NierenzellCa-spezifische Mortalität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Lebensqualität</b>	<b>Keine Evidenz</b>			

**Abkürzungen:** EQ-5D, EuroQol standardisierter Fragebogen zur präferenzbasierten Lebensqualitätsmessung; HR; Hazard ratio; kA, keine Angaben in Publikation; KI, Konfidenzintervall; p, Wahrscheinlichkeitswert; RCT; randomisierte kontrollierte Studie;

**GRADE Working Group: Qualität der Evidenz**

**Hohe Qualität:** Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

**Moderate Qualität:** Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

**Niedrige Qualität:** Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

**Sehr niedrige Qualität:** Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

<sup>1</sup> Offene, nicht verblindete Studie

<sup>2</sup> Geringe Fallzahlen

<sup>3</sup> Gemischte Population von Patientinnen mit First- und Second-Line Therapien

<sup>4</sup> Indirekte statistische Vergleiche

<sup>5</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein



### 3.1.1 Sequenztherapie

Wir konnten keine Studie finden, die unterschiedliche Sequenztherapien direkt miteinander vergleichen. Zwei Studien zu Second-Line Therapien führten Regressionsanalysen bezüglich der Auswirkungen von First-Line Therapien auf die Wirksamkeit von Second-Line Therapien durch.<sup>13,16</sup> Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, weil es durch multiples post-hoc Testen zu falsch positiven und durch fehlende Power zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann. Weiters kann der Einfluss von Störfaktoren (z.B. Confounding by Indication bei nicht-randomisierten First-Line Therapien) auf die Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Details dieser Studien sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die oben beschriebene AXIS Studie randomisierte 723 erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom zu Second-Line Therapie mit Axitinib oder Sorafenib.<sup>16</sup> In einer Regressionsanalyse wurde die Auswirkung der First-Line Therapien (Bevacizumab, Temsirolimus, Sunitinib oder Zytokine) auf die Wirksamkeit der Second-Line Therapien untersucht. Sowohl in der Axitinib als auch in der Sorafenib Gruppe hatten PatientInnen, die Zytokine als First-Line Therapie erhalten hatten, eine längere Gesamtüberlebenszeit, als jene mit Sunitinib als First-Line Therapie (HR 0,50; 95% KI 0,39-0,64). Zwischen Bevacizumab, Temsirolimus und Sunitinib als First-Line Therapien konnten keine Unterschiede in der Wirksamkeit der Second-Line Therapien festgestellt werden.<sup>16</sup> Die Art der First-Line Therapie hatte jedoch keine Auswirkungen auf Lebensqualität (EQ-5D).<sup>17</sup>

Eine Meta-analyse mit indirekten Vergleichen zeigte ähnliche Effekte im Vergleich von Axitinib, Pazopanib und Sorafenib, unabhängig davon ob PatientInnen als First-Line Therapie Zytokine oder Zytokine und Angiogenesehemmer erhalten hatten.<sup>13</sup> Konfidenzintervalle dieser Vergleiche sind jedoch sehr weit und schließen klinisch relevante Unterschiede nicht aus.

**Tabelle 7: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von Sequenztherapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom.**

Studie, Studiendesign, Sponsor	Population (N)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Endpunkte, Studiendauer	Resultate	Bias-Risiko
Rini et al., 2011 (AXIS Studie) <sup>9,16,17</sup> , Pfizer Inc.	Erwachsene PatientInnen (≥18y) mit behandelter (Therapie mit Zytokinen, Sunitinib, Bevacizumab oder Temezirolimus) klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (723)	1. Axitinib (2x5mg täglich, oral, nach 2 Wochen 2x7mg täglich, und weiteren 2 Wochen 2x10mg täglich wenn keine Nebenwirkungen; Reduktion auf 2x3mg oder 2x2mg täglich falls nötig)(361) 2. Sorafenib (2x400mg täglich, Reduktion auf 400mg täglich und dann 400mg jeden 2.Tag falls nötig) (362)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Toxizität</li> </ul> Studiendauer: 24 Monate	Auswirkung der First-Line Therapie auf das Gesamtüberleben: Bevacizumab vs. Sunitinib: HR=0,82 (95% KI 0,57-1,18) Zytokine vs. Sunitinib: HR=0,50 (95% KI 0,39-0,64) Temezirolimus vs. Sunitinib: HR=1,06 (95% KI 0,65-1,75)  Auswirkung der First-Line Therapie auf Lebensqualität: Keine Interaktion zwischen First-Line Therapie und Lebensqualität (p=0,80)	Niedrig
Second-Line Therapie					
Larkin et al., 2013 <sup>13</sup> , Systematischer Review (4 RCTs) – indirekter Vergleich, Pfizer, Inc.	Erwachsene PatientInnen mit behandelter (Therapie mit Zytokine), metastasierendem Nierenzellkarzinom (2244)	1. Axitinib (2x täglich 5mg) (1RCT) 2. Everolimus (1 RCT) 3. Pazopanib (1 RCT) 4. Sorafenib (2 RCTs)  Indirekter Vergleich über Placebo, 1 Studie - direkter Vergleich (Axitinib vs. Sorafenib)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> </ul>	Progressionsfreies Überleben (nach unterschiedlichen First-Line Therapien): 1. vs. 3. (Placebo) HR = 0,54 (95% KI 0,32-0,92) 1. vs. 4. (direkt) HR = 0,67 (95% KI 0,54-0,81) 4. vs. 3. (Placebo) HR = 0,82 (95% KI 0,50-1,33)  Progressionsfreies Überleben (nach First-Line Therapie mit Zytokinen): 1. vs. 3. (Placebo) HR = 0,47 (95% KI 0,26-0,85) 1. vs. 4. (direkt) HR = 0,46 (95% KI 0,32-0,68) 4. vs. 3. (Placebo) HR = 1,00 (95% KI 0,63-1,61)	Unklar

**Abkürzungen:** HR; Hazard ratio; KI, Konfidenzintervall; mg, Milligramm; N, Anzahl der PatientInnen; p, Wahrscheinlichkeitswert; RCT; randomisierte kontrollierte Studie; vs., versus; y, Jahr;

### 3.2 Vergleichendes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen systemischer Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom

Mehrere gut durchgeführte systematische Reviews und Meta-Analysen untersuchten das allgemeine Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen von systemischen Therapien im Vergleich zu Placebo oder Interferontherapie. Diese Studien entsprachen nicht unseren Einschlusskriterien, weil sie keine Evidenz über das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen liefern. Wir fassen die wesentlichsten Ergebnisse dieser Studien hier kurz zusammen, weil sie einen Überblick über das generelle Risikoprofil systemischer Therapien geben.

Ergebnisse der Reviews zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen oder arterielle thromboembolische Ereignisse bei der Kombination von Bevacizumab und Interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), sowie bei Sunitinib und Sorafenib<sup>19-23</sup>, und ein erhöhtes Hypertonie-Risiko bei Sorafenib.<sup>24</sup> Das Risiko eines Hand-Fuß-Syndroms erhöhte sich bei Sorafenib<sup>25</sup> und Pazopanib.<sup>26</sup> Bevacizumab + INF- $\alpha$  erhöhte das Risiko einer Proteinurie.<sup>27</sup> Sorafenib und Sunitinib zeigten zudem ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen fünften Grades (=Tod durch Nebenwirkungen).<sup>28</sup>

Im folgenden Kapitel fassen wir die vorhandene Evidenz zum vergleichenden Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen aus RCTs und Beobachtungsstudien zusammen. Wir untersuchten dabei zwei Endpunkte:

- 1) Toxizität (Gesamtrisiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse  $\geq$  Grad 3)
- 2) Therapieänderungen (Therapieabbruch, Therapieunterbrechung, Dosisreduktion, Medikamentenwechsel) aufgrund von Nebenwirkungen.

**Definition von Toxizität:** Unerwünschte Ereignisse und Toxizität wurden in den meisten Studien durch die *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, vormals *Common Toxicity Criteria (CTC)*, des National Cancer Instituts (USA) erfasst. Tabelle 8 zeigt die Einteilung der Schweregrade nach CTCAE.

**Tabelle 8: Einteilung der Schweregrade von Nebenwirkungen**

Schweregrad	Defintition und Beschreibung	TOXIZITÄT
Grad 1	MILD; asymptomatisch oder milde Symptomatik; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht notwendig	
Grad 2	MODERAT; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; schränkt in den altersgemäßen instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living)* ein	
Grad 3	SCHWERWIEGEND; medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung des stationären Aufenthalts indiziert; behindernd; schränkt in den Aktivitäten des täglichen Lebens ** ein	
Grad 4	LEBENSBEDROHLICH; akute Intervention indiziert	
Grad 5	TOD durch unerwünschtes Ereignis	

\* z.B. Essen zubereiten, Lebensmittel oder Kleidung einkaufen, telefonieren, Organisation der eigenen Finanzen etc.

\*\* z.B. Baden und Körperpflege, sich an- und ausziehen, selbstständiges Essen, Toilettenbenutzung, Medikamenteneinnahme, keine Bettlägrigkeit

Laut CTCAE wird *Toxizität* als das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Grad 3 und höher) definiert.

Bei Nebenwirkungen, die zu Therapieänderungen führten, konnte häufig keine Differenzierung der Grade angegeben werden, weil in den Studien diese Differenzierung nicht vorgenommen wurde. Wir gehen jedoch davon aus, dass Therapieänderungen wegen Nebenwirkungen aus triftigen Gründen, und nicht wegen milder Nebenwirkungen, erfolgten.

Insgesamt wurden für das vergleichende Risiko 17 Studien eingeschlossen: zwei RCTs<sup>9,8</sup>, zwei prospektive Beobachtungsstudien<sup>29,30</sup> und 13 retrospektive Beobachtungsstudien<sup>31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43</sup>. Insgesamt präsentierten diese Studien Daten von 2362 PatientInnen.

Tabelle 9 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zusammen.

Eine detaillierte Darstellung des Biasrisikos der Studien erfolgt in der Abbildung 5 und Abbildung 6. Vierzehn der eingeschlossenen Studien wurden für den Endpunkt Toxizität mit einem hohen Biasrisiko<sup>30-43</sup> und drei Studien<sup>8,9,29</sup> mit unklarem Biasrisiko beurteilt.

Sechs der Studien wurden von der pharmazeutischen Industrie finanziert<sup>9,30,32,34,38,39</sup>, eine von öffentlichen Auftraggebern<sup>33</sup>, eine Studie von öffentlichen Auftraggebern und pharmazeutischer Industrie<sup>8</sup>, bei fünf war die Finanzierung unklar<sup>29,35,40,42,43</sup> und vier Studien gaben an, keine Finanzierung für die Studien erhalten zu haben.<sup>31,36,37,41</sup>

	Did the authors report that the study was randomized?	Was randomization adequate?	Was allocation concealment adequate?	Were groups similar at baseline?	Were outcome assessors masked?	Were care providers masked?	Were patients masked?	Was overall attrition $\geq 20\%$ ?	Was differential attrition $\geq 15\%$ ?	Did the study use ITT analyses?	Were outcome measures equal, valid and reliable?
Negrier, 2011	+	+	+	+	?	-	-	-	-	-	+
Rini, 2011	+	+	+	+	?	-	-	-	+	-	+

Abbildung 5: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen RCTs

	Is the study design prospective?	Were groups recruited from the same source population?	Were subjects in both groups recruited over the same time period?	Were inclusion and exclusion criteria equally applied in both groups?	Was an attempt made to blind the outcome assessors?	Was the time of follow-up equal in both groups?	Were differences between groups taken into account in the statistical analysis?	Was confounding adequately accounted for either through study design or statistical analysis?	Was overall attrition $\geq 20\%$ ?	Was differential attrition $\geq 15\%$ ?	Were any participants who started the trial excluded from the analysis?	Were outcome measures equal, valid and reliable?
Busch, 2011	+	+	+	+	-	?	+	?				+
Castellano, 2013	+	+	+	+	-	?	-	-				?
Choueri, 2009	+	+	+	+	-	?	-	-				+
Dudek, 2009	+	+	+	+	-	?	+	?				+
Feinberg, 2012	+	+	+	+	-	?	-	-				+
Herrmann, 2008	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+
Khan, 2010	+	+	+	+	-	?	-	-				+
LaVine, 2010	+	+	?	+	-	?	-	?				+
Masini, 2012	+	+	+	+	-	?	-	?				+
Park, 2012	+	+	+	+	-	?	+	-				+
Porta, 2011	+	+	+	+	-	?	-	-				+
Powles, 2012	+	+	-	+	-	+	-	-				+
Sablin, 2009	+	+	+	+	-	+	-	-				+
Schmidinger, 2008	+	+	+	?	-	+	-	-	+	+	-	+
Tamaskar, 2008	+	+	+	+	-	?	-	-				+

Abbildung 6: Darstellung des Biasrisikos der eingeschlossenen Beobachtungsstudien

In den folgenden Abschnitten stellen wir die Evidenz dar, zuerst für Einzeltherapien und dann für Sequenztherapien, geordnet nach Vergleichen der einzelnen Substanzen untereinander. Bezüglich First- und Second-Line Therapien konnten wir keine

Differenzierung vornehmen, da die Populationen in den Studien diesbezüglich gemischt waren. Zudem muss angemerkt werden, dass sich in manchen Studien (zum Zeitpunkt des Einschlusses) auch PatientInnen mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (advanced Renal Cell Carcinoma, aRCC) befanden (33/2362, 1,4%); der überwiegende Teil der Studienpopulationen waren jedoch PatientInnen mit metastasierenden Nierenzellkarzinomen (metastatic Renal Cell Carcinoma, mRCC).

Am Ende des Kapitels wird die Qualität der Evidenz in Bezug auf die wesentlichsten Endpunkte für jeden Vergleich in Form von GRADE Tabellen dargestellt. Der Großteil der Ergebnisse basiert auf retrospektiven Beobachtungsstudien mit hohem Biasrisiko. Ergebnisse dieser Studien sind wenig verlässlich und müssen dementsprechend vorsichtig interpretiert werden. Zum Teil sind sie jedoch die einzige verfügbare Evidenz zum vergleichenden Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen bei systemischen Therapien.

### 3.2.1 Einzeltherapien im Vergleich

#### ***Axitinib vs. Sorafenib***

Ein offener RCT (AXIS Studie)<sup>9</sup> mit insgesamt 723 PatientInnen untersuchte neben der vergleichenden Wirksamkeit auch das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen von Axitinib (2x5mg bis zu 2x10mg täglich) und Sorafenib (2x400mg täglich) als Second-Line Therapie. Die multizentrische Phase III Studie wurde vom Axitinib-Hersteller Pfizer gesponsert und wurde für die Endpunkte der schwerwiegenden Nebenwirkungen mit einem unklaren Bias-Risiko bewertet.

#### Toxizität

In der Publikation wurden keine Angaben zum vergleichenden Risiko der Toxizität gemacht. Einzelne Nebenwirkungen, die bei mindestens 5% der PatientInnen in zumindest einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 9 angeführt.

#### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität erfolgten bei PatientInnen in der Axitinib-Gruppe seltener (4%) als in der Sorafenib-Gruppe (8%) (p-Wert nicht berichtet). Ebenso musste unter Axitinib Therapie seltener die Dosis reduziert werden (31% vs 52%, p-Wert nicht berichtet). Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität traten in beiden Gruppen in etwa gleich häufig auf (77% vs. 80%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Axitinib ein numerisch geringeres Risiko für Therapieänderungen im Vergleich zu Sorafenib hat ist niedrig (*Therapieabbruch*) bis moderat (*Therapieunterbrechung, Dosisreduktion*) (siehe Tabelle 10).

### ***Bevacizumab + INF- $\alpha$ vs. Bevacizumab + Temezirolimus***

Ein RCT (TORAVA Studie)<sup>8</sup> untersuchte das vergleichende Risiko für Toxizität von Bevacizumab + INF- $\alpha$  verglichen mit Bevacizumab + Temezirolimus. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase II Studie, die 171 erwachsene PatientInnen mit unbehandeltem, metastasierten Nierenzellkarzinom zu einer von drei Behandlungsgruppen zuwies:

- 1) Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) + Interferon- $\alpha$  (9mIU 3-mal pro Woche)
- 2) Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) + Temezirolimus (25mg wöchentlich)
- 3) Sunitinib (50 mg/Tag für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause)

41 PatientInnen erhielten Bevacizumab und INF- $\alpha$ , 88 PatientInnen wurden mit Bevacizumab und Temezirolimus behandelt. Das Bias-Risiko wurde für den Endpunkt schwerwiegende Nebenwirkungen mit unklar bewertet, gesponsert wurde die Studie durch das französische Gesundheitsministerium und Pfizer/Wyeth, dem Hersteller von Temezirolimus und Sunitinib.

#### Toxizität

PatientInnen, die mit Bevacizumab + INF- $\alpha$  behandelt wurden, hatten weniger schwerwiegende Nebenwirkungen als PatientInnen unter Bevacizumab + Temezirolimus Therapie (70% vs. 77%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab + INF- $\alpha$  ein numerisch geringeres Risiko für Toxizität im Vergleich zu Bevacizumab + Temezirolimus hat, ist moderat (siehe Tabelle 10).

#### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Therapieabbrüche waren bei PatientInnen unter Bevacizumab + INF- $\alpha$  seltener als bei PatientInnen, die mit Bevacizumab + Temezirolimus behandelt wurden (33% vs. 42%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab + INF- $\alpha$  ein numerisch geringeres Risiko für Therapieänderungen (*Therapieabbruch*) aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Bevacizumab + Temezirolimus hat, ist moderat (siehe Tabelle 10).

### ***Bevacizumab (+ INF- $\alpha$ ) vs. Sorafenib***

Wir konnten nur eine retrospektive Beobachtungsstudie finden, die das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen von Bevacizumab (10mg/kg alle 2 Wochen) mit oder ohne INF- $\alpha$  (9mIU 3-mal pro Woche) mit Sorafenib (2x400mg täglich) und Sunitinib (50mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) verglich. In der Studie wurden 144 PatientInnen eingeschlossen, die bezüglich vorangegangener systemischer Therapien (Zytokine, Chemotherapie, Radiotherapie) gemischt waren; Angiogenese-Hemmer hatte allerdings niemand erhalten. GlaxoSmithKline, der Hersteller von Pazopanib, wurde als



Sponsor der Studie angegeben, das Bias-Risiko wurde mit hoch bewertet. Für den Vergleich Bevacizumab (+INF- $\alpha$ ) vs. Sorafenib standen Daten von 87 PatientInnen zur Verfügung.<sup>39</sup>

### Toxizität

In der Publikation wurden keine Angaben zum vergleichenden Risiko der Toxizität gemacht. Einzelne Nebenwirkungen, die bei mindestens 5% der PatientInnen in zumindest einem Studienarm auftraten, sind in Tabelle 9 angeführt.

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten in beiden Gruppen etwa gleich häufig (16% vs. 18%, p-Wert nicht berichtet). Zu Therapieunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei PatientInnen, die mit Bevacizumab (+INF- $\alpha$ ) behandelt wurden, seltener (12% vs. 32%, p-Wert nicht berichtet). Die Dosis musste bei Bevacizumab nie, bei Sorafenib bei rund einem Viertel der PatientInnen reduziert werden (0% vs. 26%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab ein numerisch geringeres Risiko für Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Sorafenib hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### **Bevacizumab (+ INF- $\alpha$ ) vs. Sunitinib**

Ein RCT (TORAVA Studie)<sup>8</sup> untersuchte ebenso wie eine retrospektive Beobachtungsstudie<sup>39</sup> das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen von Bevacizumab mit oder ohne INF- $\alpha$  verglichen mit Sunitinib. Aufgrund der höheren methodischen Verlässlichkeit des RCTs beschreiben wir im Folgenden, wenn von beiden Studien Ergebnisse zum Endpunkt vorlagen, die Ergebnisse des RCTs. 41 PatientInnen wurde Bevacizumab (10mg/kg i.v. jede 2. Woche) und INF- $\alpha$  (9mIU s.c. 3x/Woche) verabreicht, während 42 PatientInnen Sunitinib (50mg p.o. täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) bekamen; die Therapie wurde als First-Line gegeben.<sup>8</sup>

### Toxizität

Im RCT zeigten PatientInnen, die mit Bevacizumab + INF- $\alpha$  behandelt wurden, häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen als PatientInnen unter Sunitinib Therapie (70% vs. 60%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab ein numerisch höheres Risiko für Toxizität im Vergleich zu Sunitinib hat, ist niedrig (siehe Tabelle 10).

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Therapieabbrüche waren bei PatientInnen, die mit Bevacizumab + INF- $\alpha$  behandelt wurden, häufiger als bei PatientInnen unter Sunitinib-Therapie (33% vs. 10%, p-Wert nicht berichtet). Andere Therapieänderungen wurden nur in der retrospektiven Beobachtungsstudie bei 82 PatientInnen erfasst.<sup>39</sup> Dort erfolgten Therapieunterbrechungen (12% vs 19%, p-Wert nicht berichtet) und Dosisreduktionen (0% vs. 30%, p-Wert nicht berichtet) bei PatientInnen mit Bevacizumab + INF- $\alpha$  Therapie seltener als bei PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden. Die Ergebnisse zu Therapieänderungen sind demnach in den beiden Studien widersprüchlich. Im Zweifelsfall sind Ergebnisse von RCTs aufgrund der höheren methodischen Verlässlichkeit jedoch aussagekräftiger als retrospektive Beobachtungsstudien.

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab ein numerisch höheres Risiko für Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib hat, ist niedrig. Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab ein numerisch geringeres Risiko für Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen im Vergleich zu Sunitinib hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### **Bevacizumab + Temsirolimus vs. Sunitinib**

Ein RCT (TORAVA Studie)<sup>8</sup> untersuchte das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen von Bevacizumab + Temsirolimus verglichen mit Sunitinib. 88 PatientInnen wurde Bevacizumab (10mg/kg i.v. jede 2. Woche) und Temsirolimus (25mg i.v. pro Woche) verabreicht, während 42 PatientInnen Sunitinib (50mg p.o. täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) bekamen; die Therapie wurde als First-Line gegeben.<sup>8</sup>

### Toxizität

PatientInnen unter Bevacizumab + Temsirolimus Therapie hatten ein höheres Risiko für Toxizität als PatientInnen unter Sunitinib Therapie. Insgesamt kam es unter Bevacizumab + Temsirolimus Therapie häufiger zu schwerwiegenden Nebenwirkungen als bei PatientInnen in der Sunitinib-Gruppe (77% vs. 60%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab + Temsirolimus ein numerisch höheres Risiko für Toxizität im Vergleich zu Sunitinib hat, ist moderat (siehe Tabelle 10).

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Bei PatientInnen, die mit Bevacizumab + Temsirolimus behandelt wurden, kam es häufiger zu Therapieabbrüchen im Vergleich zu PatientInnen mit Sunitinib Behandlung (42% vs. 10%, p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass Bevacizumab + Temsirolimus ein numerisch höheres Risiko für Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib hat, ist moderat (siehe Tabelle 10).

### ***Pazopanib vs. Sunitinib***

Für diesen Vergleich konnte nur eine retrospektive Beobachtungsstudie (n=77) identifiziert werden.<sup>41</sup> Diese verglich die Daten aus zwei prospektiven einarmigen Phase II Studien, wobei in der einen Studie 43 PatientInnen mit Sunitinib (50mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) behandelt wurden und in der anderen 34 PatientInnen mit Pazopanib (800mg täglich). Die systemischen Therapien wurden als First-Line Therapie gegeben, die PatientInnen hatten bisher keine systemische Therapie bekommen. Die Studie wurde mit einem hohen Bias-Risiko bewertet und wurde ohne Sponsoren durchgeführt.<sup>41</sup>

### **Toxizität**

In dieser Beobachtungsstudie zeigte sich ein geringeres Risiko für PatientInnen in der Pazopanib-Gruppe im Vergleich zu jenen unter Sunitinib-Therapie. PatientInnen unter Pazopanib-Therapie hatten seltener schwerwiegende Nebenwirkungen im Vergleich zu Sunitinib, was in der retrospektiven Beobachtungsstudie durch die durchschnittliche Anzahl schwerwiegender Nebenwirkungen pro PatientIn ausgedrückt wurde: Pazopanib 0,06 vs. Sunitinib 0,28; (p<0,05). Auch das relative Risiko für die maximale Toxizität wurde mit 1,67 (95% KI 1,11-2,56; p<0,05) für Sunitinib im Vergleich zu Pazopanib berechnet.<sup>41</sup>

Die Qualität der Evidenz, dass Pazopanib ein numerisch geringeres Risiko für Toxizität im Vergleich zu Sunitinib hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### **Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen**

In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen in der Pazopanib-Gruppe numerisch seltener beobachtet als in der Sunitinib-Gruppe (12% vs. 26%; p≥0,05), wenngleich dies statistisch nicht signifikant war.<sup>41</sup>

Die Qualität der Evidenz, dass PatientInnen unter Pazopanib-Therapie im Vergleich zu Sunitinib ein numerisch geringeres Risiko für Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen haben, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### ***Sorafenib vs. Sunitinib***

In elf eingeschlossenen Studien wurde Sorafenib mit Sunitinib verglichen, darunter zwei prospektive Beobachtungsstudien<sup>30,29</sup> und neun retrospektive Beobachtungsstudien<sup>42,33,35,38,43,32,36,34,39</sup>. Die Dosierungen der Substanzen waren unterschiedlich (siehe Tabelle 9). Insgesamt wurden Daten von 1144 PatientInnen erhoben, wobei in einer Studie<sup>39</sup> ein Teil der PatientInnen (n=25) auf andere Studienarme mit

Bevacizumab mit oder ohne Interferon- $\alpha$  entfiel. Eine prospektive Beobachtungsstudie<sup>29</sup> wurde mit einem unklaren Bias-Risiko beurteilt, die restlichen zehn Studien allesamt mit hohem Bias-Risiko. Die eingeschlossenen PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt; nur bei einer Studie wurde die Therapie als Second-Line durchgeführt<sup>29</sup>. Fünf Studien wurden von der pharmazeutischen Industrie finanziert<sup>30,32,34,38,39</sup>, eine von öffentlichen Auftraggebern und der Industrie<sup>33</sup>, eine weitere Studie wurde ohne Sponsor durchgeführt<sup>36</sup> und vier Studien machten diesbezüglich keine Angaben<sup>42,43,35,29</sup>.

### Toxizität

Drei retrospektive Beobachtungsstudien<sup>38,32,34</sup> mit insgesamt 478 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für Toxizität zwischen Sorafenib und Sunitinib. Diese drei retrospektiven Beobachtungsstudien zeigten ein ähnliches Risiko zwischen den beiden Substanzen.

In der größten der drei Studien<sup>34</sup> (n=250), hatten 27,7% der PatientInnen unter Sorafenib Therapie schwerwiegende Nebenwirkungen, im Vergleich zu 29,8% der PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden (p-Wert für Vergleich nicht berichtet). Bei einzelnen schweren Nebenwirkungen, zeigten sich jedoch Unterschiede in den Risiken, die nachfolgend dargestellt sind.

Eine prospektive Beobachtungsstudie<sup>29</sup> und sechs retrospektive Beobachtungsstudien<sup>42,33,32,39,34,35</sup> mit insgesamt 859 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für *schwerwiegende dermatologische Nebenwirkungen* zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt, nur bei einer prospektiven Beobachtungsstudie<sup>29</sup> wurde die Therapie Second-Line durchgeführt. Insgesamt zeigten PatientInnen unter Sorafenib-Therapie eine höhere Rate an schwerwiegenden dermatologischen Nebenwirkungen (Hautausschlag, Hand-Fuß-Syndrom, nicht näher spezifizierte dermatologische Nebenwirkungen). In der größten Studie<sup>33</sup> (n=269) war das Risiko allerdings ähnlich: So hatten 20,4% der PatientInnen unter Sorafenib-Therapie schwerwiegende dermatologische Nebenwirkungen, im Vergleich zu 16,4% der PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden (p=0,552).

Drei retrospektive Beobachtungsstudien<sup>33,32,36</sup> mit insgesamt 376 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für *schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen* zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt. Insgesamt zeigte sich ein geringeres Risiko für schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen bei der Einnahme von Sorafenib (SO) im Vergleich zu Sunitinib (SU). In der größten der drei Studien<sup>33</sup> (n=269), hatten PatientInnen unter Sorafenib-Therapie seltener schwere hämatologische Nebenwirkungen als unter Sunitinib (SO 4% vs SU 43%, p<0,001). Unter Sorafenib-Therapie kam es seltener zu einer schwerwiegenden

Thrombozytopenie (SO 4,1% vs. SU 22,7%;  $p=0,002$ ), Neutropenie (SO 2% vs. SU 24,5%;  $p<0,001$ ) und Anämie (SO 0% vs. SU 12,3%;  $p=0,007$ ) als bei PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden. Einschränkend muss allerdings hinzugefügt werden, dass die Behandlungsgruppen unterschiedlich groß waren (Sorafenib  $n=49$ , Sunitinib  $n=220$ )<sup>33</sup>.

Eine prospektive Beobachtungsstudie mit insgesamt 86 PatientInnen, wobei davon nur 50 analysiert wurden, untersuchte das Risiko für *kardiale Nebenwirkungen* zwischen Sorafenib (800mg täglich) und Sunitinib (50mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause). Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt. Die Studie wurde vom Sunitinib-Hersteller Pfizer gesponsert. PatientInnen, die Sorafenib erhielten, hatten ein numerisch höheres Risiko für kardiale Nebenwirkungen als PatientInnen unter Sunitinib-Therapie (56% vs. 44%,  $p=0,549$ ).<sup>30</sup>

Die Qualität der Evidenz, dass Sorafenib ein ähnliches Risiko für Toxizität im Vergleich zu Sunitinib hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Eine prospektive Beobachtungsstudie<sup>29</sup> und acht retrospektive Beobachtungsstudien<sup>32,33,34,35,38,39,42,43</sup> mit insgesamt 1034 PatientInnen verglichen Therapieänderungen (Therapieabbruch, Therapieunterbrechung, Dosisreduktion, Medikamentenwechsel, Therapieänderungen zusammengezählt) aufgrund von Nebenwirkungen zwischen PatientInnen unter Sorafenib- und Sunitinib-Therapie.

Eine prospektive<sup>29</sup> und sechs retrospektive Beobachtungsstudien<sup>32,33,34,35,38,39</sup> mit insgesamt 965 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt, nur bei einer prospektiven Beobachtungsstudie<sup>29</sup> wurde die Therapie Second-Line durchgeführt. Insgesamt zeigten sich widersprüchliche Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden größten Studien<sup>33,34</sup> ( $n=269$  bzw. 250) brachen unter Sorafenib-Therapie mehr PatientInnen ihre Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab, als unter Sunitinib-Therapie (4,1% vs. 1,8% bzw. 31,1% vs. 24,4%;  $p$ -Werte nicht berichtet)

Fünf retrospektive Beobachtungsstudien<sup>32,34,35,38,39</sup> mit insgesamt 656 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für Therapieunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt. Die Raten an Therapieunterbrechungen waren bei PatientInnen, die Sorafenib erhielten, ähnlich wie bei PatientInnen mit Sunitinib-Therapie. Bei der größten Studie<sup>34</sup> ( $n=250$ ) unterbrachen in der Sorafenib-Gruppe 37,8% der PatientInnen ihre Therapie, während es bei Sunitinib 33,6% waren ( $p$ -Werte nicht berichtet).

Eine prospektive<sup>29</sup> und acht retrospektive Beobachtungsstudien<sup>32,33,34,35,38,39,42,43</sup> mit insgesamt 1034 PatientInnen untersuchten die Raten an Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt, nur bei einer prospektiven Beobachtungsstudie<sup>29</sup> wurde die Therapie Second-Line durchgeführt. Insgesamt zeigten sich widersprüchliche Raten zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die beiden größten Studien<sup>33,34</sup> (n=269 bzw. 250) zeigten unterschiedliche Ergebnisse: SO 36,7% vs. 52,3% (p=0,034) bzw. SO 42% vs. 32,8% (p-Wert nicht berichtet).

Zwei retrospektive Beobachtungsstudien<sup>34,39</sup> mit insgesamt 394 PatientInnen untersuchten das vergleichende Risiko für Medikamentenwechsel aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Sorafenib und Sunitinib. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt. Diese beiden Studien differenzierten zwischen Therapieabbruch und Medikamentenwechsel. Es zeigte sich ein höheres Risiko für Medikamentenwechsel aufgrund von Nebenwirkungen in den Sorafenib-Gruppen im Vergleich zu Sunitinib. In der größeren der beiden Studien<sup>34</sup> (n=250), wechselten 21% der PatientInnen unter Sorafenib-Therapie das Medikament aufgrund von Nebenwirkungen, im Vergleich zu 13,7% der PatientInnen, die mit Sunitinib behandelt wurden (p-Wert nicht berichtet).

Zwei retrospektive Beobachtungsstudien<sup>32,34</sup> mit insgesamt 333 PatientInnen fassten alle Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen unter Sorafenib- und Sunitinib-Therapie zusammen. Die PatientInnen waren bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt. Während sich bei der kleineren Studie zwischen Sorafenib und Sunitinib unterschiedliche Raten an Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen zeigten (73,9% vs. 55%, p-Wert nicht berichtet<sup>32</sup>), waren bei der größeren Studie (n=250) bei PatientInnen mit Sorafenib-Therapie die Therapieänderungen ähnlich häufig wie unter Sunitinib (63,9% vs. 61,8%; p-Wert nicht berichtet).<sup>34</sup>

Die Qualität der Evidenz, dass PatientInnen unter Sorafenib- und Sunitinib-Therapie ein ähnliches Risiko für Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen haben, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### **3.2.2 Sequenztherapie**

#### ***Sorafenib gefolgt von Sunitinib vs. Sunitinib gefolgt von Sorafenib***

Zwei retrospektive Beobachtungsstudien<sup>40,31</sup> untersuchten das vergleichende Risiko für Toxizität und Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen zwischen zwei sequentiellen Therapieschemata:

- 1) Sorafenib (2x400mg täglich<sup>40</sup>; 28-Tage-Zyklus Standarddosis<sup>31</sup>) gefolgt von Sunitinib (50mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause<sup>40</sup>; 42-Tage-Zyklus Standarddosis<sup>31</sup>); dazwischen 10 Wochen Auswaschperiode
- 2) Sunitinib (s.o.) gefolgt von Sorafenib (s.o.)

Insgesamt wurden 139 PatientInnen in den beiden Studien eingeschlossen, die bezüglich vorangegangener systemischer Therapien gemischt waren. Die beiden Studien wurden mit einem hohen Bias-Risiko beurteilt. Eine Studie machte keine Angaben zu Sponsoren<sup>40</sup>, die andere Studie gab an, keine Studienfinanzierung erhalten zu haben.<sup>31</sup>

### Toxizität

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie<sup>40</sup> traten in beiden Studienarmen unter den insgesamt 90 PatientInnen ähnliche Raten an schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Von den PatientInnen, die zuerst Sorafenib erhielten, traten in 38% schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Bei der Gabe von Sunitinib als erste Substanz hatten 36% der PatientInnen schwere Nebenwirkungen (p-Wert nicht berichtet); bei Gabe des sequentiellen Wirkstoffes waren es 31% (Sunitinib) vs. 27% (Sorafenib; p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass die Therapie mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib und Sunitinib gefolgt von Sorafenib ein ähnliches Risiko für Toxizität hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie<sup>31</sup> mit 49 PatientInnen gab es ähnlich viele Therapieabbrüche in den beiden Studienarmen. Bei PatientInnen, die Sorafenib gefolgt von Sunitinib erhielten, waren es 17,2%; bei Gabe von Sunitinib gefolgt von Sorafenib waren es 25% (p-Wert nicht berichtet).

Die Qualität der Evidenz, dass die Therapie mit Sorafenib gefolgt Sunitinib im Vergleich zu Sunitinib gefolgt von Sorafenib ein numerisch geringeres Risiko für Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### ***Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt vs. Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus***

Eine retrospektive Beobachtungsstudie<sup>37</sup> mit 108 PatientInnen untersuchte das vergleichende Risiko für Toxizität und Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen zwischen Sorafenib (2x400mg täglich) gefolgt von Sunitinib (50mg täglich für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) oder umgekehrt und Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus (10mg täglich). Die Medikamente wurden als Second- und Third-Line Therapie gegeben. Die Studie wurde mit einem hohen Bias-Risiko bewertet.

### Toxizität

Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt und Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus zeigten ein numerisch unterschiedliches Risiko für Toxizität. Von den PatientInnen, die Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt erhielten, hatten während der sequentiellen Therapie 19,5% schwerwiegende Nebenwirkungen, im Vergleich zu 30,6% der PatientInnen, die mit Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus behandelt wurden ( $p=0,397$ ).

Die Qualität der Evidenz, dass die Therapie mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt ein numerisch geringeres Risiko für Toxizität hat, im Vergleich zu Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).

### Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen

Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren bei PatientInnen, die Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt erhielten, ähnlich häufig wie bei Therapie mit Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus. Bei Gabe der ersten Substanz waren es 23,9% vs. 14,5% ( $p=0,061$ ), unter der sequentiellen Therapie war die Rate ähnlich: 13% vs. 12,9% ( $p=0,773$ ).

Die Qualität der Evidenz, dass eine sequentielle Therapie mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder umgekehrt ein ähnliches Risiko für Therapieänderungen aufgrund von Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Therapie mit Sorafenib oder Sunitinib gefolgt von Everolimus hat, ist sehr niedrig (siehe Tabelle 10).



**Tabelle 9: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika und Resultate der eingeschlossenen Studien zur Toxizität von systemischen First-Line, Second-Line und Third-Line Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom. Reihung nach Alphabet.**

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Busch et al., 2011 <sup>37</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kein externer Sponsor	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom, mit fehlendem Ansprechen auf First-Line Therapie (108)  ECOG 0: 72,2% 1: 13,9% 2: 0,9% Unbekannt: 13%  MSKCC Günstig: 16,7% Intermediär: 45,4% Ungünstig: 2,8% Unbekannt: 35,2%  Nephrektomie 100%	1. Sunitinib (50mg täglich, 4/2 Zyklus, Dosisreduktion von jeweils 12,5mg wenn nötig, oral) gefolgt von Everolimus (10mg täglich, Dosisreduktion zu 5mg wenn nötig, kA) (50) oder Sorafenib (2x400mg täglich, Dosisreduktion zu 2x200mg wenn nötig, oral) gefolgt von Everolimus (s.o.) (12) (insgesamt 62)  2. Sunitinib (s.o.) gefolgt von Sorafenib (s.o.) (35) oder vice versa (s.o.) (11) (insgesamt 46)  Second-Line und Third-Line Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxizität</li> <li>Therapieänderungen</li> </ul> Studiendauer: 1. 18,5 Monate 2. 11,0 Monate		Nebenwirkungen (≥Grad 3, während Second-Line Therapie) 1. 19,5% (9 von 46 PatientInnen) 2. 30,6% (19 von 62 PatientInnen) p=0,397  <i>Hyperglykämie</i> 1. 0% (0 von 46 PatientInnen) 2. 6,4% (4 von 62 PatientInnen) p=kA  Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (während First-Line Therapie) 1. 23,9% (11 von 46 PatientInnen) 2. 14,5% (9 von 62 PatientInnen) p=0,061  Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (während Second-Line Therapie) 1. 13,0% (6 von 46 PatientInnen) 2. 12,9% (8 von 62 PatientInnen) p=0,773	Hoch

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Castellano et al., 2013 <sup>32</sup> , Retrospektive Beobachtungsstudie, Co-Autoren Mitarbeiter von Analysis Group Inc. und GlaxoSmithKline	Erwachsene PatientInnen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (83)  ECOG (77 von 83) 0: 12,0% 1: 30,1% 2: 1,2% 4: 1,2% Unbekannt: 48,2%  Nephrektomie 69,9%	1. Sorafenib (23) (2x200mg täglich (2); 2x400mg täglich (21), kA)  2. Sunitinib (60) (50mg täglich, 4/2 Zyklus (50); 50mg täglich (2); 37,5mg täglich, 4/2 Zyklus (2); 37,5mg täglich (5); 25mg täglich, 4/2 Zyklus (1), kA)	• Toxizität • Therapieänderungen  Studiendauer: kA	≥ 1 schwerwiegende Nebenwirkung (≥Grad 3)  Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad 3)** <i>Erschöpfung</i> <i>Hand-Fuß-Syndrom</i> <i>Mukositis oder Stomatitis</i> <i>Durchfall</i> <i>Thrombozytopenie</i> <i>Neutropenie</i>	1. 43,5% (10 von 23 PatientInnen) 2. 40,0% (24 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 21,7% (5 von 23 PatientInnen) 2. 11,7% (7 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 21,7% (5 von 23 PatientInnen) 2. 5,0% (3 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 4,3% (1 von 23 PatientInnen) 2. 8,3% (5 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 4,3% (1 von 23 PatientInnen) 2. 8,3% (5 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 0,0% (0 von 23 PatientInnen) 2. 5,0% (3 von 60 PatientInnen) p=kA  1. 4,3% (1 von 23 PatientInnen) 2. 6,7% (4 von 60 PatientInnen) p=kA	Hoch

Studie, Sponsor	Studiendesign,	Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
						Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 4,3% (1 von 23 PatientInnen) 2. 15,0% (9 von 60 PatientInnen) p=kA  Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 56,5% (13 von 23 PatientInnen) 2. 43,3% (26 von 60 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4)* 1. 30,4% (7 von 23 PatientInnen) 2. 31,7% (19 von 60 PatientInnen) p=kA  Therapieänderungen (zusammengenommen) wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 73,9% (17 von 23 PatientInnen) 2. 55,0% (33 von 60 PatientInnen) p=kA  * Daten im Paper inkonsistent, auch 34% (8 von 23 PatientInnen) bzw. 33,3% (20 von 60 PatientInnen) berichtet	

Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Choueiri et al., 2009 <sup>39</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, GlaxoSmithKline	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (144)	1. Bevacizumab (alleine oder kombiniert mit IFN- $\alpha$ ) (Bevacizumab: 10mg/kg alle 2 Wochen, kA (24), Dosisverringderung falls nötig (1)(25)	• Toxizität • Therapieänderungen	Schwerwiegende Nebenwirkungen ( $\geq$ Grad 3)	Hoch	
	ECOG 0: 45,8% 1: 27,1% 2: 7,6% Unbekannt: 19,4%	2. Sorafenib (2x400mg täglich, kA (58), Dosisverringderung falls nötig(4)(62)	Behandlungsdauer (Median): 1. 7,9 Monate (95%KI 5,5-16,3) 2. 8,1 Monate (95%KI 4,7-11,9) 3. 10,5 Monate (95%KI 6,6-19,9)	<i>Durchfall</i> 1. 0% (0 von 25 PatientInnen) 2. 8% (5 von 62 PatientInnen) 3. 7% (4 von 57 PatientInnen)		
	Nephrektomie 88,9%	3. Sunitinib (50mg täglich, 4/2 Zyklus, kA (48), Dosisverringderung falls nötig (9) (57)		<i>Erschöpfung</i> 1. 4% (1 von 25 PatientInnen) 2. 10% (6 von 62 PatientInnen) 3. 11% (6 von 57 PatientInnen) p=kA		
	Gemischte Populationen			<i>Bluthochdruck</i> 1. 0% (0 von 25 PatientInnen) 2. 5% (3 von 62 PatientInnen) 3. 4% (2 von 57 PatientInnen) p=kA		
				<i>Hand-Fuß Syndrom</i> 1. 0% (0 von 25 PatientInnen) 2. 7% (4 von 62 PatientInnen) 3. 4% (2 von 57 PatientInnen) p=kA		
				<i>Hautausschlag</i> 1. 0% (0 von 25 PatientInnen) 2. 10% (6 von 62 PatientInnen) 3. 0% (0 von 57 PatientInnen) p=kA		
				<i>Proteinurie</i> 1. 12% (3 von 25 PatientInnen) 2. 0% (0 von 62 PatientInnen) 3. 0% (0 von 57 PatientInnen)		

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
					Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen 1. 16% (4 von 25 PatientInnen) 2. 18% (11 von 62 PatientInnen) 3. 18% (10 von 57 PatientInnen) p=kA  Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen 1. 12% (3 von 25 PatientInnen) 2. 32% (20 von 62 PatientInnen) 3. 19% (11 von 57 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen 1. 0% (0 von 25 PatientInnen) 2. 26% (16 von 62 PatientInnen) 3. 30% (17 von 57 PatientInnen) p=kA  Medikamentenwechsel wegen Nebenwirkungen 1. 16% (4 von 25 PatientInnen) 2. 11% (7 von 62 PatientInnen) 3. 5% (3 von 57 PatientInnen) p=kA	
Dudek et al., 2009 <sup>31</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kein externer Sponsor	Erwachsene PatientInnen mit Nierenzellkarzinom (49)  MSKCC Günstig: 38,7% Intermediär: 53,1% Ungünstig: 8,2%  Nephrektomie: 98%	1. Sorafenib (28-Tages Zyklus) gefolgt von Sunitinib (42-Tages Zyklus)(Standard Dosis, keine detaillierte Angabe) (29)  2. Sunitinib (42-Tages Zyklus) gefolgt von Sorafenib (28-Tages Zyklus) (Standard Dosis, keine detaillierte Angabe) (20)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxizität</li> <li>Therapieänderungen</li> </ul> Studiendauer (Median) 1. 86,9 Wochen 2. 43,9 Wochen		Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen: 1. 17,2% (5 von 29 PatientInnen) 2. 25% (5 von 20 PatientInnen) p=kA	Hoch
Gemischte Populationen						

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Feinberg et al., 2012 <sup>34</sup> , Retrospektive Beobachtungsstudie, GlaxoSmithKline	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (250)  ECOG 0: 12,4% 1: 28,4% 2: 4,4% 3: 0,8% Unbekannt: 54%  Nephrektomie 67,2%	1. Sorafenib (119)(2x400mg täglich (80); 2x200mg täglich (30); 400mg täglich (2); 2x100mg täglich (2); unbekannt (5), kA)  2. Sunitinib (131) (50mg täglich, 4/2 Zyklus (100); 25mg täglich, 4/2 Zyklus (7); 50mg täglich (5); 37,5mg täglich, 4/2 Zyklus (3); 12,5mg täglich, 4/2 Zyklus (2); 25mg täglich, 2/1 Zyklus (2); 37,5mg täglich, 2/1 Zyklus (2); unbekannt (10), kA)	• Toxizität • Therapieänderungen  Behandlungsdauer (Median) 1. 5,5 (95% KI 4,5–6,6) Monate 2. 5,9 (95% KI 4,3–6,4) Monate	≥ 1 Schwerwiegende Nebenwirkung (≥Grad 3)  1. 27,7% (33 von 119 PatientInnen) 2. 29,8% (39 von 131 PatientInnen) p=kA  <i>Erschöpfung oder Schwäche</i> 1. 1,7% (2 von 119 PatientInnen) 2. 5,3% (7 von 131 PatientInnen) p=kA  <i>Hand-Fuß Syndrom</i> 1. 5,0% (6 von 119 PatientInnen) 2. 0% (0 von 131 PatientInnen) p=kA  <i>Hautausschlag</i> 1. 5,9% (7 von 119 PatientInnen) 2. 0,8% (1 von 131 PatientInnen) p=kA  Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 31,1% (37 von 119 PatientInnen) 2. 24,4% (32 von 131 PatientInnen) p=kA  Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 37,8% (45 von 119 PatientInnen) 2. 33,6% (44 von 131 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 42,0% (50 von 119 PatientInnen) 2. 32,8% (43 von 131 PatientInnen) p=kA  Medikamentenwechsel wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 21,0% (25 von 119 PatientInnen) 2. 13,7% (18 von 131 PatientInnen) p=kA  Therapieänderungen (zusammen) wegen Nebenwirkungen (Grad 1-4) 1. 63,9% (76 von 119 PatientInnen) 2. 61,8% (81 von 131 PatientInnen) p=kA	Hoch	
Gemischte Populationen						

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Herrmann et al., 2008 <sup>29</sup> , prospektive Beobachtungsstudie, kA	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (40)  ECOG 0: 62,5% 1: 30% 2: 7,5%  MSKCC Günstig: 30% Intermediär: 32,5% Ungünstig: 25% Unbekannt: 12,5%  Nephrektomie 95%	1. Sorafenib (2x400mg täglich im 6 Wochen Zyklus, oral) (20)  2. Sunitinib (50mg täglich in wiederholten 6 Wochen Zyklen – 4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause (4/2 Zyklus); kA) (20)  Second-Line Therapie	• Toxizität • Therapieänderungen  Studiendauer: 20 Monate	Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad 3)  <i>Bluthochdruck</i> 1. 10% (2 von 10 PatientInnen) 2. 10% (2 von 10 PatientInnen) p=kA  <i>Erschöpfung</i> 1. 5% (1 von 10 PatientInnen) 2. 5% (1 von 10 PatientInnen) p=kA  <i>Gewichtsverlust</i> 1. 5% (1 von 10 PatientInnen) 2. 0% (0 von 10 PatientInnen) p=kA  <i>Hautausschlag/Schuppung</i> 1. 15% (3 von 20 PatientInnen) 2. 10 (2 von 20 PatientInnen) p=kA  <i>Hand-Fuß Syndrom</i> 1. 15% (3 von 20 PatientInnen) 2. 10% (2 von 20 PatientInnen) p=kA  <i>Durchfall</i> 1. 10% (2 von 20 PatientInnen) 2. 10% (2 von 20 PatientInnen) p=kA  <i>Übelkeit</i> 1. 0% (0 von 20 PatientInnen) 2. 5% (1 von 20 PatientInnen) p=kA  <i>Erbrechen</i> 1. 0% (0 von 20 PatientInnen) 2. 5% (1 von 20 PatientInnen) p=kA	Unklar	

Studie, Sponsor	Studiendesign,	Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
						<p><i>Stomatitis</i></p> <p>1. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 0% (0 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p><i>Leukopenie</i></p> <p>1. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 0% (0 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p><i>Thrombozytopenie</i></p> <p>1. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p><i>Kurzatmigkeit</i></p> <p>1. 0% (0 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p>Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen</p> <p>1. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 5% (1 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p>Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen</p> <p>1. 20% (4 von 20 PatientInnen)</p> <p>2. 15% (3 von 20 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p>	



Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Khan et al., 2010 <sup>42</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kA	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom und Niereninsuffizienz vor Therapiebeginn oder Auftreten von Niereninsuffizienz während Behandlungsdauer (39)	1. Sorafenib (kA, kA) (15) 2. Sunitinib (kA, kA) (24) Gemischte Populationen	• Toxizität • Therapieänderungen	Behandlungsdauer (Median, Range): Niereninsuffizienz zu Beginn: 8,7 Monate (3,0 - 27,1) Niereninsuffizienz während Behandlung: 11,8 Monate (3,0 – 35,1)	Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad 3) <i>Erschöpfung</i> 1. 0% (0 von 15 PatientInnen) 2. 12,5% (3 von 24 PatientInnen) p=kA <i>Hand-Fuß Syndrom</i> 1. 13,3% (2 von 15 PatientInnen) 2. 4,2% (1 von 24 PatientInnen) p=kA <i>Bluthochdruck</i> 1. 6,7% (1 von 15 PatientInnen) 2. 12,5% (3 von 24 PatientInnen) p=kA <i>Mukositis</i> 1. 6,7% (1 von 15 PatientInnen) 2. 0% (0 von 24 PatientInnen) p=kA Dosisreduktion wegen Niereninsuffizienz während Behandlung 1. 13,3% (2 von 15 PatientInnen) 2. 29,2% (7 von 24 PatientInnen) p=kA Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen: 1. 33,3% (5 von 15 PatientInnen) 2. 25,0% (6 von 24 PatientInnen) p=kA	Hoch
	ECOG 0: 28,2% 1: 61,5% 2: 10,3%					
	TKI risk group: Günstig: 43,6% Intermediär: 25,6% Ungünstig: 30,8%					
	Nephrektomie 94,9%					

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
La Vine et al., 2010 <sup>35</sup> , Retrospektive Beobachtungsstudie, kA	Erwachsene PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom (34)	1. Sorafenib (24) (2x400mg täglich, oral)  2. Sunitinib (10) (50mg täglich, 4/2 Zyklus, oral)	Studiendauer: kA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxizität</li> <li>Therapieänderungen</li> </ul>	Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥ Grad 3) <i>Hautausschlag oder Hand-Fuß-Syndrom</i> 1. 45,8% (11 von 24 PatientInnen) 2. 20% (2 von 10 PatientInnen) p=kA  <i>Durchfall</i> 1. 8,3% (2 von 24 PatientInnen) 2. 10% (1 von 10 PatientInnen) p=kA  <i>Übelkeit</i> 1. 4,2% (1 von 24 PatientInnen) 2. 10% (1 von 10 PatientInnen) p=kA  Therapieunterbrechung wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (≥ Grad 3) 1. 62,5% (15 von 24 PatientInnen) 2. 40% (4 von 10 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (≥ Grade 3) 1. 37,5% (9 von 24 PatientInnen) 2. 20% (2 von 10 PatientInnen) p=kA  Therapieabbruch wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (≥ Grad 3) 1. 25% (6 von 24 PatientInnen) 2. 20% (2 von 10 PatientInnen) p=kA	Hoch
	TNM stage <T3: 24% ≥T3: 68% Unbekannt: 9%	Gemischte Populationen				
	ECOG 0: 79% 1: 12% 2: 9%					
	Nephrektomie 85%					

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Masini et al., 2012 <sup>36</sup> , Retrospektive Beobachtungsstudie, kein externer Sponsor	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom, mit Hämodialysebehandlung (24)  ECOG 0 oder 1: 87%  MSKCC Günstig: 33,3% Intermediär: 54,2% Ungünstig: 12,5%  Nephrektomie (bilateral) 45,8%	1. Sorafenib (8) (2x400mg täglich (4); 400mg täglich (3); 200mg täglich (1); kA)  2. Sunitinib (16) (50mg täglich, 4/2 Zyklus (6); 37,5mg täglich, 4/2 Zyklus (7); 25mg täglich, 4/2 Zyklus (2); 12,5mg täglich, 4/2 Zyklus (1); kA)	• Toxizität  Behandlungsdauer (Median, Range): 1. 13,9 Monate (2,7- 40,1) 2. 12,7 Monate (1,4- 27,2)	Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 3****)  <i>Erschöpfung</i> 1. 12,5% (1 von 8 PatientInnen) 2. 0% (0 von 16 PatientInnen) p=kA  <i>Durchfall</i> 1. 12,5% (1 von 8 PatientInnen) 2. 0% (0 von 16 PatientInnen) p=kA  <i>Übelkeit</i> 1. 12,5% (1 von 8 PatientInnen) 2. 0% (0 von 16 PatientInnen) p=kA  <i>Thrombozytopenie</i> 1. 0% (0 von 16 PatientInnen) 2. 6,3% (1 von 16 PatientInnen) p=kA  <i>Symptomatische kardiale Ischämie</i> 1. 12,5% (1 von 8 PatientInnen) 2. 0% (0 von 16 PatientInnen) p=kA	Hoch	

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Negrier et al., 2011 <sup>8</sup> , RCT (TORAVA Studie), Französisches Gesundheitsministerium, Wyeth Pharmaceuticals	Erwachsene PatientInnen mit unbehandeltem metastasierendem Nierenzellkarzinom (alle Subtypen außer papilläre Nierenzellkarzinome (171))  ECOG 0 oder 1: 87,7% 2: 12,3%  MSKCC Günstig: 29,8% Intermediär: 46,8% Ungünstig: 12,3%  Nephrektomie 87,1%	1. Bevacizumab (10mg/kg jede 2. Woche, intravenös)+INF-α (9mlU/3xWoche, subkutan) (41)	• Toxizität • Therapieänderungen  Studiendauer: 48 Wochen	Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad 3) 1. 70% (28 von 40 PatientInnen) 2. 77% (68 von 88 PatientInnen) 3. 60% (25 von 42 PatientInnen) p=kA	Unklar	
		2. Bevacizumab (10mg/kg jede 2. Woche, intravenös) + Temsirolimus (25mg/Woche, intravenös) (88)				Schwerwiegende Nebenwirkungen (Grad 4) 1. 8% (3 von 40 PatientInnen) 2. 13% (11 von 88 PatientInnen) 3. 2% (1 von 42 PatientInnen) p=kA
		3. Sunitinib (50mg täglich, oral; für 4 Wochen, dann 2 Wochen Pause) (42)  First-Line Therapie				Therapieabbruch wegen Toxizität 1. 33% (13 von 40 PatientInnen) 2. 42% (37 von 88 PatientInnen) 3. 10% (4 von 42 PatientInnen) p=kA

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Park et al., 2013 <sup>33</sup> , Retrospektive Beobachtungsstudie, Südkoreanisches Gesundheitsministerium, Foundation for Industry Cooperation Universität Ulsan Südkorea	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (269)  Karnofsky <80: 14,1% ≥80: 85,9%  Heng's Risikogruppen Günstig: 17,8% Intermediär: 59,1% Ungünstig: 18,6%  Nephrektomie 76,6%	1. Sorafenib (49) (2x400mg täglich, oral)  2. Sunitinib (220) (50mg täglich, 4/2 Zyklus; Reduktion auf 37,5mg oder 25mg, 4/2 oder 2/1 Zyklus, falls nötig, oral)	• Toxizität • Therapieänderungen  Beobachtungszeitraum (Median): 27,6 Monate (95% KI 24,1-31,0)		Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥ Grad 3) <i>Hand-Fuß-Syndrom</i> 1. 20,4% (10 von 49 PatientInnen) 2. 16,4% (36 von 220 PatientInnen) p=0,552  <i>Stomatitis</i> 1. 0,0% (0 von 49 PatientInnen) 2. 5,5% (12 von 220 PatientInnen) p=0,131  <i>Hypertonie</i> 1. 4,1% (2 von 49 PatientInnen) 2. 13,2% (29 von 220 PatientInnen) p=0,066  <i>Hämatologische Toxizität</i> 1. 4% (2 von 49 PatientInnen) 2. 43% (95 von 220 PatientInnen)  <i>Anämie</i> 1. 0,0% (0 von 49 PatientInnen) 2. 12,3% ( 27 von 220 PatientInnen) p=0,007  <i>Leukopenie</i> 1. 0,0% (0 von 49 PatientInnen) 2. 6,4% (14 von 220 PatientInnen) p=0,08  <i>Neutropenie</i> 1. 2% (1 von 49 PatientInnen) 2. 24,5% (54 von 220 PatientInnen) p<0,001  <i>Thrombozytopenie</i> 1. 4,1% (2 von 49 PatientInnen) 2. 22,7% (50 von 220 PatientInnen) p=0,002	Hoch

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
					Therapieabbruch wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (≥ Grad 3) 1. 4,1% (2 von 49 PatientInnen) 2. 1,8% (4 von 220 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen schwerwiegender Nebenwirkungen (≥ Grad 3)*** 1. 36,7% (18 von 49 PatientInnen) 2. 52,3% (115 von 220 PatientInnen) p=0,034  *selbstberechnet, da in Paper Rechenfehler	
Porta et al., 2011 <sup>38</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, GlaxoSmithKline	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (145)  ECOG 0: 71,7% 1: 18,6% 2: 0,7% Unbekannt: 9,0%  Nephrektomie 97,9%	1. Sorafenib (2x400mg täglich, kA) (60)  2. Sunitinib (50mg täglich, 4/2 Zyklus, kA) (85)  Gemischte Populationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxizität</li> <li>Therapieänderungen</li> </ul> Behandlungsdauer (Median): Gruppe 1: 6,6 Monate (95%KI 5,3-11,1) Gruppe 2: 5,8 Monate (95% KI 4,1-8,1)	Schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ Grad 3) 1. 31,7% (19 von 60 PatientInnen) 2. 27,1% (23 von 85 PatientInnen) p=kA  <i>Erschöpfung/Asthenie</i> 1. 10,0% (6 von 60 PatientInnen) 2. 9,4% (8 von 85 PatientInnen) p=kA  <i>Anorexie</i> 1. 0% (0 von 60 PatientInnen) 2. 5,9% (5 von 85 PatientInnen) p=kA  <i>Erbrechen</i> 1. 0% (0 von 60 PatientInnen) 2. 5,9% (5 von 85 PatientInnen) p=kA  Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen 1. 5% (3 von 60 PatientInnen) 2. 11,8% (10 von 85 PatientInnen) p=kA  Therapieunterbrechung wegen Nebenwirkungen 1. 23,3% (14 von 60 PatientInnen) 2. 23,5% (20 von 85 PatientInnen) p=kA  Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen 1. 36,7% (22 von 60 PatientInnen) 2. 30,6% (26 von 85 PatientInnen) p=kA	Hoch	

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Powles et al., 2012 <sup>41</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kein externer Sponsor	Erwachsene PatientInnen mit unbehandeltem, klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (77)  ECOG 0: 13,0% 1: 59,7% 2: 27,3%  MSKCC Intermediär: 68,8% Ungünstig: 31,2%  Nephrektomie 0%	1. Pazopanib (800mg täglich, kA) (34) 2. Sunitinib (50mg täglich, 4/2 Zyklus, kA) (43)  First-Line Therapie	• Toxizität • Therapieänderungen  Studiendauer: 12 Wochen		Schwerwiegenden Nebenwirkungen (≥ Grad 3) <i>Mukositis</i> 1. 0% (0 von 34 PatientInnen) 2. 9,3 % (4 von 43 PatientInnen) p=n.s.  <i>Erschöpfung</i> 1. 0% (0 von 34 PatientInnen) 2. 11,6% (5 von 43 PatientInnen) p=n.s.  Gesamtsymptomatische Toxizität (Durchschnittliche symptomatische Ereignisse/Patient) 1. 0,06 2. 0,28 p<0,05  Relatives Risiko für Sunitinib-bezogene Toxizität im Vergleich zu Pazopanib-bezogene Toxizität (Grad 2-4)  <i>Hand-Fuß Syndrom</i> : HR = 1,84 (95% KI 0,52-6,6), p=n.s.  <i>Erschöpfung</i> : HR = 2,75 (95% KI 1,13-6,69), p<0,05  <i>Andere (Ödem, Kopfweh, Schmerzen, Anorexie und Geschmacksveränderungen)</i> : HR = 0,79 (95% KI 0,16-3,71), p=n.s.  <i>Maximale Toxizität für individuelle PatientInnen</i> HR: 1,67 (95% KI: 1,11 bis 2,56), p<0,05  Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen 1. 12% (4 von 34 PatientInnen) 2. 26% (11 von 43 PatientInnen) p>0,05	Hoch

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Rini et al., 2011 (AXIS Trial) <sup>9</sup> , offener RCT, Pfizer	Erwachsene PatientInnen (≥18y) mit behandeltem, klarzelligem, metastasierendem Nierenzellkarzinom (723)  ECOG 0: 54,6% 1: 44,5% >1: 0,1%  MSKCC Günstig: 27,8% Intermediär: 36,5% Ungünstig: 32,9% Unbekannt: 2,8%  Nephrektomie kA	1. Axitinib (2x5mg täglich, oral, nach 2 Wochen 2x7mg täglich, und weiteren 2 Wochen 2x10mg täglich wenn keine Nebenwirkungen; Reduktion auf 2x3mg oder 2x2mg täglich falls nötig)(361)  2. Sorafenib (2x400mg täglich, Reduktion auf 400mg täglich und dann 400mg jeden 2.Tag falls nötig) (362)  Second-Line Therapie	• Toxizität • Therapieänderungen  Studiendauer: 24 Monate	Schwerwiegende Nebenwirkungen (≥Grad 3)	<p><i>Durchfall</i></p> <p>1. 11% (38 von 359 PatientInnen) 2. 7% (26 von 355 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Bluthochdruck</i></p> <p>1. 16% (56 von 359 PatientInnen) 2. 11% (39 von 355 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Erschöpfung</i></p> <p>1. 11% (41 von 359 PatientInnen) 2. 5% (18 von 355 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Appetitsverlust</i></p> <p>1. 5% (18 von 359 PatientInnen) 2. 4% (13 von 355 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Hand-Fuß-Syndrom</i></p> <p>1. 5% (18 von 359 PatientInnen) 2. 16% (57 von 355 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Asthenie</i></p> <p>1. 5% (19 von 359 PatientInnen) 2. 3% (9 von 359 PatientInnen) p=kA</p> <p><i>Hypophosphatämie</i></p> <p>1. 2% (6 von 336 PatientInnen) 2. 16% (51 von 318 PatientInnen) p=kA</p>	Unklar



Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
					<p><i>Lipaseerhöhung</i></p> <p>1. 5% (16 von 338 PatientInnen)</p> <p>2. 15% (47 von 319 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p>Therapieabbruch wegen Toxizität</p> <p>1. 4% (14 von 359 PatientInnen)</p> <p>2. 8% (29 von 355 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p>Therapieunterbrechungen</p> <p>1. 77% (276 von 359 PatientInnen)</p> <p>2. 80% (285 von 355 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p>Dosisreduktionen</p> <p>1. 31% (110 von 359 PatientInnen)</p> <p>2. 52% (185 von 355 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p>	
Sablin et al., 2009 <sup>40</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kA	<p>Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (90)</p> <p>ECOG</p> <p>0: 61%</p> <p>1: 34%</p> <p>2: 2%</p> <p>Unbekannt: 2%</p> <p>MSKCC</p> <p>Günstig: 42%</p> <p>Intermediär: 38%</p> <p>Ungünstig: 2%</p> <p>Unbekannt: 18%</p> <p>Nephrektomie 97%</p>	<p>1. Sorafenib (2x400mg täglich, kA) gefolgt von Sunitinib (50mg täglich, 4/2 Zyklus oder 37,5mg täglich, durchgehend, oral) (10 Wochen Auswaschperiode) (68)</p> <p>2. Sunitinib (s.o.) gefolgt von Sorafenib (s.o.) (5 Wochen Auswaschperiode) (22)</p> <p>Gemischte Populationen</p>	<p>• Toxizität</p> <p>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</p> <p>1. 61 Wochen</p> <p>2. 49 Wochen</p>		<p>Nebenwirkungen (≥Grad 3)</p> <p><i>First-Line Therapie</i></p> <p>1. 38% (26 von 68 PatientInnen)</p> <p>2. 36% (8 von 22 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p> <p><i>Second-Line Therapie</i></p> <p>1. 31% (21 von 68 PatientInnen)</p> <p>2. 27% (6 von 22 PatientInnen)</p> <p>p=kA</p>	Hoch

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Schmidinger et al., 2008 <sup>30</sup> , Prospektive Beobachtungsstudie, Pfizer	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (86)  ECOG 0: 67,4% 1: 20,9% 2: 8,1% 3: 3,5%  MSKCC Günstig: 47,7% Intermediär: 43% Ungünstig: 9,3%  Nephrektomie 97,7%	1. Sorafenib (25) (800mg täglich; 25% Dosisreduktion falls nötig, kA)  2. Sunitinib (25) (50mg täglich, 4/2 Zyklus; 25% Dosisreduktion falls nötig, kA)  3. nicht analysiert (36)  Gemischte Populationen	• Toxizität (kardial)  Studiendauer: 16 Monate		Kardiales Ereignis 1. 56% (14 von 25 PatientInnen) 2. 44% (11 von 25 PatientInnen) p=0,549  Normale TKI Dosierung bei Ereignis 1. 78,6% (11 von 14 PatientInnen) 2. 81,8% (9 von 11 PatientInnen) p=0,855  Reduzierte TKI Dosierung bei Ereignis 1. 21,4% (3 von 14 PatientInnen) 2. 18,2% (2 von 11 PatientInnen) p=0,855  Therapieunterbrechung bei Ereignis 1. 57,1% (8 von 14 PatientInnen) 2. 63,6% (7 von 11 PatientInnen) p=0,742  PatientInnen mit Fortsetzung der Therapie nach Ereignis 1. 78,6% (11 von 14 PatientInnen) 2. 100% (11 von 11 PatientInnen) p=0,692  PatientInnen mit Risikofaktoren für Koronare Herzkrankheit (KHK) 1. 64,3% (9 von 14 PatientInnen) 2. 72,7% (8 von 11 von PatientInnen) p=0,637  PatientInnen mit kardialen Abnormalitäten zu Therapiebeginn 1. 7,1% (1 von 14 PatientInnen) 2. 18,2% (2 von 11 PatientInnen) p=0,574  PatientInnen mit kardiovaskulären Symptomen zu Ereigniszeitpunkt 1. 57,1% (8 von 11 PatientInnen) 2. 45,5% (5 von 11 PatientInnen) P=0,561  PatientInnen mit EKG Veränderungen zu Ereigniszeitpunkt 1. 42,9% (6 von 14 PatientInnen) 2. 54,5% (6 von 11 PatientInnen) p=0,895	Hoch

Studie, Sponsor	Studiendesign, Population (n)	Interventionen (n), Art der Therapie	Relevante Studiendauer	Endpunkte,	Resultate	Bias-Risiko
Tamaskar et al., 2008 <sup>43</sup> , retrospektive Beobachtungsstudie, kA	Erwachsene PatientInnen mit metastasierendem Nierenzellkarzinom (30)  Karnofsky 70%: 13% 80%: 30% 90%: 57%  Nephrektomie 100%	1. Sorafenib (kA, kA) (14) 2. Sunitinib (kA, kA) (16)  Gemischte Populationen		• Toxizität • Therapieänderungen  Studien- oder Behandlungsdauer: kA	Dosisreduktion wegen Nebenwirkungen 1. 36% (kA) 2. 38% (kA) p=kA	

**Abkürzungen:** ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EKG, Elektrokardiogram; HR, Hazard Ratio; IFN- $\alpha$ , Interferon- $\alpha$ ; kA, keine Angaben; kg, Kilogramm; KI, Konfidenzintervall; mg, Milligramm; mIU, million International Units; MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score; N, Anzahl der PatientInnen; n.s., statistisch nicht signifikant; p, Wahrscheinlichkeitswert; s.o., siehe oben; TKI, Tyrosinkinase-Inhibitor; TNM, tumor size lymph node involvement metastasis; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; y, Jahr;  
N.B.: Nebenwirkungen wurden nur dann differenziert erfasst, wenn mind. 5% der PatientInnen der Behandlungsgruppe betroffen waren.

- \* In der Studie <sup>31</sup> wurden die Prozentangaben nicht in Relation zum Studienarm gerechnet, sondern zur Gesamtstudienpopulation.
- \*\* Für Nebenwirkungen unbekanntes Schweregrads wurde Grad 1 angenommen
- \*\*\* selbstberechnet, da in Paper Rechenfehler
- \*\*\*\* Nebenwirkungen Grad 4 nicht beobachtet

**Tabelle 10: GRADE Tabelle zur vergleichenden Toxizität von systemischen Therapien bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom**

**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

Outcomes	Vergleichendes Risiko (95% KI)		Relativer Effekt (95% KI)	Anzahl der PatientInnen (Studien)	Qualität der Evidenz (GRADE)	Kommentare
	Axitinib	Sorafenib				
<b>Toxizität</b> Follow-up: 24 Monate	Ereignisse in der Studienpopulation					
	Keine Evidenz					
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 24 Monate	39 per 1000	82 per 1000	RR 0,48 <sup>3</sup> (0,26 bis 0,89)	723 (714 analysiert) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Niedrig</b> <sup>1,2</sup>	
<b>Therapieunterbrechung</b> Follow-up: 24 Monate	769 per 1000	803 per 1000	RR 0,96 <sup>3</sup> (0,89 bis 1,03)	723 (714 analysiert) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat</b> <sup>1</sup>	
<b>Dosisreduktion</b> Follow-up: 24 Monate	306 per 1000	521 per 1000	RR 0,59 <sup>3</sup> (0,49 bis 0,71)	723 (714 analysiert) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat</b> <sup>1</sup>	
<sup>1</sup> Nicht verblindet <sup>2</sup> Geringe Fallzahl <sup>3</sup> RR selbst berechnet						
	Bevacizumab + INF-α	Bevacizumab + Temezolimus				
	Ereignisse in der Studienpopulation					
<b>Toxizität</b> Follow-up: 48 Wochen	700 per 1000	773 per 1000	RR 0,91 <sup>2</sup> (0,72 bis 1,14)	129 (128 analysiert) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat</b> <sup>1</sup>	
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 48 Wochen	325 per 1000	420 per 1000	RR 0,77 <sup>2</sup> (0,46 bis 1,29)	129 (128 analysiert) (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat</b> <sup>1</sup>	
<b>Therapieunterbrechung</b>	Keine Evidenz					
<b>Dosisreduktion</b>	Keine Evidenz					

**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

<sup>1</sup> Nicht verblindet, differenzielle Dropout-Rate höher als 15%

<sup>2</sup> RR selbst berechnet

	Bevacizumab + INF-α	Sorafenib			
<b>Toxizität</b> Follow-up: 7,9-8,1 Monate	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>				
	<b>Keine Evidenz</b>				
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 7,9-8,1 Monate	<b>160 per 1000</b>	<b>177 per 1000</b>	<b>RR 0,90<sup>3</sup></b> (0,32 bis 2,57)	87 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>
<b>Therapieunterbrechung</b> Follow-up: 7,9-8,1 Monate	<b>120 per 1000</b>	<b>323 per 1000</b>	<b>RR 0,37<sup>3</sup></b> (0,12 bis 1,14)	87 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>
<b>Dosisreduktion</b> Follow-up: 7,9-8,1 Monate	<b>0 per 1000</b>	<b>258 per 1000</b>	<b>RR 0,07<sup>3</sup></b> (0 bis 1,12)	87 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>

<sup>1</sup> Retrospektives Studiendesign basierend auf Charts, unklar wie Fälle ausgewählt wurden

<sup>2</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>3</sup> RR selbst berechnet

	Bevacizumab (+INF-α)	Sunitinib			
<b>Toxizität</b> Follow-up: 48 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 1,18<sup>5</sup></b> (0,85 bis 1,62)	83 (82 analysiert) (1 RCT, 1 Beobachtungsstudie)	⊕⊕⊖⊖ <b>Niedrig<sup>1,2</sup></b>
	<b>700 per 1000</b>	<b>595 per 1000</b>			Beobachtungsstudie zeigt im Gegensatz dazu häufiger Toxizität in Sunitinib-Gruppe
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 48 Wochen	<b>325 per 1000</b>	<b>95 per 1000</b>	<b>RR 3,41<sup>5</sup></b> (1,21 bis 9,59)	83 (82 analysiert) (1 RCT, 1 Beobachtungsstudie)	⊕⊕⊖⊖ <b>Niedrig<sup>1,2</sup></b>
					Beobachtungsstudie zeigt im Gegensatz dazu ähnlich häufig Therapieabbrüche in beiden Gruppen
<b>Therapieunterbrechung</b> Follow-up: 7,9-10,5 Monate	<b>120 per 1000</b>	<b>193 per 1000</b>	<b>RR 0,62<sup>5</sup></b> (0,19 bis 2,04)	82 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>3,4</sup></b>
<b>Dosisreduktion</b> Follow-up: 7,9-10,5 Monate	<b>0 per 1000</b>	<b>298 per 1000</b>	<b>RR 0,06<sup>5</sup></b> (0 bis 1,02)	82 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>3,4</sup></b>

<sup>1</sup> RCT: Nicht verblindet, differenzielle Dropout-Rate höher als 15%, Beobachtungsstudie: Retrospektiv, basiert auf Charts, unklar wie Fälle ausgewählt wurden

Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

<sup>2</sup> Widersprüchliche Resultate in Studien, unterschiedliche Studiendesigns

<sup>3</sup> Retrospektiv, basiert auf Charts, unklar wie Fälle ausgewählt wurden

<sup>4</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>5</sup> RR selbst berechnet

	Bevacizumab + Temsirolimus	Sunitinib			
<b>Toxizität</b> Follow-up: 48 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 1,30<sup>3</sup></b> (0,99 bis 1,71)	130 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat<sup>1</sup></b>
	773 per 1000	595 per 1000			
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 48 Wochen	420 per 1000	95 per 1000	<b>RR 4,42<sup>3</sup></b> (1,69 bis 11,58)	130 (1RCT)	⊕⊕⊕⊖ <b>Moderat<sup>1,2</sup></b>
<b>Therapieunterbrechung</b>	Keine Evidenz				
<b>Dosisreduktion</b>	Keine Evidenz				

<sup>1</sup> Nicht verblindet, differenzielle Dropout-Rate höher als 15%

<sup>2</sup> Obwohl der Effekt groß ist, wird aufgrund des erhöhten Biasrisikos die Qualität der Evidenz nicht besser bewertet

<sup>3</sup> RR selbst berechnet

	Sunitinib	Pazopanib			
<b>Toxizität</b> Follow-up: 12 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>HR 1,67</b> (1,11 bis 2,56)	77 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>1</sup></b>
	kA	kA			
<b>Therapieabbruch</b>	Keine Evidenz				
<b>Therapieunterbrechung</b>	Keine Evidenz				
<b>Dosisreduktion</b> Follow-up: 12 Wochen	256 per 1000	118 per 1000	<b>RR 2,17<sup>3</sup></b> (0,76 bis 6,23)	77 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>

<sup>1</sup> Retrospektiver indirekter Vergleich von zwei offenen ein-armigen Studien gegenübergestellt

<sup>2</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>3</sup> RR selbst berechnet

**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

	Sorafenib	Sunitinib				
<b>Toxizität allgemein</b> Follow-up: 5,5-5,9 Monate	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 0,93<sup>6</sup></b> (0,63 bis 1,38)	250 (3 Beobachtungsstudien) <sup>1</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,3</sup></b>	Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse
	<b>277 per 1000</b>	<b>298 per 1000</b>				
<b>Schwerwiegende dermatologische Nebenwirkungen</b> Follow-up: 27,6 Monate	<b>204 per 1000</b>	<b>164 per 1000</b>	<b>RR 1,25<sup>6</sup></b> (0,67 bis 2,34)	269 (7 Beobachtungsstudien) <sup>4</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,3,5</sup></b>	Andere Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse
<b>Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen</b> Follow-up: 27,6 Monate	<b>41 per 1000</b>	<b>432 per 1000</b>	<b>RR 0,10<sup>6</sup></b> (0,02 bis 0,37)	269 (3 Beobachtungsstudien) <sup>4</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2</sup></b>	Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse
<b>Schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen</b> Follow-up: 27,6 Monate	<b>560 per 1000</b>	<b>440 per 1000</b>	<b>RR 1,27<sup>6</sup></b> (0,73 bis 2,23)	86 (50 analysiert) (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,3</sup></b>	
<b>Therapieänderungen zusammengefasst</b> Follow-up: 5,5-5,9 Monate	<b>639 per 1000</b>	<b>618 per 1000</b>	<b>RR 1,03<sup>6</sup></b> (0,85 bis 1,25)	250 (2 Beobachtungsstudien) <sup>1</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,5</sup></b>	Andere Studie zeigte widersprüchliche Ergebnisse
<b>Therapieabbruch</b> Follow-up: 27,6 Monate	<b>41 per 1000</b>	<b>18 per 1000</b>	<b>RR 2,25<sup>6</sup></b> (0,42 bis 11,91)	269 (7 Beobachtungsstudien) <sup>4</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,3,5</sup></b>	Andere Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse
<b>Therapieunterbrechung</b> Follow-up: 5,5-5,9 Monate	<b>378 per 1000</b>	<b>336 per 1000</b>	<b>RR 1,13<sup>6</sup></b> (0,81 bis 1,57)	250 (5 Beobachtungsstudien) <sup>1</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2</sup></b>	Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse
<b>Dosisreduktion</b> Follow-up: 5,5-5,9 Monate	<b>420 per 1000</b>	<b>328 per 1000</b>	<b>RR 1,28<sup>6</sup></b> (0,93 bis 1,77)	250 (9)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig<sup>2,5</sup></b>	Andere Studien zeigen

Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

			Beobachtungsstudien) <sup>1</sup>	widersprüchliche Ergebnisse
<b>Medikamentenwechsel</b> Follow-up: 5,5-5,9 Monate	<b>210 per 1000</b>	<b>137 per 1000</b>	<b>RR 1,53</b> (0,88 bis 2,66) 250 (2 Beobachtungsstudien) <sup>1</sup>	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig</b> <sup>2,3</sup> Andere Studien zeigen ähnliche Ergebnisse

<sup>1</sup> Ergebnisse von Feinberg et al. 2012 dargestellt

<sup>2</sup> Retrospektives Studiendesign, keine Anpassung an Confounding

<sup>3</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>4</sup> Ergebnisse von Park et al. 2013 dargestellt

<sup>5</sup> Inkonsistenz: Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse

<sup>6</sup> RR selbst berechnet

**Sorafenib gefolgt von Sunitinib**

**Sunitinib gefolgt von Sorafenib**

<b>Toxizität First-Line Therapie</b> Follow-up: 49-61 Wochen	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 1,05<sup>4</sup></b> (0,56 bis 1,97)	90 (2 Beobachtungsstudie <sup>3</sup> )	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig</b> <sup>1,2</sup>
	<b>382 per 1000</b>	<b>364 per 1000</b>			
<b>Toxizität Second-line Therapy</b> Follow-up: 49-61 Wochen			<b>RR 1,13<sup>4</sup></b> (0,53 bis 2,44)	90 (2 Beobachtungsstudie <sup>3</sup> )	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig</b> <sup>1,2</sup>
	<b>309 per 1000</b>	<b>273 per 1000</b>			
<b>Therapieabbruch</b>	<b>17,2%</b>	<b>25%</b>	kA	49 (1 Beobachtungsstudie)	⊕⊖⊖⊖ <b>Sehr niedrig</b> <sup>1</sup>
<b>Therapieunterbrechung</b>	<b>Keine Evidenz</b>				
<b>Dosisreduktion</b>	<b>Keine Evidenz</b>				

<sup>1</sup> Retrospektive Studie basierend auf Charts, unklar wie Fälle ausgewählt wurden

<sup>2</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>3</sup> Die größere Studie (Sablin et al. 2009) wurde hier beschrieben

<sup>4</sup> RR selbst berechnet



**Population:** PatientInnen mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Nierenzellkarzinom

**Settings:** kA

**Intervention:** Systemische Therapie

**Vergleichsgruppe:** Systemische Therapie

	Sorafenib gefolgt von Everolimus oder Sunitinib gefolgt von Everolimus	Sorafenib gefolgt von Sunitinib oder Sunitinib gefolgt von Sorafenib		
<b>Toxizität</b> Follow-up: 11-18,5 Monate	<b>Ereignisse in der Studienpopulation</b>		<b>RR 0,64<sup>3</sup></b> (0,32 bis 1,28)	108 (1 Beobachtungsstudie)
	<b>196 per 1000</b>	<b>306 per 1000</b>		⊕⊕⊕⊕ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>
<b>Therapieabbruch während First-line Therapie</b> Follow-up: 11-18,5 Monate			<b>RR 1,65<sup>3</sup></b> (0,75 bis 3,65)	108 (1 Beobachtungsstudie)
	<b>239 per 1000</b>	<b>145 per 1000</b>		⊕⊕⊕⊕ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>
<b>Therapieabbruch während Second-line Therapie</b> Follow-up: 11-18,5 Monate			<b>RR 1.01<sup>3</sup></b> (0,38 bis 2,71)	108 (1 Beobachtungsstudie)
	<b>130 per 1000</b>	<b>129 per 1000</b>		⊕⊕⊕⊕ <b>Sehr niedrig<sup>1,2</sup></b>
<b>Therapieunterbrechung</b>	<b>Keine Evidenz</b>			
<b>Dosisreduktion</b>	<b>Keine Evidenz</b>			

<sup>1</sup> Retrospektive Studie basierend auf Charts, unklar wie Fälle ausgewählt wurden

<sup>2</sup> Fehlende Präzision, Konfidenzintervalle schließen klinisch relevante Unterschiede ein

<sup>3</sup> RR selbst berechnet

**Abkürzungen:** HR, Hazard Ratio; IFN-α, Interferon-α; kA, keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; RCT, randomisierte kontrollierte Studie; RR, Relatives Risiko;

GRADE Working Group: Qualität der Evidenz

**Hohe Qualität:** Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

**Moderate Qualität:** Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

**Niedrige Qualität:** Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

**Sehr niedrige Qualität:** Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

## 4 Diskussion

Die Grundlage jeder evidenzbasierten Empfehlung muss ein genaues Abwägen des vorhandenen Nutzen- und Schadenspotenzials der bewerteten Maßnahmen sein. Wissenschaftliche Evidenz ist dabei eine wesentliche Säule. Für die Entscheidungsfindung beim Erstellen einer Empfehlung müssen aber auch andere Aspekte wie PatientInnenwerte oder klinische Erfahrung/Relevanz mit in Betracht gezogen werden, vor allem wenn adäquate wissenschaftliche Evidenz nur eingeschränkt vorhanden ist.

Bei der vorliegenden Fragestellung zur vergleichenden Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Therapien bei metastasierendem Nierenzellkarzinom konnten nur sehr wenige prospektive, direkt vergleichende Studien gefunden werden. Zu Tivozanib konnte keine einzige Studie eingeschlossen werden. Zudem waren manche der identifizierten Studien heterogen mit gemischten Populationen (First-Line und Second-Line) oder beruhten auf indirekten statistischen Vergleichen. Viele der retrospektiven Studien wurden zum Teil an sehr kleinen Stichproben durchgeführt, mit entsprechend großer Unsicherheit der Ergebnisse. Bei 14 von 17 Studien, die das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen beurteilten, wurde das Biasrisiko mit „hoch“ bewertet. Zusammenfassend ist somit die Qualität der Evidenz als deutlich eingeschränkt zu betrachten. Weiters wurde der Großteil der Studien von der Industrie finanziert, wobei die Therapien der Sponsoren durchwegs vorteilhafter als die Kontrolltherapien abschnitten.

Bei der Bewertung der besten verfügbaren Evidenz lassen sich nur wenige klare Aussagen über Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von systemischen Therapien treffen. Die meisten Endpunkte wurden mit niedriger oder sehr niedriger Qualität der Evidenz beurteilt, was bedeutet, dass es sehr wahrscheinlich ist, dass zukünftige Studien einen starken Einfluss auf die jetzt vorhandenen Ergebnisse haben werden. Einzig das Ergebnis, dass eine Second-Line Therapie mit Axitinib oder Sorafenib zu einem ähnlichen Gesamtüberleben führt, wurde für Wirksamkeit mit moderater Qualität beurteilt. Für das vergleichende Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen fanden sich mehrere Ergebnisse von moderater Qualität:

- Axitinib hat ein geringeres Risiko für Therapieunterbrechung und Dosisreduktion im Vergleich zu Sorafenib,
- Bevacizumab + Temserolimus hat ein höheres Risiko für Toxizität und Therapieabbrüche im Vergleich zu Sunitinib
- und Bevacizumab + INF- $\alpha$  hat im Vergleich zu Bevacizumab + Temezirolimus ein ähnliches Risiko für Toxizität, aber ein geringeres Risiko für Therapieabbruch.

Die dargelegte Aufarbeitung der Evidenz dient als Grundlage für die Erstellung von Leitlinien-Empfehlungen. Bei der Erstellung von Empfehlungen unterscheidet GRADE zwischen „starken“ und „schwachen“ Empfehlungen (siehe Tabelle 11). In die Entscheidung über die Empfehlung fließen jedoch neben der Qualität der Evidenz noch weitere Faktoren, wie Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, PatientInnenwerte und Präferenzen sowie Kosten ein. Die vorliegende Evidenz ist aufgrund bereits erwähnter Limitationen, wie geringe Fallzahlen und hohes Biasrisiko, für „starke Empfehlungen“ wahrscheinlich nicht geeignet.

**Tabelle 11: Bestimmungsfaktoren der Stärke der Empfehlung**

Faktor	Beschreibung
Gleichgewicht zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten	Je größer der Unterschied zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten, desto größer die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
Qualität der Evidenz	Je höher die Qualität der Evidenz, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Empfehlung
PatientInnenwerte und Präferenzen	Je mehr Patientenwerte und Präferenzen variieren, desto größer ist die Unsicherheit bezüglich Patientenwerte, und desto wahrscheinlicher eine schwache Empfehlung
Kosten	Je höher die Kosten einer Empfehlung, desto größer die benötigten Ressourcen und desto weniger wahrscheinlich ist eine stärkere Empfehlung

## 5 Referenzen

1. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* May 2010;7(5):245-257.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). GEKID-Atlas. 2012; <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>. Accessed 25.4.2013.
3. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration;2011.
4. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
5. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J. Diagnostik und linked evidence – Wie robust muss die Kette sein? *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2012;106(3):153-160.
6. Schünemann H, Oxman AD, Brozek J, et al. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008;336(7654).
7. Meerpohl J, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2012;106(6):449-456.
8. Negrier S, Gravis G, Perol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* Jul 2011;12(7):673-680.
9. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* Dec 3 2011;378(9807):1931-1939.
10. Leung HW, Chan AL. Multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: indirect comparison meta-analysis. *Clin Ther.* Jun 2011;33(6):708-716.
11. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer.* 2009;9:34.
12. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer.* Jul 21 2009;101(2):238-243.
13. Larkin J, Paine A, Tumor I, et al. Second-line treatments for the management of advanced renal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother.* Jan 2013;14(1):27-39.
14. Rini B, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer A, Escudier B. Randomized phase IIIB trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: results from intoract. *Annals of Oncology.* 2012;Volume 23(suppl 9); 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
15. Motzer R, Hutson T, Reeves J, et al. Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the comparz trial. *Annals of Oncology.* 2012;Volume 23(suppl 9); 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
16. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* May 2013;14(6):552-562.
17. Cella D, Escudier B, Rini B, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *British Journal of Cancer.* Apr 30 2013;108(8):1571-1578.
18. Hutson T, Escudier B, Esteban B, et al. Temsirolimus vs Sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. *Annals of Oncology.* 2012;Volume 23(suppl 9); 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
19. Hang XF, Xu WS, Wang JX, et al. Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol.* Jun 2011;67(6):613-623.
20. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *Oncology.* 2010;79(1-2):27-38.
21. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol.* Oct 2009;10(10):967-974.
22. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, Nguyen PL, Choueiri TK. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Annals of Oncology.* 2011;22(6):1404-1412.
23. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(13):2280-2285.
24. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* Feb 2008;9(2):117-123.
25. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008;47(2):176-186.

26. Balagula Y, Wu S, Su X, Feldman DR, Lacouture ME. The risk of hand foot skin reaction to pazopanib, a novel multikinase inhibitor: A systematic review of literature and meta-analysis. *Investigational New Drugs*. 2012;30(4):1773-1781.
27. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*. Aug 2010;21(8):1381-1389.
28. Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., et al. 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*. Nov 2012;38(7):919-925.
29. Herrmann E, Bierer S, Gerss J, Kopke T, Hertle L, Wulfing C. Prospective comparison of sorafenib and sunitinib for second-line treatment of cytokine-refractory kidney cancer patients. *Oncology*. 2008;74(3-4):216-222.
30. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. Nov 10 2008;26(32):5204-5212.
31. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, Lindgren BR, Szczylik C. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer*. Jan 1 2009;115(1):61-67.
32. Castellano D, Duh MS, Korves C, et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma in Spain. *Expert Opinion on Drug Safety*. Jul 2013;12(4):455-463.
33. Park SJ, Lee J-L, Park I, et al. Comparative efficacy of sunitinib versus sorafenib as first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Chemotherapy*. 2012;58(6):468-474.
34. Feinberg BA, Jolly P, Wang S-T, et al. Safety and treatment patterns of angiogenesis inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma: evidence from US community oncology clinics. *Medical Oncology*. Jun 2012;29(2):786-794.
35. La Vine DBT, Coleman TA, Davis CH, Carbonell CE, Davis WB. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. Jun 2010;33(3):217-220.
36. Masini C, Sabbatini R, Porta C, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic kidney cancer receiving haemodialysis: a retrospective Italian survey. *BJU International*. Sep 2012;110(5):692-698.
37. Busch J, Seidel C, Kempkensteffen C, et al. Sequence therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: comparison of common targeted treatment options following failure of receptor tyrosine kinase inhibitors. *Eur Urol*. Dec 2011;60(6):1163-1170.
38. Porta C, Paglino C, Imarisio I, et al. Safety and treatment patterns of multikinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma at a tertiary oncology center in Italy. *BMC Cancer*. 2011;11:105.
39. Choueiri TK, Duh MS, Clement J, et al. Angiogenesis inhibitor therapies for metastatic renal cell carcinoma: effectiveness, safety and treatment patterns in clinical practice-based on medical chart review. *BJU Int*. May 2010;105(9):1247-1254.
40. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol*. Jul 2009;182(1):29-34; discussion 34.
41. Powles T, Sarwar N, Jones R, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *European Journal of Cancer*. 2012;48(17):3171-3176.
42. Khan G, Golshayan A, Elson P, et al. Sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma patients with renal insufficiency. *Annals of Oncology*. 2010;21(8):1618-1622.
43. Tamaskar I, Garcia JA, Elson P, et al. Antitumor effects of sunitinib or sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma who received prior antiangiogenic therapy. *J Urol*. Jan 2008;179(1):81-86; discussion 86.

## 6 Appendizes

### 6.1 Appendix 1: Suchstrategie 29. Jänner 2013

#### MEDLINE (via PubMed)

ID	Query
#1	Search "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]
#2	Search Renal Cell Carcinoma*
#3	Search "Kidney Neoplasms"[Mesh]
#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*
#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)
#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]
#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]))
#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]

ID	Query
#37	Search (#29 AND #36)
#38	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial
#39	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I
#40	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II
#41	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III
#42	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) 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])) Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Comparative Study
#44	Search (#28 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])) 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])) 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])) 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])) 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

## 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 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*
#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	{and #1-#3}
#5	sunitinib or sorafenib or pazopanib or axitinib or temsirolimus or everolimus or bevacizumab or tivozanib
#6	#1 and #5
#7	#4 or #6

## CINAHL

ID	Query
S30	S23 AND S29
S29	S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28
S28	"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"
S27	(MH "Comparative Studies")
S26	(MH "Meta Analysis")
S25	(MH "Systematic Review")

## Nierenzellkarzinom Systemische Therapie

ID	Query
S24	(MH "Randomized Controlled Trials") OR "randomized controlled trial"
S23	S18 OR S22
S22	S17 NOT S21
S21	S19 NOT S20
S20	(MH "Human")
S19	(MH "Animals+")
S18	S17
S17	S14 OR S16
S16	S3 AND S15
S15	sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib
S14	S10 AND S13
S13	S11 OR S12
S12	(MH "Tomography+")
S11	"computer tomography"
S10	S3 AND S9
S9	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8
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"
S7	(MH "Tomography, Emission-Computed+")
S6	(MH "Magnetic Resonance Angiography")
S5	(MH "Magnetic Resonance Imaging+")
S4	(MH "Ultrasonography+")
S3	S1 OR S2
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*
S1	(MH "Carcinoma, Renal Cell+")

## EMBASE

ID	Query
#1	'kidney carcinoma'/exp
#2	renal AND cell AND carcinoma* OR kidney AND cancer* OR kidney AND neoplasm* OR kidney AND tumor* OR kidney AND tumour* OR renal AND cancer* OR renal AND neoplasm* OR renal AND tumor* OR renal AND tumour* OR 'clear cell' AND carcinoma* OR hypernephroma* OR papillary AND renal AND cell AND carcinoma* OR chromophobe AND renal AND cell AND carcinoma* OR non AND clear AND cell AND carcinoma*
#3	#1 OR #2
#4	'ultrasound'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp OR 'magnetic resonance angiography'/exp OR 'positron emission tomography'/exp OR 'echography'/exp
#5	'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'
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	'computer assisted tomography'/exp OR 'computer tomography'
#9	#7 AND #8
#10	'sunitinib'/exp OR sunitinib OR 'sorafenib'/exp OR sorafenib OR 'pazopanib'/exp OR pazopanib OR 'axitinib'/exp OR axitinib OR 'temsirolimus'/exp OR temsirolimus OR 'everolimus'/exp OR everolimus OR 'bevacizumab'/exp OR bevacizumab OR 'tivozanib'/exp OR tivozanib
#11	#3 AND #10
#12	#9 OR #11
#13	#12 AND 'human'/de



ID	Query
#14	#12 AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'review'/it)
#15	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trial'/exp OR 'randomised controlled trial' OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review' OR 'meta-analysis'/exp OR 'meta-analysis' OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial' OR 'comparative study'/exp OR 'comparative study' OR 'random allocation'/exp OR 'random allocation' OR 'single-blind method'/exp OR 'single-blind method' OR 'double-blind method'/exp OR 'double-blind method'
#16	#14 AND #15

## Web of Knowledge

ID	Query
# 9	#8 AND #4 Timespan=All Years Search language=English
# 8	#7 OR #6 Timespan=All Years Search language=English
# 7	#5 AND #3 Timespan=All Years Search language=English
# 6	#5 AND #2 AND #1 Timespan=All Years Search language=English
# 5	Topic=("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") Timespan=All Years Search language=English
# 4	Topic=("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") Timespan=All Years Search language=English
# 3	Topic=(sunitinib OR sorafenib OR pazopanib OR axitinib OR temsirolimus OR everolimus OR bevacizumab OR tivozanib) Timespan=All Years Search language=English
# 2	Topic=("computer assisted tomography" OR "computer tomography" OR "x-ray computed tomography") Timespan=All Years Search language=English
# 1	Topic=("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") Timespan=All Years Search language=English

## 6.2 Appendix 2: Kontaktierte AutorInnen

Autor	Frage	Antwort erhalten
Beer Ambros (Studie #549)	<p>Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn Sie mir bei folgender Frage weiterhelfen könnten. Die Gesamtzahl der Läsionen war 56. Sie geben beim CT an, dass 15 von 16 RCC richtig diagnostiziert wurden (Sens 93,3%) und 26 von 38 benignen Läsionen (Spez. 68,4%). Beim MR sind es 15 von 16 RCC und 25 von 35 benignen Läsionen. Wieso ist die Gesamtzahl der benignen Läsionen beim MR geringer? Die Summe der benignen Läsionen und der RCCs ist in beiden Fällen nicht 56. Wie wurden die anderen Läsionen gewertet.</p> <p>Beim CT ist die PPW und NPW Berechnung mit richtig, falsch positiv und negativ klar. Bitte könnten Sie mir auch erklären wie die Berechnung des PPW und des NPW beim MRI erfolgt ist. Es sind die gleichen Werte wie beim CT, obwohl die Spezifität unterschiedlich ist.</p>	nein

## 6.3 Appendix 3: Ausgeschlossene Studien

### 6.3.1 Ausschluss wegen nicht zutreffenden Publikationstyps (71):

1. Al Enazi, M.M., R. Kadry, and H. Mitwali, Skin depigmentation induced by sunitinib treatment of renal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009. 61(5): p. 905-6.
2. Alasker, A., et al., A contemporary update on rates and management of toxicities of targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 2013. 39(4): p. 388-401.
3. Albiges, L., et al., Incidence and management of mtor inhibitor-associated pneumonitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2012. 23(8): p. 1943-1953.
4. Amato, R. and M. Stepankiw, Evaluation of everolimus in renal cell cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2013. 14(9): p. 1229-40.
5. Anonymous Bevacizumab (avastin) for advanced renal cell carcinoma: horizon scanning review (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2006. 5.
6. Anonymous Sutent (sunitinib) for first-line and adjuvant treatment of renal cell carcinoma: horizon scanning technology briefing (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2006. 6.
7. Anonymous Temsirolimus (Torisel) for advanced or metastatic renal cell carcinoma: horizon scanning technology briefing (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2006. 5.
8. Anonymous, Sorafenib. Second-line treatment of kidney cancer: Better evaluated than sunitinib. *Prescrire International*, 2007. 16(90): p. 141-143.
9. Anonymous Pazopanib (GW786034) for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma - first/second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2008.
10. Anonymous Everolimus for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma - second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2008.
11. Anonymous Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2009.
12. Anonymous 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 (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2009.
13. Anonymous Axitinib for advanced and/or metastatic renal cell carcinoma - second line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2010.
14. Anonymous Pazopanib for the first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2011.
15. Anonymous Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2011.

16. Anonymous Tivozanib for renal cell cancer, locally advanced or metastatic - first line (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2011.
17. Anonymous, Tyrosine kinase inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. Drug and Therapeutics Bulletin, 2011. 49(11): p. 129-132.
18. Anonymous, Additional safety, tolerability data for tivozanib versus sorafenib in metastatic RCC shows fewer adverse events. Formulary, 2012. 47(11): p. 404-404.
19. Athar, U. and T.C. Gentile, Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. Can J Urol, 2008. 15(2): p. 3954-66.
20. Basso, M., A. Cassano, and C. Barone, A survey of therapy for advanced renal cell carcinoma. Urologic Oncology, 2010. 28(2): p. 121-33.
21. Bensalah, K. and J.J. Patard, Kidney cancer in 2010: Drugs, surgery and survival in RCC. Nature Reviews Urology, 2011. 8(2): p. 66-68.
22. Blanchet, B., et al., Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. Expert Opinion on Drug Safety, 2010. 9(2): p. 275-87.
23. Bono, P., et al., Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Annals of Oncology, 2009. 20(2): p. 393-4.
24. Bracarda, S., et al., Protein kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma: sorafenib. Ann Oncol, 2007. 18 Suppl 6: p. vi22-5.
25. Charbonneau, C. and R. Sandin, Comment on 'costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-2a compared with sunitinib'. British Journal of Cancer, 2010. 103(8): p. 1307-8; author reply 1309-10.
26. ClinicalTrials.gov. Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ) [online]. 2011 20.10.2011]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00720941>.
27. Di Lorenzo, G., et al., Targeted therapy in the treatment of metastatic renal cell cancer. Oncology, 2009. 77 Suppl 1: p. 122-31.
28. Escudier, B., Sorafenib [corrected] in kidney cancer. Ann Oncol, 2007. 18 Suppl 9: p. ix90-3.
29. Feldman, D.R. and R.J. Motzer, Novel targets and therapies for metastatic renal cell carcinoma. Oncology (Williston Park), 2006. 20(14): p. 1745-53; discussion 1756.
30. Frampton, J.E. and G.M. Keating, Bevacizumab: In first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. BioDrugs, 2008. 22(2): p. 113-120.
31. Gore, M.E., Temsirolimus in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol, 2007. 18 Suppl 9: p. ix87-8.
32. Grgic, T., L. Mis, and J.M. Hammond, Everolimus: a new mammalian target of rapamycin inhibitor for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Ann Pharmacother, 2011. 45(1): p. 78-83.

33. Hintringer, K. Pazopanib (Votrient) for the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2010.
34. Hotte, S.J. and A.K. Kapoor, Systemic therapy for patients with advanced, unresectable or metastatic renal cell carcinoma: moving to guidelines. *Can Urol Assoc J*, 2007. 1(2 Suppl): p. S34-40.
35. Hutson, T.E. and R.M. Bukowski A phase II study of GW786034 using a randomized discontinuation design in patients with locally recurrent or metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2006. 296-8.
36. Kane, R.C., et al., Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(24): p. 7271-8.
37. Konca Degertekin, C., et al., Hyperthyroidism and thyroid autoimmunity induced by sorafenib in metastatic renal cell cancer. *Endocrine*, 2012. 42(3): p. 756-7.
38. Kruck, S., et al., Novel therapeutic options in metastatic renal cancer - Review and Post ASCO 2007 update. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2008. 3(3): p. 212-216.
39. Lane, B.R., et al., Targeted Molecular Therapy for Renal Cell Carcinoma. *Urology*, 2007. 69(1): p. 3-10.
40. Larkin, J.M.G., S. Chowdhury, and M.E. Gore, Drug Insight: Advances in renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2007. 4(8): p. 470-479.
41. Lombardi, G., et al., An update on targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2012. 30(3): p. 240-6.
42. Mancuso, A. and C.N. Sternberg, New treatments for metastatic kidney cancer. *Can J Urol*, 2005. 12 Suppl 1: p. 66-70; discussion 105.
43. Massard, C., et al., Reflex sympathetic dystrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with Everolimus. *Investigational New Drugs*, 2010. 28(6): p. 879-881.
44. McKeage, K. and A.J. Wagstaff, Sorafenib: in advanced renal cancer. *Drugs*, 2007. 67(3): p. 475-83; discussion 484-5.
45. Mego, M., et al., Increased cardiotoxicity of sorafenib in sunitinib-pretreated patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2007. 18(11): p. 1906-7.
46. Miller, R.E. and J.M.G. Larkin, Combination systemic therapy for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*, 2009. 14(12): p. 1218-1224.
47. Motzer, R.J. and E. Basch, Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2071-3.
48. Motzer, R.J. and R.M. Bukowski, Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(35): p. 5601-8.
49. Nachtnebel, A. Everolimus (Afinitor) for advanced/metastatic kidney cancer (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2009.

50. Negrier, S., Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2008. 19(8): p. 1369-70.
51. Oudard, S. and R.T. Elaidi, Sequential therapy with targeted agents in patients with advanced renal cell carcinoma: optimizing patient benefit. *Cancer Treat Rev*, 2012. 38(8): p. 981-7.
52. Porta, C., C. Szczylik, and B. Escudier, Combination or sequencing strategies to improve the outcome of metastatic renal cell carcinoma patients: a critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012. 82(3): p. 323-37.
53. Prenen, H., T. Gil, and A. Awada, New therapeutic developments in renal cell cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2009. 69(1): p. 56-63.
54. Procopio, G., E. Verzoni, and E. Bajetta, Feasibility and activity for sequencing targeted therapies for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Medical Oncology*, 2010. 27(4): p. 1267-1268.
55. Ravaud, A., New challenges in kidney cancer therapy: bevacizumab. *Ann Oncol*, 2007. 18 Suppl 9: p. ix89.
56. Ravaud, A. and M. Sire, Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Annals of Oncology*, 2009. 20(5): p. 966-7; author reply 967.
57. Rexer, H., [Third-line therapy for metastasized renal cell carcinoma: a randomized, multicenter non-blinded phase III study to compare safety and effectiveness of TF1258 versus sorafenib in patients with metastasized renal cell carcinoma following failure of antiangiogenic (VEGF targeted and mTOR inhibition) therapy (GOLD-AN 31/11 of the Working Group Urological Oncology)]. *Urologe A*, 2011. 50(10): p. 1319-21.
58. Rexer, H., [Adjuvant AUO study of renal cell carcinoma after nephrectomy: randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study (PROTECT - AN 30/10) to investigate the effectiveness and safety of pazopanib as adjuvant therapy in patients with localized or local advanced renal cell carcinoma after nephrectomy]. *Urologe A*, 2011. 50(4): p. 489-92.
59. Rexer, H., [First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11)]. *Urologe A*, 2012. 51(5): p. 724-6.
60. Rini, B.I., et al., Toxicity of sunitinib plus bevacizumab in renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(17): p. e284-5; author reply e286-7.
61. Rini, B.I., et al., Cancer and Leukemia Group B 90206: A randomized phase III trial of interferon-alpha or interferon-alpha plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(8): p. 2584-6.
62. Sanford, M. and G.M. Keating, Pazopanib: In advanced renal cell carcinoma. *BioDrugs*, 2010. 24(5): p. 279-286.
63. Sonpavde, G., et al., Sequencing of agents for metastatic renal cell carcinoma: can we customize therapy? *Eur Urol*, 2012. 61(2): p. 307-16.

64. Soulieres, D., Advanced renal cell carcinoma: what to do after first line antiangiogenic therapy? *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*, 2009. 3(3): p. 153-6.
65. Strumberg, D., Efficacy of sunitinib and sorafenib in non-clear cell renal cell carcinoma: results from expanded access studies. *J Clin Oncol*, 2008. 26(20): p. 3469-71; author reply 2471.
66. Sun, M., et al., Clinical experience and critical evaluation of the role of everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Open Access Journal of Urology*, 2011. 3(1): p. 43-48.
67. Taneja, S.S., Re: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Journal of Urology*, 2012. 188(2): p. 412-3.
68. van der Veldt, A.A.M., et al., Reversible cognitive disorders after sunitinib for advanced renal cell cancer in patients with preexisting arteriosclerotic leukoencephalopathy. *Annals of Oncology*, 2007. 18(10): p. 1747-50.
69. Westgeest, H.M., et al., Successful treatment of renal cell carcinoma with sorafenib after effective but hepatotoxic sunitinib exposure. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(6): p. e83-6.
70. Yang, J.C., Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(18 Pt 2): p. 6367S-70S.
71. Yang, L.P. and K. McKeage, Axitinib: in advanced, treatment-experienced renal cell carcinoma. *Drugs*, 2012. 72(18): p. 2375-84.

### **6.3.2 Ausschluss wegen nicht zutreffender Population (24):**

1. Balagula, Y., et al., The risk of hand foot skin reaction to pazopanib, a novel multikinase inhibitor: A systematic review of literature and meta-analysis. *Investigational New Drugs*, 2012. 30(4): p. 1773-1781.
2. Carden, C.P., J.M.G. Larkin, and M.A. Rosenthal, What is the risk of intracranial bleeding during anti-VEGF therapy? *Neuro-Oncology*, 2008. 10(4): p. 624-630.
3. Choueiri, T.K., et al., Incidence and risk of treatment-related mortality in cancer patients treated with the mammalian target of rapamycin inhibitors. *Ann Oncol*, 2013.
4. Choueiri, T.K., et al., Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28(13): p. 2280-2285.
5. Funakoshi, T., A. Latif, and M.D. Galsky, Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*, 2013.
6. Geiger-Gritsch, S., et al., Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist*, 2010. 15(11): p. 1179-1191.
7. Girardi, F., E. Franceschi, and A.A. Brandes, Cardiovascular safety of VEGF-targeting therapies: Current evidence and handling strategies. *Oncologist*, 2010. 15(7): p. 683-694.

8. Gomez-Fernandez, C., et al., The risk of skin rash and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus: A systematic review of the literature and meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 2012. 48(3): p. 340-346.
9. Hapani, S., D. Chu, and S. Wu, Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncology*, 2009. 10(6): p. 559-568.
10. Iacovelli, R., et al., Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncol*, 2012. 51(7): p. 873-9.
11. Kaymakcalan, M.D., et al., Risk of infections in renal cell carcinoma (RCC) and non-RCC patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Br J Cancer*, 2013. 108(12): p. 2478-84.
12. Ko, J.S., et al., Direct and differential suppression of myeloid-derived suppressor cell subsets by sunitinib is compartmentally constrained.[Erratum appears in *Cancer Res.* 2010 Jun 15;70(12):5196]. *Cancer Research*, 2010. 70(9): p. 3526-36.
13. Koh, Y., et al., Phase II trial of everolimus for the treatment of nonclear-cell renal cell carcinoma. *Annals of Oncology*, 2013. 24(4): p. 1026-31.
14. Lin, C.C., J.Y. Wang, and Y.S. Pu, Active tuberculosis during temsirolimus and bevacizumab treatment. *J Clin Oncol*, 2013. 31(2): p. e18-20.
15. Petrelli, F., et al., Risk of venous and arterial thromboembolic events associated with anti-EGFR agents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Oncology*, 2012. 23(7): p. 1672-1679.
16. Qi, W.X., et al., Incidence and Risk of hypertension with a novel multitargeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.
17. Ranpura, V., S. Hapani, and S. Wu, Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2011. 305(5): p. 487-494.
18. Ranpura, V., et al., Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: A Meta-Analysis. *American Journal of Hypertension*, 2010. 23(5): p. 460-468.
19. Richards, C.J., et al., Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol*, 2011. 29(25): p. 3450-6.
20. Rosenbaum, S.E., et al., Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer*, 2008. 16(6): p. 557-66.
21. Schutz, F.A., Y. Je, and T.K. Choueiri, Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011. 80(2): p. 291-300.
22. Sher, A. and S. Wu, Anti-vascular endothelial growth factor antibody bevacizumab reduced the risk of anemia associated with chemotherapy - A meta-analysis. *Acta Oncologica*, 2011. 50(7): p. 997-1005.
23. Su, Y., et al., Effect of angiogenesis inhibitor bevacizumab on survival in patients with cancer: A meta-analysis of the published literature. *PLoS ONE*, 2012. 7(4).



24. Ueda, T., et al., Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2013. 43(6): p. 616-28.

### **6.3.3 Ausschluss wegen nicht zutreffender Intervention oder Kontrollintervention (68):**

1. Autier, J., et al., Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*, 2008. 144(7): p. 886-92.
2. Beaumont, J.L., et al., Patient-reported outcomes in a phase iii study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist*, 2011. 16(5): p. 632-40.
3. Bellmunt, J., et al., Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol*, 2008. 19(8): p. 1387-92.
4. Bhojani, N., et al., Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2008. 53(5): p. 917-30.
5. Bukowski, R., et al., Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol*, 2007. 30(3): p. 220-7.
6. Bukowski, R.M., Randomized trial of bevacizumab in advanced renal cell carcinoma. *Current Oncology Reports*, 2008. 10(2): p. 99-100.
7. Bukowski, R.M., et al., Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(29): p. 4536-41.
8. Calvo, E., et al., Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer*, 2012. 48(3): p. 333-9.
9. Castellano, D., et al., Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol*, 2009. 20(11): p. 1803-12.
10. Cella, D., et al., Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, 2008. 26(22): p. 3763-9.
11. Cella, D., et al., Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *Br J Cancer*, 2010. 102(4): p. 658-64.
12. Cella, D., et al., Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*, 2012. 48(3): p. 311-23.

13. Cho, D.C., et al., Two phase 2 trials of the novel Akt inhibitor perifosine in patients with advanced renal cell carcinoma after progression on vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*, 2012. 118(24): p. 6055-6062.
14. Chu, D., et al., Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*, 2008. 47(2): p. 176-86.
15. Chu, D., et al., Risk of hand-foot skin reaction with the multitargeted kinase inhibitor sunitinib in patients with renal cell and non-renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2009. 7(1): p. 11-9.
16. Coppin, C., et al., Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int*, 2011. 108(10): p. 1556-63.
17. Coppin, C., et al., Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. CD006017.
18. Coppin, C., et al., Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD001425.
19. Di Lorenzo, G., et al., Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur Urol*, 2011. 59(4): p. 526-40.
20. Dutcher, J.P., et al., Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*, 2009. 26(2): p. 202-9.
21. Ebbinghaus, S., et al., Phase 2 study of ABT-510 in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2007. 13(22): p. 6689-6695.
22. Elaraj, D.M., et al., A pilot study of antiangiogenic therapy with bevacizumab and thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother*, 2004. 27(4): p. 259-64.
23. Escudier, B., et al., Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*, 2010. 28(13): p. 2144-50.
24. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 125-34.
25. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370(9605): p. 2103-11.
26. Escudier, B., et al., Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(8): p. 1280-9.
27. Flaig, T.W., et al., Safety and efficacy of the combination of erlotinib and sirolimus for the treatment of metastatic renal cell carcinoma after failure of sunitinib or sorafenib. *British Journal of Cancer*, 2010. 103(6): p. 796-801.
28. Garcia, J.A., et al., Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer*, 2010. 116(23): p. 5383-90.

29. Gerullis, H., et al., Feasibility of sequential use of sunitinib and temsirolimus in advanced renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2010. 27(2): p. 373-8.
30. Grunwald, V., et al., An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer*, 2012. 48(3): p. 324-32.
31. Hainsworth, J.D., et al., Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28(13): p. 2131-6.
32. Hainsworth, J.D., et al., Treatment of advanced renal cell carcinoma with the combination bevacizumab/erlotinib/imatinib: a phase I/II trial. *Clin Genitourin Cancer*, 2007. 5(7): p. 427-32.
33. Hang, X.F., et al., Risk of high-grade bleeding in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011. 67(6): p. 613-23.
34. Hapani, S., et al., Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis. *Oncology*, 2010. 79(1-2): p. 27-38.
35. Harrop, R., et al., MVA-5T4-induced immune responses are an early marker of efficacy in renal cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 2011. 60(6): p. 829-37.
36. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(22): p. 2271-81.
37. Ibrahim, E.M., et al., Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol*, 2012.
38. Je, Y., F.A. Schutz, and T.K. Choueiri, Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol*, 2009. 10(10): p. 967-74.
39. Liu, F., et al., VEGF pathway-targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2011. 31(6): p. 799-806.
40. Malizzia, L.J. and A. Hsu, Temsirolimus, an mTOR inhibitor for treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin J Oncol Nurs*, 2008. 12(4): p. 639-46.
41. Miyake, H., et al., Impact of sorafenib on health-related quality of life in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: a prospective evaluation. *BJU Int*, 2010. 106(11): p. 1643-7.
42. Motzer, R.J., et al., Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*, 2010. 116(18): p. 4256-65.
43. Motzer, R.J., et al., Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 449-56.
44. Motzer, R.J., et al., Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(22): p. 3584-90.

45. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 115-24.
46. Nalluri, S.R., et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis (Structured abstract). *JAMA*, 2008. 2277-2285.
47. Nosov, D.A., et al., Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012. 30(14): p. 1678-85.
48. Paracha, U.Z., et al., Examining the efficacy of sorafenib - A meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2011. 20(3): p. 335-342.
49. Pick, A.M. and K.K. Nystrom, Pazopanib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Clin Ther*, 2012. 34(3): p. 511-20.
50. Porta, C., et al., Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*, 2012. 61(4): p. 826-33.
51. Ranpura, V., et al., Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol*, 2010. 49(3): p. 287-97.
52. Ratain, M.J., et al., Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(16): p. 2505-12.
53. Reddy, K., Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2006. 5(1): p. 23-5.
54. Rini, B., et al., AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Cancer*, 2012. 118(24): p. 6152-6161.
55. Rini, B.I., et al., Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2010. 28(13): p. 2137-43.
56. Rini, B.I., et al., Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, 2008. 26(33): p. 5422-8.
57. Scherr, A.J., et al. Adjuvant therapy for locally advanced renal cell cancer: a systematic review with meta-analysis (Structured abstract). *BMC Cancer*, 2011.
58. Schutz, F.A.B., et al., Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: A large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Annals of Oncology*, 2011. 22(6): p. 1404-1412.
59. Sivendran, S., et al., 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. 38(7): p. 919-25.

60. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.
61. Sternberg, C.N., et al., A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, 2013. 49(6): p. 1287-96.
62. Thompson Coon, J., et al., Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2010. 14(2): p. 1-184, iii-iv.
63. Vickers, M.M., et al., Clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma patients after failure of initial vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Urology*, 2010. 76(2): p. 430-4.
64. White, D.A., et al., Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(3): p. 396-403.
65. Wu, S., et al., Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2008. 9(2): p. 117-23.
66. Wu, S., et al., Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(8): p. 1381-9.
67. Yang, J.C., et al., A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(5): p. 427-34.
68. Yang, S., et al., Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer*, 2010. 102(10): p. 1456-60.

#### **6.3.4 Ausschluss wegen nicht zutreffender Endpunkte (7):**

1. Azad, N.S., et al., Combination targeted therapy with sorafenib and bevacizumab results in enhanced toxicity and antitumor activity.[Erratum appears in *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4363 Note: Figg, William D [added]]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(22): p. 3709-14.
2. Delea, T.E., et al., Association between treatment effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 2012. 107(7): p. 1059-1068.
3. Eisen, T., et al., Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(2): p. 93-113.
4. Poprach, A., et al., Skin toxicity and efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: a national registry-based study. *Annals of Oncology*, 2012. 23(12): p. 3137-43.
5. Ravasio, R., et al., Bevacizumab plus interferon-alpha versus sunitinib for first-line treatment of renal cell carcinoma in Italy: a cost-minimization analysis. *Clin Drug Investig*, 2011. 31(7): p. 507-17.
6. Rini, B.I., et al., Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 2008. 113(6): p. 1309-14.

7. Rini, B.I. and E.J. Small, Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23(5): p. 1028-43.

### **6.3.5 Ausschluss wegen nicht zutreffenden Studiendesigns (45):**

1. Adams, V.R. and M. Leggas, Sunitinib malate for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumors. *Clinical Therapeutics*, 2007. 29(7): p. 1338-53.

2. Bellmunt, J., et al., Sorafenib TARGET trial results in Spanish patients. *Clin Transl Oncol*, 2007. 9(10): p. 671-3.

3. Bellmunt, J., et al., The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009. 69(1): p. 64-72.

4. Bracarda, S., et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- $\gamma$ 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU international*, 2011. 214-9 DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09707.x.

5. Bracarda, S., et al., Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-I subgroup analysis. *British Journal of Cancer*, 2012. 106(9): p. 1475-1480.

6. Buchler, T., et al., Sunitinib followed by sorafenib or vice versa for metastatic renal cell carcinoma--data from the Czech registry. *Ann Oncol*, 2012. 23(2): p. 395-401.

7. Calvani, N., et al., Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? *Medical Oncology*, 2012. 29(3): p. 1908-13.

8. Chu, T.F., et al., Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*, 2007. 370(9604): p. 2011-9.

9. Daimon, M., et al., Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2012. 42(8): p. 742-7.

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

11. Di Lorenzo, G., et al., Third-line sorafenib after sequential therapy with sunitinib and mTOR inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2010. 58(6): p. 906-11.

12. Di Lorenzo, G., et al., An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. *Expert Opin Pharmacother*, 2011. 12(10): p. 1491-7.

13. Eisen, T., et al., Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(20): p. 1454-63.

14. Escudier, B., et al., Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*, 2009. 27(20): p. 3312-8.

15. Eskens, F.A. and S. Sleijfer, The use of bevacizumab in colorectal, lung, breast, renal and ovarian cancer: where does it fit? *Eur J Cancer*, 2008. 44(16): p. 2350-6.
16. Florcken, A., et al., Sorafenib, but not sunitinib, induces regulatory T cells in the peripheral blood of patients with metastatic renal cell carcinoma. *Anti-Cancer Drugs*, 2012. 23(3): p. 298-302.
17. Grunwald, V., et al., Treatment of everolimus-resistant metastatic renal cell carcinoma with VEGF-targeted therapies. *Br J Cancer*, 2011. 105(11): p. 1635-9.
18. Guevremont, C., A. Alasker, and P.I. Karakiewicz, Management of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus toxicity in metastatic renal cell carcinoma. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*, 2009. 3(3): p. 170-9.
19. Haas, N.B. and R.G. Uzzo, Targeted therapies for kidney cancer in urologic practice. *Urol Oncol*, 2007. 25(5): p. 420-32.
20. Harshman, L.C., et al., A phase II study of bevacizumab and everolimus as treatment for refractory metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2013. 11(2): p. 100-6.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
22. Knox, J.J., Progression-free survival as endpoint in metastatic RCC? *Lancet*, 2008. 372(9637): p. 427-9.
23. LaPlant, K.D. and P.D. Louzon, Pazopanib: an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor for use in renal cell carcinoma. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(6): p. 1054-60.
24. Larkin, J.M., et al., Systemic therapy for advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol*, 2009. 1(1): p. 15-27.
25. Lee, J.-L., et al., Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology*, 2012. 138(4): p. 687-93.
26. Marschner, N., [Sunitinib in clinical practice: the expanded access program for metastatic renal cell carcinoma]. *Onkologie*, 2010. 33 (Suppl 1): p. 12-4.
27. Melichar, B., et al., First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2008. 19(8): p. 1470-6.
28. Merseburger, A.S. and M.A. Kuczyk, [Value of targeted therapies for renal cell cancer]. *Urologe A*, 2008. 47(10): p. 1303-10.
29. Mickisch, G.H.J., et al., Indirect treatment comparison of bevacizumab + interferon-(alpha)-2a vs tyrosine kinase inhibitors in first-line metastatic renal cell carcinoma therapy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 2011. 3(1): p. 19-27.
30. Murdoch, D. and J. Sager, Will targeted therapy hold its promise? An evidence-based review. *Curr Opin Oncol*, 2008. 20(1): p. 104-11.

31. Otto, T., C. Eimer, and H. Gerullis, Temsirolimus in renal cell carcinoma. *Transplant Proc*, 2008. 40(10 Suppl): p. S36-9.
32. Poggiani, C. and K. Hintringer Axitinib for 2nd-line metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2012.
33. Polyzos, A., Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma and various other solid tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008. 108(3-5): p. 261-6.
34. Porta, C. and C. Szczylik, Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*, 2009. 35(3): p. 297-307.
35. Procopio, G., et al., Targeted therapies used sequentially in metastatic renal cell cancer: overall results from a large experience. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(11): p. 1631-40.
36. Ravaud, A., et al., Update on the medical treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2008. 54(2): p. 315-25.
37. Riesenbeck, L.M., et al., Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World Journal of Urology*, 2011. 29(6): p. 807-13.
38. Rini, B.I., Is sorafenib plus interferon alpha 2b safe and effective in patients with renal cell carcinoma? *Nat Clin Pract Urol*, 2008. 5(3): p. 132-3.
39. Rini, B.I., et al., Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103(9): p. 763-73.
40. Robert, C., et al., Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009. 60(2): p. 299-305.
41. Shih, T. and C. Lindley, Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clinical Therapeutics*, 2006. 28(11): p. 1779-802.
42. Simpson, D. and M.P. Curran, Temsirolimus: in advanced renal cell carcinoma. *Drugs*, 2008. 68(5): p. 631-8.
43. Sun, M., et al., An evidence-based guide to the selection of sequential therapies in metastatic renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*, 2013. 5(2): p. 121-8.
44. Yang, L., et al., Efficacy and safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma patients: Results from a long-term study. *Oncology Letters*, 2012. 3(4): p. 935-939.
45. Zolnieriek, J., et al., Efficacy of targeted therapy in patients with renal cell carcinoma with pre-existing or new bone metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010. 136(3): p. 371-8.

### **6.3.6 Ausschluss wegen nicht zutreffender Sprache (8):**

1. Anonymous Pazopanib (Votrient) for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2011.



2. Anonymous Everolimus (Afinitor) for the treatment of renal cell carcinoma (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2011.
3. Irani, J., [Sunitinib versus interferon-alpha in metastatic renal-cell carcinoma]. Prog Urol, 2007. 17(5): p. 996.
4. Latteux, G., et al., [Evaluation of the management of metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapies. retrospective clinical study over six years]. Progres en Urologie, 2013. 23(3): p. 184-94.
5. Paladio, N. Sunitinib in metastatic renal-cell cancer: efficacy and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2007.
6. Sanchez Zalabardo, D., et al., [Treatment of locally advanced renal tumors]. Actas Urologicas Espanolas, 2010. 34(2): p. 134-41.
7. Sire, M., et al., [Anti-angiogenic treatment in the management of metastatic renal cell carcinoma]. Bulletin du Cancer, 2008. 95(9): p. 813-20.
8. Voizianov, A.F., A.K. Butenko, and K.P. Zak, [Task-orientated therapy (target-therapy) directed to patients with renal cell carcinoma]. Likarska Sprava, 2010(3-4): p. 3-11.

### **6.3.7 Ausschluss da nur Abstract verfügbar (35):**

1. Anonymous Temsirolimus for metastatic renal cell carcinoma (stage IV) - horizon scanning review (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2005. 5.
2. Anonymous Sorafenib tosylate (nexavar) for advanced renal cell carcinoma: horizon scanning review (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2006. 5.
3. Anonymous Use of sorafenib (Nexavar®) for advanced renal cell carcinoma within NHS Wales (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2007.
4. Anonymous Sunitinib (Sutent®) (Structured abstract). Health Technology Assessment Database, 2007.
5. Bajetta, E., et al. Efficacy and safety of first-line bevacizumab (BEV) plus interferon-a2a (IFN) in patients (pts) >65 years with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no. 5095]. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2008. 273.
6. Cappelleri, J.C., et al. Quality of life (QOL) with sunitinib versus interferon-alfa (IFN-?) as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results [abstract no. 6529]. Journal of Clinical Oncology, 2009. 330.
7. Dhanda, R., et al. A comparison of quality of life and symptoms in kidney cancer patients receiving sorafenib versus placebo. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2006. 4534.
8. Eisen, T., et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival. Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings, 2006. 4524.

9. Escudier, B., et al. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment-naive patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2006. 4501.
10. Escudier, B., et al. Randomized Phase III trial of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. 380.
11. Escudier, B.J., et al. A randomized double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment-naive locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no.TPS237]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 40.
12. Figlin, R.A., et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (INF)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no. 5024]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2008. 256.
13. Hayes and Inc Avastin (Bevacizumab) (Genentech Inc.) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*, 2010.
14. Houk, B.E., et al., A sunitinib exposure-effect based meta-analysis of treatment-related adverse events (TRAEs) in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) and gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2008. 83(Suppl. 1): p. S53-S53.
15. Hudes, G., et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2006. Lba4.
16. Hutson, T., et al., Temsirolimus vs Sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. *Annals of Oncology*, 2012. Volume 23(suppl 9; 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
17. Jager, E., et al. Randomized phase III trial of the multiple kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Onkologie*, 2005. 1.
18. Jonasch, E., et al. Axitinib with or without dose titration as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no.TPS235]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 40.
19. Knox, J.J., et al. First-line everolimus followed by second-line sunitinib versus the opposite treatment sequence in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) [abstract no.TPS232]. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 39.
20. Merchan, J.R., G. Liu, and T. Fitch, Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: phase I safety and activity results. 2007, *Proc Am Soc Clin Oncol*.
21. Molina, A., D. Feldman, and M.S. Ginsberg, Phase I trial of sunitinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. 2011, *Proc Am Soc Clini Oncol*.

22. Motzer, R., et al., Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the comparz trial. *Annals of Oncology*, 2012. Volume 23(suppl 9; 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
23. Motzer, R.J., et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2006. Lba3.
24. Mulder, P.H., et al. A phase II study of sunitinib administered in a continuous daily regimen in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2006. 4529.
25. Porta, C., et al., Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol*, 2012. 61(4): p. 826-33.
26. Procopio, G., et al. A randomized, open label, prospective study comparing the association between sorafenib (So) and interleukin-2 (IL-2) versus So alone in advanced untreated renal cell cancer (RCC): Rosorc Trial [abstract no. 5099]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 258.
27. Ratain, M.J., et al. Final findings from a Phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2005. 388.
28. Ravaud, A., et al. Long-term tolerability of first-line bevacizumab (BEV) administered for >12 months to patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) [Abstract No. 5790]. *Annals of Oncology*, 2009. 187.
29. Rini, B., et al., Randomized phase IIIB trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: results from intoract. *Annals of Oncology*, 2012. Volume 23(suppl 9; 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012).
30. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results of overall survival for CALGB 90206 [abstract no. LBA5019]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 239.
31. Sternberg, C.N., et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in treatment-naive and cytokine-pretreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) [abstract no. 5021]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 240.
32. Szczylik, C., et al. Comparison of kidney cancer symptoms and quality of life (QoL) in renal cell cancer (RCC) patients (pts) receiving sorafenib vs interferon-a (IFN) [abstract no. 9603]. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings*, 2008. 527.
33. Whorf, R.C., J.D. Hainsworth, and D.R. Spigel, Phase II study of bevacizumab and everolimus (RAD001) in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). 2008, *Proc Am Soc Clin Oncol*.
34. Yang, J.C., et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab (anti-VEGF antibody) demonstrating a prolongation in time to progression in patients with metastatic renal cancer [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 2002. 5a, Abstract 15.

35. Zhuang, Q.Y., et al., Meta-analysis of anti-vascular endothelial growth factor agents therapy for advanced renal cell carcinoma. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2010. 10(6): p. 688-692.

### **6.3.8 Ausschluss wegen nicht zutreffender Forschungsfrage (2):**

1. Di Fiore, F., et al., Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. British Journal of Cancer, 2011. 105(12): p. 1811-3.
2. Gupta, S., et al., Safety and efficacy of molecularly targeted agents in patients with metastatic kidney cancer with renal dysfunction. Anti-Cancer Drugs, 2011. 22(8): p. 794-800.

### **6.3.9 Ausschluss wegen nicht zutreffendem Vergleich (1):**

1. Blesius, A., et al., Are tyrosine kinase inhibitors still active in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with a tyrosine kinase inhibitor and everolimus? Experience of 36 patients treated in France in the RECORD-1 Trial. Clinical Genitourinary Cancer, 2013. 11(2): p. 128-33.