

Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk)

und

der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara)

**Die aktuelle Rolle der Immuntherapie bei der Behandlung des metastasierten
Nierenzellkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung von Interferon- α und
zielgerichteten Immuntherapien – eine systematische Übersichtsarbeit**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät der

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dr. rer. nat. Ines Moldenhauer geb. Rafler

geboren am 28.06.1967 in Anklam

Betreuerin: Frau PD Dr. Susanne Unverzagt

Gutachter/Gutachterin: PD Dr. Susanne Unverzagt

Prof. Dr. med. Karin Jordan, Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. med. Markus Kuczyk, MH Hannover

08.11.2016

18.09.2017

Referat

Das metastasierte Nierenzellkarzinom (mNZK) gehört zu den systemisch bisher unbefriedigend behandelbaren Tumoren mit ungünstiger Prognose. Die vorliegende Arbeit ist Teil einer systematischen Übersichtsarbeit, die im Auftrag der Cochrane-Urologie-Gruppe durchgeführt wurde. Zielstellung war, die aktuelle Rolle der unspezifischen Immuntherapien im Zeitalter des breiten, leitliniengestützten Einsatzes der zielgerichteten Medikamente beim mNZK herauszuarbeiten und die Bedeutung der neuen, zielgerichteten Immuntherapien einzuordnen und die Qualität der Evidenz zu beurteilen. Nach systematischer Suche wurden aus ca. 4500 Referenzen acht randomisierte Studien identifiziert. Sechs Studien mit insgesamt 3661 Patienten in vier Vergleichen wurden im Rahmen dieser Arbeit bewertet. Grundlage der verwendeten Vergleiche bildeten die in der Leitlinie der EAU (European Association of Urology) empfohlenen Standardtherapien der jeweiligen Therapielinien. Die Qualität der Evidenz wurde für vier patientenrelevante Endpunkte (Ein-Jahres-Mortalität, Lebensqualität, Auftreten unerwünschter Ereignisse, Tumorremission) separat unter Verwendung des GRADE-Systems bewertet und für den Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität in der Arbeit dargestellt.

Es konnte keine Evidenz für einen Vorteil der Monotherapie mit IFN- α im Vergleich zu den heute empfohlenen zielgerichteten Standardtherapien in der Erstlinientherapie für die bewerteten Endpunkte gefunden werden.

Die Bedeutung der unspezifischen Immuntherapien beschränkt sich für IFN- α auf die Kombination mit Bevacizumab. Es gibt Evidenz für einen Behandlungsvorteil dieser Therapiekombination in der Erstlinientherapie im Vergleich zu IFN- α bei Patienten mit mNZK und gutem oder intermediärem Risiko-Prognose-Score.

In der Zweitlinie nach anti-angiogenetischer Vortherapie zeigten Patienten, die mit Nivolumab, einem PD-1-Antikörper behandelt wurden, ein verbessertes Gesamtüberleben gegenüber der mit Everolimus behandelten Gruppe (HR 0,73; 95% KI 0,6-0,89) und eine reduzierte Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,70; 95% KI 0,56-0,87). Die vorliegende Evidenz rechtfertigt das zügige Update aktueller Leitlinien mit Empfehlung von Nivolumab ab der Zweitlinientherapie.

Für den optimierten Einsatz der neuen immunonkologischen Therapien sind weitere Studienergebnisse und Erkenntnisse der translationalen Forschung notwendig. Ziel ist die Entwicklung prädiktiver Marker, die die Auswahl geeigneter Patienten für die neue Therapieform verbessern. Laufende Studien mit integrierten Biomarker-Programmen sollen Fragen zum Potential der zielgerichteten Immuntherapien in der Erstlinientherapie, sinnvollen Kombinationen oder einer optimalen Behandlungsdauer beantworten.

Moldenhauer, Ines: Die aktuelle Rolle der Immuntherapie bei der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung von Interferon- α und zielgerichteten Immuntherapien – eine systematische Übersichtsarbeit, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 80 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole	III
1 Einleitung	1
1.1 Das metastasierte Nierenzellkarzinom.....	1
1.2 Die Entwicklung der systemischen Therapie des mNZK.....	3
2 Zielstellung	6
3 Material und Methoden	7
3.1 Protokollerstellung.....	7
3.2 Auswahlkriterien der Studien.....	7
3.2.1 Primäre und sekundäre Endpunkte und deren Erhebung.....	9
3.3 Suchstrategie.....	10
3.4 Datensammlung und Datenanalyse.....	11
3.4.1 Studienidentifikation.....	11
3.4.2 Datenextraktion, Datenmanagement und Datensynthese.....	12
3.4.3 Untersuchungen zur Heterogenität und Subgruppenanalysen.....	14
3.4.4 Beurteilung der Verzerrungsrisiken.....	14
3.4.5 Beurteilung der Qualität der Evidenz mit dem GRADE-System.....	16
4 Ergebnisse.....	17
4.1 Ergebnisse der Suche – ein- und ausgeschlossene Studien.....	17
4.2 Ergebnisse Vergleich eins – IFN- α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie.....	19
4.2.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien des Vergleichs eins.....	19
4.2.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität.....	20
4.2.3 Lebensqualität.....	22
4.2.4 Verträglichkeit und Sicherheit.....	23
4.2.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission.....	24
4.3 Ergebnisse Vergleich zwei – IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie.....	25
4.3.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien des Vergleichs zwei.....	25
4.3.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität.....	26
4.3.3 Lebensqualität.....	28
4.3.4 Verträglichkeit und Sicherheit.....	28
4.3.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission.....	29
4.4 Ergebnisse Vergleich drei – IFN- α plus Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie.....	30
4.4.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studie des Vergleichs drei.....	30
4.4.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität.....	30

4.4.3	Lebensqualität	31
4.4.4	Verträglichkeit und Sicherheit	31
4.4.5	Progressionsfreies Überleben und Tumorremission	31
4.5	Ergebnisse Vergleich vier – Zielgerichtete Immuntherapie vs zielgerichtete Standardtherapie nach VEGFR-Vorbehandlung	31
4.5.1	Beschreibung der eingeschlossenen Studie des Vergleichs vier.....	31
4.5.2	Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität.....	32
4.5.3	Lebensqualität	33
4.5.4	Verträglichkeit und Sicherheit	34
4.5.5	Progressionsfreies Überleben und Tumorremission	34
4.6	Ergebnisse zu den Verzerrungsrisiken.....	35
5	Diskussion.....	37
5.1	Diskussion der Methodik und der Qualität der Evidenz.....	37
5.2	Die Rolle von IFN- α im Zeitalter der zielgerichteten Therapien.....	38
5.3	Die aktuelle Rolle der zielgerichteten Immuntherapien.....	42
5.4	Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und Ausblick.....	44
6	Zusammenfassung.....	47
7	Literaturverzeichnis	49
8	Thesen.....	64
9	Anlagen	66
Anlage 1:	Suchstrategie	66
Anlage 2:	Datenextraktionsformular	70
Anlage 3:	Zusätzliche Informationen zu eingeschlossenen Studien.....	74
Anlage 4:	Übersicht über die nach Volltextbeurteilung ausgeschlossenen Studien.....	78
Anlage 5:	Übersicht zu laufenden Studien mit zielgerichteten Immuntherapien.....	79
Anlage 6:	Beurteilung der Verzerrungsrisiken	80

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxisches Lymphozyten-Antigen-4
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency - Europäische Arzneimittelbehörde
EQ-VAS	Gesundheitsfragebogen EuroQol Gruppe– Visuelle Analogskala
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FDA	Food and Drug Administration -US Behörde für Lebens- und Arzneimittel
FKSI-DRS	Functional Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HIF	Hypoxie induzierender Faktor
HR	Hazard Rate (engl. hazard ratio)
I ²	Quantifiziert die statistische Heterogenität von Behandlungseffekten
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IMDC	International Metastatic Renal Cancer Database Consortium
ISUP	International Society of Urological Pathology
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
LDH	Laktatdehydrogenase
MD	Mittlere Differenz
MID	Minimal Important Difference
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
mNZK	metastasiertes Nierenzellkarzinom
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NZK	Nierenzellkarzinom
n	Anzahl

OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Wahrscheinlichkeit
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PDGF(R)	Platelet Derived Growth Factor (Receptor)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
p.o.	per os
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
s.c.	subcutan
Tab.	Tabelle
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
UICC	Union Internationale contre le cancer
VEGF (R)	Vascular Endothelial Growth Factor (Receptor)
VHL	Von Hippel-Lindau
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Das metastasierte Nierenzellkarzinom

Bösartige Neubildungen an der Niere können von verschiedenen Geweben ausgehen. Etwa 90% aller malignen Tumore der Niere sind Nierenzellkarzinome (NZK). Das Nierenzellkarzinom ist eine Erkrankung älterer Menschen mit einem mittleren Erkrankungsalter für Männer bei 68 Jahren und für Frauen bei 72 Jahren. In Deutschland werden für das Jahr 2016 10.400 Neuerkrankungen bei Männern und 6300 bei Frauen prognostiziert (Robert Koch-Institut 2015). Rauchen, Bluthochdruck und Übergewicht werden als die wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für die Entstehung eines NZK angesehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2015). Als mögliche weitere Risikofaktoren werden erhöhter Alkoholkonsum, chronische Niereninsuffizienz sowie Analgetika- und Diuretikaabusus diskutiert (Fornara und Hoda, 2011). Eine genetische Prädisposition wie beim Hippel-Lindau-Syndrom oder Birt-Hogg-Dubè-Syndrom ist eher selten und wird bei ca. 3% der Patienten mit NZK in Verbindung gebracht (Robert Koch-Institut 2015).

Es werden drei häufigere Typen des NZK unterschieden, das klarzellige NZK (Häufigkeit: 70-85%), das papilläre NZK Typ I (niedrig maligne) und II (hoch maligne) (Häufigkeit: 7-15%) sowie das chromophobe NZK in 5-10% der Fälle (Escudier et al. 2014). Als Ursprungsort für die klarzellige und papilläre Variante des NZK gelten die Zellen des proximalen Tubulus, während sich das chromophobe Karzinom von distalen Tubuluszellen ausgehend entwickelt. Die histologischen Subtypen weisen spezifische Mutationen auf. Beim klarzelligen NZK werden bei etwa 80% der sporadisch auftretenden Fälle Veränderungen durch Deletion, Mutation oder Methylierung auf dem kurzen Arm von Chromosom 3 festgestellt, die zu einer Inaktivierung des hier befindlichen von-Hippel-Lindau-(VHL)-Gens, einem Tumorsuppressor-Gen führen, welches für die Pathogenese des NZK eine wichtige Rolle spielt (Escudier et al. 2008). Die histologische Differenzierung sollte standardmäßig nach dem kürzlich aktualisierten WHO-ISUP-Graduierungssystem (ISUP-International Society of Urological Pathology) (Srigley et al. 2013; Moch et al. 2016) erfolgen, welches für papilläre und klarzellige NZK anwendbar ist.

Die Klassifikation des NZK erfolgt auf Basis der 2009 und 2012 modifizierten TNM- und UICC-Kriterien (Sobin et al. 2009; Wittekind 2012). Ausschlaggebend für die Einteilung sind dabei die Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), der Befall der Lymphknoten (N) sowie das Vorliegen von Fernmetastasen (M).

Etwa bei einem Viertel der Patienten liegt bereits zum Diagnosezeitpunkt eine metastasierte Erkrankung vor, was für die Prognose und Therapie eine entscheidende Rolle spielt (Siegel et al. 2013). So lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung in den USA bei 92,1%, während sie bei Patienten mit einer metastasierten Erkrankung mit 11,8% angegeben wurde.

In absteigender Häufigkeit finden sich Metastasierungen in der Lunge, den Lymphknoten, Knochen, Leber, ZNS und der Haut (Howlader et al. 2015).

Zur standardisierten Bewertung von Risiko- und Prognosefaktoren, zur Therapieüberwachung und als Grundlage für die Auswahl der systemischen Therapie beim metastasierten NZK (mNZK) werden unterschiedliche Prognose-Scores verwendet. Am weitesten verbreitet ist der „Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre“ (MSKCC) Prognose-Score (Motzer et al. 2002) (Tab. 1). Basierend auf der Anzahl der zutreffenden Kriterien erfolgt eine Einteilung in drei Risikogruppen. Dieser Score wurde bei Interferon-behandelten Patienten entwickelt und validiert (Motzer et al. 2002) und wurde zur Stratifizierung von Patienten in großen klinischen Zulassungsstudien verwendet. Die Prognosegruppen unterscheiden sich deutlich im Gesamtüberleben. Insgesamt wurden 463 Patienten mit einem fortgeschrittenen NZK aus sechs klinischen Studien betrachtet. Patienten in der guten Prognosegruppe zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 29,6 Monaten (95% KI 20,9 bis 37,8), während Patienten der ungünstigen Risikogruppe 4,9 Monate (95% KI 4,3 bis 6,3) erreichten (Motzer et al. 2002).

Tab. 1: MSKCC Risikofaktoren und Risiko-Prognose-Score nach Motzer (Motzer et al. 2002)

Risikofaktoren	
LDH > 1,5 des oberen Normwertes	
Karnofsky Index < 80%	
Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes	
Calcium (korrigierter Wert) > 2,5 mmol/l	
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr	
Für jeden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben.	
Anzahl der Risikofaktoren	Risiko-Prognose-Score
0	gut
1-2	intermediär
3-5	ungünstig

Eine Weiterentwicklung erfolgte nach Einführung der zielgerichteten antiangiogenetischen Therapien mit TKI (Tyrosinkinaseinhibitoren), mTOR-Inhibitoren (mTOR - mammalian Target of Rapamycin) und monoklonalen Antikörpern in die systemische Therapie. Das „International Metastatic Renal Cancer Database Consortium“ (IMDC) hat ein entsprechendes Risikomodell validiert, um eine möglichst genaue Prognose für die mit zielgerichteten Therapien behandelten Patienten zu erhalten (Heng et al. 2009; Heng et al. 2013) (Tab. 2). Dabei wurden die Faktoren Thrombozytose und Neutrophilie zu den Risikofaktoren hinzugefügt, LDH wird nicht mehr verwendet.

Tab. 2: IMDC-Risikofaktoren und Risiko-Prognose-Score nach Heng (Heng et al. 2013)

Risikofaktoren		
Karnofsky Index < 80%		
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie < 1 Jahr		
Hämoglobin unterhalb des Normwertes		
Calcium oberhalb des Normwertes		
Neutrophile oberhalb des Normwertes		
Thrombozyten oberhalb des Normwertes		
Für jeden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben.		
Anzahl der Risikofaktoren	Risiko-Prognose-Score	Medianes Gesamtüberleben (Monate, 95% KI)
0	gut	43,2 (31,4-50,1)
1-2	intermediär	22,5 (18,7-25,1)
3-6	ungünstig	7,8 (6,5-9,7)

Die Wahl der Therapie hängt insbesondere davon ab, wie weit sich der Tumor ausgebreitet hat und ob bereits Metastasen vorhanden sind. Die zytoreduktive Nephrektomie stellt auch für das mNZK die erste Therapieoption im Sinne einer palliativen Maßnahme dar (Fornara und Hoda 2011). Eine Resektion von Metastasen sollte vor Beginn einer systemischen Behandlung eines mNZK geprüft werden und eine Entscheidung für eine Metastasenresektion interdisziplinär abhängig vom individuellen Verlauf der Erkrankung und den patienteneigenen Faktoren wie beispielsweise dem Alter, Vorerkrankungen, Performancestatus in Absprache mit dem Patienten getroffen werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2015).

1.2 Die Entwicklung der systemischen Therapie des mNZK

Das NZK wird als immunogener Tumor eingeordnet. Aufgrund hoher intratumoraler Immuzellinfiltration (Geissler et al. 2015) und beobachteten seltenen Spontanremissionen, die eine Rolle immunologischer Mechanismen für den Verlauf der Erkrankung wahrscheinlich machen, wurden verschiedene immunbasierte Therapieoptionen entwickelt (Michael und Pandha 2003; Rayman et al. 2004). Bis zum Jahr 2006 war die unspezifische Immuntherapie die beste verfügbare systemische Therapieoption. Dabei wurden hauptsächlich Zytokine wie Interferon- α (IFN- α) und Interleukin-2 (IL-2) und deren Kombinationen eingesetzt und in klinischen Studien geprüft. Bei Behandlung mit einer Hochdosis-IL-2 Therapie, die 1992 von der FDA (US Food and Drug Administration) auf Grund von Phase II-Studiendaten zugelassen wurde (Fyfe et al. 1995), wurden in wenigen Fällen langanhaltende Komplettremissionen beobachtet. Aufgrund schwerwiegender Toxizität mit insbesondere kardialen und hämodynamisch wirksamen Ereignissen ist diese Behandlung nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand im klinischen Setting anzuwenden. Bisher ist es nicht gelungen, entsprechende Kriterien oder Biomarker zu eruieren, die die Auswahl geeigneter Patienten, die von einer derartigen Therapie profitieren würden, ermöglichen (McDermott et al. 2015), so dass diese Therapie aktuell nicht mehr als Standardtherapie empfohlen

wird. Ein Überlebensvorteil konnte in randomisierten klinischen Studien nicht gezeigt werden (Yang et al. 2003b).

Die Wirkung von IFN- α beim mNZK und anderen malignen Tumoren beruht auf antiproliferativen und proapoptischen Effekten und führt zu immunstimulierenden und anti-angiogenetischen Wirkungen, teilweise durch Erhöhung der lytischen Aktivität der NK Zellen und vermehrter Expression von MHC auf Tumorzellen (Dorr 1993; Bracarda et al. 2013). Interferone werden von verschiedenen Zellen gebildet, so dass man nach ihrer Herkunft α -, β und γ -Interferone unterscheidet (Jonasch und Haluska 2001). Von diesen drei Subtypen wurde IFN- α am häufigsten in Studien verwendet (Coppin et al. 2007). Die eher niedrigen mittleren Ansprechraten in den Studien von 6-15% bei einem medianen Überlebensvorteil von etwa 3,8 Monaten bei einem Gesamtüberleben etwa 13 Monaten, selten beobachtete Komplettremissionen, verbunden mit teilweise schlecht tolerablen Toxizitäten dieser Therapien waren klinisch nicht zufriedenstellend und führten zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität während der Behandlung (Coppin et al. 2007). Sehr häufig wurden Allgemeinsymptome wie Anorexie, Fieber, Fatigue, Kopfschmerzen oder Myalgien beschrieben, auch Diarrhoen treten sehr häufig auf, sind in der Regel aber gut behandelbar (Jonasch und Haluska 2001). Diese unspezifischen Immuntherapien führen allerdings nicht nur zur Aktivierung des Immunsystems gegen Tumorzellen, sondern auch zur Erhöhung von regulatorischen T-Zellen (Treg) und erniedrigten Konzentrationen von zirkulierenden dendritischen Zellen, die möglicherweise teilweise für die Limitationen der Therapien verantwortlich sind (Ahmadzadeh und Rosenberg 2006; van der Vliet et al. 2007).

Die gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Studien gestaltete sich schwierig, insbesondere wegen der Verwendung uneinheitlicher Dosen und Applikationsarten (subkutan vs. intravenös, hochdosiert vs. niedrigdosiert) und der unterschiedlichen Anteile nephrektomierter Patienten (Johannsen et al. 2007). Es konnte kein international anerkanntes, einheitliches Schema für die Behandlung der metastasierten Erkrankung etabliert werden.

Das Verständnis der molekularen Mechanismen in der Tumorentstehung und – progression hat zur Einführung der zielgerichteten Therapien in die Behandlung des mNZK geführt.

Die Entdeckung der VHL-Mutation bei Patienten mit der VHL-Erkrankung (Latif et al. 1993) sowie die Erkenntnis, dass bei über 80% der meist sporadischen, klarzelligem NZK eine derartige Mutation vorliegt, führte zur Entwicklung und zum Einsatz der Angiogenese-Inhibitoren beim mNZK (Yang et al. 2003a; Patel et al. 2006). Durch Inaktivierung des von Hippel-Lindau-Gens kommt es zu einer Akkumulation des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF), was im Ergebnis zur Überexpression des „vascular endothelial growth factors“ (VEGF) und des „platelet derived growth factors“ (PDGF) führt und die Neoangiogenese forciert (Patel et al. 2006).

Seit 2006 konnte durch die Einführung von Multikinaseinhibitoren, Angiogeneseinhibitoren und Inhibitoren von mTOR (mammalian Target of Rapamycin) eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erzielt werden

(Coppin et al. 2011). Bei den meisten Patienten werden im Krankheitsverlauf mehrere Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprofil im Sinne einer Sequenztherapie eingesetzt. Die optimale Sequenz ist bisher nicht gefunden (Ljungberg et al. 2015), das mediane Gesamtüberleben in aktuellen Studien hat mit ca. 30 Monaten ein Plateau erreicht (Motzer et al. 2013b; Motzer et al. 2014; Eichelberg et al. 2015). Eine Heilung der Erkrankung lässt sich mit den heute verfügbaren Substanzen nur selten erreichen (Iacovelli et al. 2014). Die getesteten Kombinationen lieferten für die Erstlinientherapie insgesamt enttäuschende Ergebnisse mit erhöhten Toxizitäten bei nicht verbesserter Wirksamkeit (z.B. Negrier et al. 2011; Rini et al. 2014, Ravaud et al. 2015). Die bisher einzig erfolgreich getestete Kombination bei anti-angiogenetisch vorbehandelten Patienten von Lenvatinib und Everolimus vs. Everolimus mit deutlich verbessertem progressionsfreien Überlebensdaten (HR 0,40; 95% KI 0,24-0,68) (Motzer et al. 2015b) wurde im Mai 2016 von der FDA zugelassen.

Aktuell erlebt die Immuntherapie des NZK durch den Einsatz zielgerichteter Substanzen eine Renaissance. Mit Ipilimumab wurde 2011 erstmals eine immunonkologische Substanz beim metastasierten Melanom auf Grund der Daten von (Hodi et al. 2010) zugelassen. Diese immunonkologischen Substanzen zielen nicht direkt auf den Tumor ab, sondern greifen selektiv in das Immunsystem des Patienten ein mit dem Ziel, es nachhaltig zu mobilisieren und in der immunologischen Umgebung des Tumors genau die Signalwege zu beeinflussen, die die Tumorzellen nutzen, um ihre Erkennung und Zerstörung zu verhindern. Aktivierte zytotoxische T-Zellen sind prinzipiell in der Lage, Tumorzellen anzugreifen und zu töten. Damit eine aktivierte T-Zelle keinen unkontrollierten Schaden beispielsweise im Sinne einer überschießenden Autoimmunreaktion anrichtet, verfügt sie über Mechanismen, um diese Aktivierung zu bremsen. Diese Mechanismen werden durch Oberflächenmoleküle auf T-Zellen und deren korrespondierende Liganden auf Tumorzellen oder antigenpräsentierenden Zellen vermittelt. Als Zielstrukturen werden derzeit das zytotoxische T-Lymphozytenantigen-4 (CTLA-4) mit seinen Liganden CD80 (B7-1) und CD86 (B7-2) und der „programmed death 1“ (PD-1-Rezeptor) und seine Liganden PD-L1 und PD-L2, therapeutisch genutzt und in klinischen Studien geprüft (Bedke et al. 2015). Durch spezifische Antikörper wird die „Checkpoint“-vermittelte Inhibierung tumorreaktiver T-Zellen reduziert und diese in die Lage versetzt, wieder Tumorzellen erkennen und bekämpfen zu können.

Nachdem in einer offenen, randomisierten Phase III-Studie (Checkmate-025, NCT01668784, Motzer et al. 2015a) Nivolumab, ein humanisierter, gegen PD-1 gerichteter Antikörper, erstmals bei vorbehandelten Patienten mit mNZK eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen konnte, erfolgte die Zulassung dieser Substanz im November 2015 von der FDA und im April 2016 durch die EMA (European Medicines Agency) auch in dieser Indikation.

2 Zielstellung

Der Immuntherapie wird beim mNZK aufgrund beobachteter Spontanremissionen und relevanter Ansprechraten eine im Vergleich zu den meisten anderen Tumorentitäten besondere Bedeutung zugeschrieben. Im Jahr 2000 wurde dazu von Coppin et al. erstmals ein Cochrane-Review publiziert, der in den Jahren 2005 und 2007 fortgeschrieben wurde (Coppin et al. 2007). Die aktuellste Version basiert auf einer systematischen Suche von Mai 2006. Zu diesem Zeitpunkt stellte die zytokin-basierte Immuntherapie die klinisch wirksamste systemische Therapie dar mit moderatem Ansprechen und gering verbessertem Gesamtüberleben insbesondere für Patienten mit günstiger Risikoprognose und nicht konsumierender Erkrankung.

Mit einem besseren Verständnis der molekularen Grundlagen der Entstehung und des Fortschreitens des NZK rückten insbesondere ab dem Jahr 2006 die zielgerichteten molekularen Therapien in den Fokus der Entwicklung. Inzwischen sind eine Reihe von Substanzen aus der Gruppe der Kinase- und Angiogenese-Inhibitoren zur Behandlung des mNZK in verschiedenen Therapielinien zugelassen. Es konnte eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens mit diesen Substanzen gezeigt werden, eine dauerhafte Remission bleibt jedoch die Ausnahme (Iacovelli et al. 2014).

Die Erkenntnisse komplexer immunologischer Prozesse und Interaktionen zwischen Tumor – und körpereigenen T-Zellen sowie in der immunologischen Umgebung des Tumors haben die Rolle der Immuntherapie auch bei der Behandlung des mNZK zurück in den Blickpunkt des Interesses gerückt und führen derzeit zur Testung von Immuncheckpoint-Inhibitoren auf ihre Wirksamkeit im Rahmen klinischer Studien (Massari et al. 2015). Auch verschiedene Vakzinierungsstrategien sind Gegenstand intensiverer Forschung beim Nierenzellkarzinom (Combe et al. 2015).

Aufgrund dieser neuen Optionen in der zielgerichteten Immuntherapie des mNZK wurde im Auftrag der Cochrane-Urologie-Gruppe ein Update des Cochrane-Reviews zur Immuntherapie des mNZK mit dem Ziel erarbeitet, die aktuelle Rolle der unspezifischen Immuntherapien im Zeitalter des breiten, leitliniengestützten Einsatzes der zielgerichteten Medikamente beim mNZK herauszuarbeiten und die Rolle der neuen, zielgerichteten Immuntherapien bei der Behandlung des mNZK einzuordnen. Grundlage der verwendeten Vergleiche waren dabei die in der EAU-Leitlinie (European Association of Urology) empfohlenen Standardtherapien der jeweiligen Therapielinien (Ljungberg et al. 2015). Dabei wurden die immunologisch wirksamen Medikamente in Form der alleinigen Therapie, aber auch in Kombination mit den zielgerichteten Medikamenten betrachtet.

Im Cochrane-Review wurde die Evidenz aller aktuell untersuchten immuntherapeutischen Interventionen hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit betrachtet und eingeordnet, während sich die vorliegende Dissertationsschrift schwerpunktmäßig auf die Rolle der Therapie des mNZK mit Interferon- α als Form der unspezifischen Immuntherapie und dem Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren als Form der zielgerichteten Immuntherapie beschäftigt.

3 Material und Methoden

3.1 Protokollerstellung

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer systematischen Übersichtsarbeit, die im Auftrag der Cochrane Collaboration durchgeführt wurde. Als unabhängige, nicht-kommerzielle Organisation stellt sie ein weltweites Netzwerk von Wissenschaftlern, Ärzten und anderen Entscheidungsträgern in über 100 Ländern dar, deren Hauptaufgabe es ist, die vorliegende Evidenz in systematischen Übersichtsarbeiten in der Medizin zusammenzufassen, diese laufend zu aktualisieren und zu verbreiten (Cochrane Collaboration 2011).

Nach den Vorgaben der Cochrane Collaboration wurde vor Beginn der Arbeiten ein Review-Protokoll erstellt, welches eindeutige Angaben zu den zu untersuchenden Hypothesen, zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, den primären und sekundären Endpunkten und dem methodischen Vorgehen enthält. Dieses Protokoll wurde nach einem Review-Verfahren in der Cochrane Database of Systematic Reviews veröffentlicht (Unverzagt et al. 2015) und bildete Grundlage für die Durchführung der systematischen Übersichtsarbeit. Die Autorin der vorliegenden Dissertationsschrift war Koautorin dieses Protokolls. Die systematische Übersichtsarbeit wurde im Juni 2016 fertiggestellt, nach positivem Feedback der Reviewer erfolgt derzeit die Bearbeitung der Kommentare (Unverzagt et al. 2016).

3.2 Auswahlkriterien der Studien

Studientypen

Es wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sowie Studien mit einer quasi-zufälligen Zuteilung der Studienteilnehmer mit oder ohne Verblindung eingeschlossen. Studien mit einem Cross-over-Design und cluster-randomisierte Studien wurden ausgeschlossen.

Studienteilnehmer

Eingeschlossen wurden Studien mit Teilnehmern mit einem histologisch gesicherten mNZK im Stadium IV der aktuellen TNM-Klassifikation (T4, jedes N, M0 oder jedes T, jedes N, M1) (Sobin et al. 2009; Wittekind 2012).

Der Einschluss von Studien mit Teilnehmern mit lokal fortgeschrittenem Tumorstadium wurde erlaubt, sofern die Mehrzahl der Studienteilnehmer eine metastasierte Erkrankung aufwies. Studien, die ausschließlich oder mehrheitlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem NZK eingeschlossen haben, wurden nicht betrachtet.

Studien, die den Einschluss von Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten erlaubten, wurden berücksichtigt, wenn separate Ergebnisse für die Patienten mit einem mNZK publiziert wurden.

Sofern zutreffend, wurden die Anzahl der Vortherapien und vorherige Tumornephrektomien dokumentiert (siehe Anlage 3 – Tab. 16). Informationen zur Tumorhistologie wurden ebenfalls erhoben.

Interventionen

Es wurden Studien eingeschlossen, die in der experimentellen Intervention oder der Kontrolle mindestens ein immuntherapeutisches Medikament verwendeten. Die Therapie der Interventions- oder der Kontrollgruppe mussten in einer aktuellen, evidenzbasiert erstellten Leitlinie als Standardtherapie anerkannt sein (Escudier et al. 2014; Ljungberg et al. 2015). Die Auswahl der Leitlinien wurde im Review-Protokoll festgelegt und erfolgte auf der Basis verschiedener Kriterien wie der inhaltlichen Eignung, der generellen Anwendbarkeit und der redaktionellen Unabhängigkeit. Zur Darstellung in dieser Arbeit wurde die Leitlinie der EAU (European Association of Urology) als (Ljungberg et al. 2015) (Tab. 3) verwendet.

Tab. 3: Evidenz-basierte Empfehlungen zur systemischen Therapie des mNJK der EAU (Ljungberg et al. 2015)

Histologie	MSKCC Risikogruppe ¹	Standard	Evidenzlevel ³	
Erstlinientherapie				
klarzellig	gut	Sunitinib	1b	
	intermediär	Pazopanib	1b	
		Bevacizumab+ IFN- α	1b	
klarzellig	ungünstig ²	Temsirolimus	1b	
		Sunitinib	1b	
		Pazopanib	1b	
nicht klarzellig	alle	Sunitinib	2a	
		Everolimus	2b	
		Temsirolimus	2b	
Zweitlinientherapie				
klarzellig	gut	Axitinib	nach VEGFR-Vorbehandlung	2a
		Sorafenib		2a
		Everolimus		2a
	intermediär	Sorafenib	nach Zytokin-Vorbehandlung	1b
		Axitinib		2a
		Pazopanib		2a
klarzellig	ungünstig ²	jede zielgerichtete Therapie	4	
nicht klarzellig	alle	jede zielgerichtete Therapie	4	
Drittlinientherapie				
klarzellig	alle	Everolimus	nach VEGFR-Vorbehandlung	2a
		Sorafenib	nach mTOR-Vorbehandlung	1b
spätere Therapielinien				
klarzellig		jede zielgerichtete Therapie	4	

IFN- α - Interferon- α , VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
mTOR - mammalian Target of Rapamycin

1 - siehe Tab. 1

2 - Kriterien für die ungünstige MSKCC-Risikogruppe in der Studie (Hudes et al. 2007), abweichend von 1, als zusätzlicher Risikofaktor wurde die Anzahl der Metastasen betrachtet

3 - nach CEBM (Centre for Evidence-based Medicine) 2009

Folgende experimentelle Interventionen wurden im Studienprotokoll definiert:

1. Interleukin allein oder in Kombination mit anderen Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien
2. IFN- α allein oder in Kombination mit anderen Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien
3. Behandlung mit Vakzinen allein oder in Kombination mit anderen Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien
4. Adoptive T-Zell-Therapien
5. Zielgerichtete Immuntherapien (Immuncheckpoint-Inhibitoren) allein oder in Kombination mit anderen Immuntherapien oder zielgerichteten Therapien
6. Andere Immuntherapien, die während der Suche gefunden wurden

Folgende Therapien der Vergleichsgruppe (Standardtherapie) wurden definiert:

1. Zielgerichtete Therapien in Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie
2. IFN- α in Kombination mit Bevacizumab in der Erstlinientherapie

3.2.1 Primäre und sekundäre Endpunkte und deren Erhebung

Die Wirksamkeit und Sicherheit der experimentellen Interventionen wurden anhand folgender primärer Endpunkte bewertet:

- Gesamtüberleben (Overall Survival - OS) und Ein-Jahres-Mortalität
- Lebensqualität (Quality of life - QoL)
- Unerwünschte Ereignisse (Adverse events - AEs) mit CTCAE Grad ≥ 3

Zusätzlich wurden folgende sekundäre Endpunkte betrachtet:

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival - PFS)
- Tumorremission (Tumoransprechen)

Dabei wurden das Gesamtüberleben und die Ein-Jahres-Mortalität als objektiv erhobene Endpunkte definiert, während alle anderen primären und sekundären Endpunkte als subjektiv erhoben betrachtet wurden.

Das Gesamtüberleben beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Todesursache. Die Beschreibung des Gesamtüberlebens erfolgte in den Studien in der Regel über Kaplan-Meier-Kurven. Dabei wurden sowohl die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses als auch Zensierungen berücksichtigt. Zusätzlich wurde die Ein-Jahres-Mortalität angegeben, welche die Anzahl der Todesfälle innerhalb eines Jahres nach Randomisierung darstellt.

Zur Erhebung der Lebensqualität wurden folgende standardisierte, teilweise tumor-spezifische, validierte Fragebögen verwendet, die von den Patienten ausgefüllt wurden. Die Bewertung wurde über die als klinisch relevant betrachteten minimalen Differenzen (MID – Minimal Important Difference) vorgenommen:

- FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy)- MID: vier Punkte bei Verbesserung, acht Punkte bei Verschlechterung der Scores (Ringash et al. 2007)
- FKSI-15 (Functional Kidney Symptom Index), ein aus 15 Indizes bestehender Fragebogen zu nierenspezifischen Symptomen, MID: drei bis fünf Punkte (Cella et al. 2006)
- FKSI-DRS (FKSI-Disease-Related Symptoms), ein auf neun, besonders nierenkarzinom-spezifische Indizes reduzierter Fragebogen, MID: zwei bis drei Punkte (Cella et al. 2007)
- EQ-5D (Euro QoL Group Index) mit 5 Fragen zur Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes, MID: 0,06 bis 0,08 (Pickard et al. 2007)
- EQ-VAS - visuelle Analogskala zur Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes, MID: 0,07 (Pickard et al. 2007).

Die unerwünschten Ereignisse wurden in den Einzelstudien entsprechend der jeweils gültigen Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Versionen 3.0 oder 4.0) graduiert.

Das progressionsfreie Überleben und die Tumorremission wurden anhand der RECIST-Kriterien (**R**esponse **E**valuation **C**riteria **I**n **S**olid **T**umors) während der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Versterben gemessen (Eisenhauer et al. 2009). Das progressionsfreie Überleben beschreibt dabei die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten, nach RECIST dokumentierten Progress des Tumors oder dem Tod. Das Therapieansprechen bzw. die Tumorremission wird nach RECIST in vier Kategorien eingeteilt (komplette oder partielle Remission, stabile Erkrankung oder Krankheitsprogression). Als Grundlage für objektives Ansprechen wurden in der Übersichtsarbeit die kompletten und partiellen Remissionen bewertet (Eisenhauer et al. 2009).

3.3 Suchstrategie

Bestandteil des Protokolls war die Festlegung einer umfassenden Suchstrategie zur Identifizierung der geeigneten Studien. In die elektronische Suche wurden folgende Datenbanken jeweils von Beginn der Erfassung einbezogen:

- Cochrane Library (via wiley.com, Suche am 15. April 2015 und 16. Februar 2016) mit folgenden speziellen Datenbanken:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
- MEDLINE (via Ovid; Suche am 14. April 2015 und 7. März 2016)
- EMBASE (via Ovid; Suche am 14. April 2015 und 3. März 2016)

Bei der Suche in MEDLINE wurde der von der Cochrane-Gruppe entwickelte Filter zur Erhöhung der Sensitivität und Präzision beim Auffinden randomisierter Studien verwendet (Lefebvre et al. 2011) und für die anderen Datenbanken entsprechend angepasst.

Einschränkungen der Suche bezüglich der Sprache, des Suchzeitraumes und der Formate wurden nicht vorgenommen.

Zusätzlich wurde in folgenden Datenbanken gesucht:

- ClinicalTrials.gov (Suche am 27. September 2015 und 21. März 2016)
- World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (Suche am 27. September 2015 und 21. März 2016)
- EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Datenbank klinischer Studien mit Beteiligung der EORTC (Suche am 27. September 2015 und 21. März 2016)
- Web of Science Core Collection - Meeting Abstracts (Suche am 16. April 2015 und 3. März 2016).

Weitere Details zur Suche sind der Anlage 1 zu entnehmen.

Zusätzlich zur systematischen Suche wurden in einer Handsuche Referenzlisten eingeschlossener Studien, relevante Sekundärliteratur sowie Übersichtsarbeiten und systematische Reviews nach weiteren geeigneten Studien durchsucht.

Es wurden die Erstautoren der eingeschlossenen Studien kontaktiert, um Informationen zu weiteren Studien zu erhalten.

Im Zeitraum Februar bis März 2016 wurden die Hersteller von Arzneimitteln, die zur Behandlung des NZK zugelassen sind und von aktuell in klinischen Prüfungen befindlichen Prüfsubstanzen durch die Autorin kontaktiert, um Informationen zu laufenden oder geplanten klinischen Studien zu erhalten.

Einige Wissenschaftler und Mediziner, die zum Thema NZK forschen oder an der aktuell publizierten evidenz-basierten deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms mitgearbeitet haben, wurden im Rahmen des 67. Kongresses der DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.) im September 2015 kontaktiert und um relevante Informationen gebeten.

3.4 Datensammlung und Datenanalyse

3.4.1 Studienidentifikation

Es wurde das Literaturverwaltungsprogramm "Citavi" (Version 5.2) zur Bearbeitung der Literatur und zur Entfernung doppelter Referenzen verwendet.

Bei Vorhandensein von doppelten oder ergänzenden Publikationen zu einer Studie wurden aus allen Materialien die maximal möglichen Informationen gewonnen. Dabei wurden die aktuellsten und vollständigsten Daten aus allen zur Verfügung stehenden Publikationen genutzt und die Publikation einer Studie priorisiert, die die längste Follow-up-Periode bezüglich unserer primären und sekundären Endpunkte abbildeten.

Alle mittels der beschriebenen Suchstrategie detektierten Referenzen wurden von zwei unabhängig voneinander arbeitenden Autoren, eine davon war die Autorin der Dissertationsschrift, in einem ersten Schritt auf der Basis der Informationen aus Titel und Abstrakt entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien des Review-Protokolls selektiert und die potentiell relevanten Studien zur weiteren Bearbeitung ausgewählt.

Alle relevanten Volltexte, Übersichtsartikel zu Studien sowie Kongressberichte zu laufenden Studien wurden durch zwei Autoren, eine davon war die Autorin der Dissertationsschrift, gesichtet und in einzuschließende, auszuschließende und laufende Studien klassifiziert. Aus den studienrelevanten Datenbanken (ClinicalTrials.gov; WHO-ICTRP, EORTC) wurden geeignete Studien ebenfalls von zwei Autoren unter Mitarbeit der Autorin ausgewählt.

Bei Unstimmigkeiten wurde eine Entscheidung durch Diskussion und abschließende Konsensbildung mit einem dritten Autor herbeigeführt (Frau PD Dr. S. Unverzagt). Bei fortbestehender Unklarheit wurden die Autoren der Studie kontaktiert und die Entscheidung anhand der zur Verfügung gestellten Informationen getroffen.

Für alle ausgeschlossenen Studien wurden die Gründe dokumentiert (siehe Anlage 4).

Grundlage des beschriebenen Vorgehens bildeten die Vorgaben der Cochrane-Gruppe im Handbuch zur Erstellung eines systematischen Reviews (Cochrane Collaboration 2011).

Der Prozess der Literaturlaufarbeitung und Studienselktion wurde in einem Flussdiagramm, adaptiert nach (Moher et al. 2009) dargestellt (siehe Kap. 4.1 der vorliegenden Arbeit).

3.4.2 Datenextraktion, Datenmanagement und Datensynthese

Zur Datenextraktion wurde ein Datenextraktionsformular genutzt, welches uns von der Cochrane-Urologie-Gruppe zur Nutzung bereitgestellt wurde (Cochrane Collaboration 2011; Schünemann et al. 2013) und durch unsere Arbeitsgruppe an den zu erarbeitenden Review bezüglich der Indikation und der Endpunkte angepasst wurde (Anlage 2). Vor Beginn der Datenextraktion wurde die Anwendung des Formulars getestet, um ggf. auftretende systematische und subjektive Fehlermöglichkeiten zu minimieren und eine konsistente Nutzung des Datenextraktionsformulars zu erreichen.

Die Daten der eingeschlossenen Studien wurden jeweils von zwei unabhängigen Autoren des Reviews unter Mitarbeit der Autorin extrahiert. Wesentliche Punkte waren dabei:

- Allgemeine Informationen (z. B. Titel, Autor, Publikation, Finanzierung)
- Studiencharakteristika
- Charakterisierung der Studienteilnehmer in Interventions- und Vergleichsgruppe

- Angaben zu den Interventionen
- Angaben zu den erhobenen Endpunkten und Ergebnisse
- Verzerrungsrisiken

Die Datenextraktionen beider Autoren wurden miteinander verglichen und Unstimmigkeiten wie oben beschrieben geklärt. Für wichtige fehlende Informationen wurden die Autoren der Studien kontaktiert und die Informationen angefordert.

Für die primären und sekundären Endpunkte wurden alle Informationen, die für die Berechnung der Gesamtstatistik benötigt wurden, extrahiert (siehe Anlage 2).

- für dichotome Endpunkte (AE, Tumoransprechen, Ein-Jahres-Mortalität) – Anzahl der Patienten mit den Ereignissen und Gesamtanzahl der Teilnehmer in den Gruppen. Aus dieser Vierfeldertafel konnten Relative Risiken (RR) und deren 95% Konfidenzintervalle (KI) ermittelt werden. $RR < 1$ beschreiben geringere Nebenwirkungen und geringere Ein-Jahres-Mortalität, $RR > 1$ ein besseres Tumoransprechen in der Interventionsgruppe. Die Ein-Jahres-Mortalität wurde aus dem Text, Kaplan-Meier-Kurven oder Tabellen bestimmt.
- für kontinuierliche Endpunkte (QoL) – Mittelwert oder Median zur Berechnung der Mittelwertdifferenz und Standardabweichung bzw. des 95% KI oder individuelle Daten, um diese Werte nachzuberechnen. Dabei sprechen positive mittlere Differenzen, die sich aus erhöhten Scores für die Patienten der Interventionsgruppe im Behandlungsverlauf ergeben, für eine bessere Lebensqualität der Interventionsgruppe.
- für Ereigniszeiten (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben) – Hazard Ratio (HR) als Effektmaß mit Angaben zum 95% KI direkt aus den Studienpublikationen oder indirekt aus den Kaplan-Meier-Kurven (Williamson et al. 2002; Tierney et al. 2007). $HR < 1$ beschreiben einen Vorteil, d. h. ein geringeres Ereignisrisiko für die Interventionsgruppe.

Die Ergebnisse der Einzelstudien und die nach Meta-Analysen zusammengefassten Effektmaße wurden mit 95% Konfidenzintervallen in Forest Plots zusammenfassend dargestellt.

Aufgrund der zu erwartenden Variation der Behandlungseffekte in den Einzelstudien und der Heterogenität der Studien untereinander erfolgte die Zusammenfassung der Effektmaße der Studien mit dem Random-Effects-Modell. Dieses Modell berücksichtigt dabei im Gegensatz zum Fixed-Effects-Modell, dass die Effektstärken auf Basis eines Stichprobenfehlers sowie auf der Basis von Unterschieden zwischen den Studien variieren und führt in der Regel breiteren Konfidenzintervallen und damit zu einer konservativeren Schätzung der Effektstärken (Ressing et al. 2009).

Die Auswahl der Modelle erfolgte in Abhängigkeit der Skalenniveaus der Effektschätzer nach den Vorgaben des Cochrane-Handbuchs (Cochrane Collaboration 2011). Für dichotome Daten wurde die Mantel-Haenszel-Methode und für kontinuierliche Endpunkte und Ereigniszeiten die generische Inverse-Varianz-Methode verwendet. In allen Methoden wird Studien mit großen Teilnehmerzahlen und einer größeren Präzision der Studieneffekte ein größeres Gewicht in der

Meta-Analyse zugewiesen als Studien mit kleinen Teilnehmerzahlen bzw. großer Varianz der Ergebnisse.

Zur Berechnung wurde die Software Review Manager Version 5.3 (RevMan 2014) genutzt.

Die Analyse der Patientendaten erfolgte nach Möglichkeit entsprechend ihrer ursprünglichen Gruppeneinteilung, unabhängig davon, ob sie die randomisiert zugeordnete Therapieform vollständig, partiell oder nicht erhalten haben (ITT - Intention-to-Treat-Analyse).

3.4.3 Untersuchungen zur Heterogenität und Subgruppenanalysen

Neben der Angabe der Effektschätzer und deren 95% KI erfolgt im Rahmen der Auswertung der Ergebnisse eine Bewertung der Heterogenität der Effekte zwischen den Studien. Heterogenität entsteht, wenn die eingeschlossenen Studien sich im Studiendesign, den angewandten Methoden der Datenauswertung, in den verwendeten klinischen Interventionen oder in den Baseline-Eigenschaften der Studienteilnehmer unterscheiden und daraus folgende Unterschiede in den beobachteten Behandlungseffekten entstehen.

Die statistische Heterogenität wurde über den Anteil der Varianz der Behandlungseffekte aufgrund von Studiendifferenzen (I^2 -Wert) quantifiziert (Higgins und Thompson 2002; Higgins et al. 2003). Die Interpretation folgte den Empfehlungen des Cochrane-Handbuchs, Kapitel 9.5.2 (Cochrane Collaboration 2011) – ein I^2 -Wert von weniger als 40% wurde als nicht relevant interpretiert, Werte von 30 bis 60% können auf moderate Heterogenität, Werte von 50-90% auf beträchtliche und Werte von 75 bis 100% auf erhebliche Heterogenität hinweisen. Die überlappenden Bereiche basieren auf der Abhängigkeit von I^2 von der Anzahl der Studienteilnehmer in den einzelnen Studien und spiegeln die Unsicherheiten der Schätzungen wider. Bei Feststellung einer moderaten, beträchtlichen oder erheblichen Heterogenität wurden mögliche Gründe dafür diskutiert und entsprechend der Festlegungen im Review-Protokoll Subgruppenanalysen durchgeführt, die möglicherweise zu einer Effektmodifikation führen können. Dazu zählen:

- Durchführung einer Nephrektomie vor der systemischen Therapie (ja vs. nein)
- Vorbehandlung mit systemischen Therapien (ja vs. nein)
- Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1 vs. > 1 bzw. Karnofsky Performance Status (KPS) – 90/100% vs. 70/80% vs. <70%) (Oken et al. 1982; Roila et al. 1991)
- Risikoprognose-Score (MSKCC-Score: siehe Tab.1; IMDC-Score: siehe Tab. 2)

3.4.4 Beurteilung der Verzerrungsrisiken

Zwei unabhängig voneinander arbeitende Review-Autoren unter Beteiligung der Autorin der Dissertationsschrift bewerteten die interne Validität jeder einzelnen Studie nach vorgegebenen Kriterien. Bei Unstimmigkeiten wurde ein weiterer Autor hinzugezogen und ein Konsens erarbeitet. Basis dafür bildete das Cochrane-Tool zur Beurteilung der Verzerrungsrisiken (Higgins et al. 2011) (Tab. 4).

Tab. 4: Betrachtete Verzerrungsrisiken (Risiken für Bias) (nach Higgins et al. 2011)

Beschreibung	Erläuterung
Selektionsbias (engl. selection bias)	
bedingt durch Fehler oder nicht geeignete Methoden bei der Generierung der Zufallsfolge	Risiko gering bei Nutzung geeigneter Methoden wie computergenerierter Zufallszahlen, Münzwurf oder Losverfahren. Ziel ist eine Strukturgleichheit zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe.
bedingt durch Fehler oder nicht geeignete Methoden bei der verdeckten Therapiezuweisung	Risiko gering, wenn Zuweisungen ohne Kenntnis der Randomisierungsgruppe erfolgen und durch Methoden wie zentrale Zuweisung per Telefon oder webbasiert, Fax oder verschlossene, blickdichte Umschläge erreicht werden.
Durchführungsbias (engl. performance bias)	
bedingt durch unvollständige/ fehlende Verblindung der Studienteilnehmer und/oder des medizinischen Personals	Risiko gering, wenn eine doppelte Verblindung der Teilnehmer und des Personals gewährleistet wurde und eine Entblindung durch geeignete vorsorgliche Maßnahmen unwahrscheinlich war. Es wurde für objektive und subjektive Endpunkte separat beurteilt.
Messungsbias (engl. detection bias)	
bedingt durch Unterschiede in der Erhebung der Zielkriterien zwischen den Behandlungsgruppen	Risiko gering, wenn Maßnahmen sicherstellen, dass die Messung der Endpunkte ohne Kenntnis der Randomisierungsgruppe erfolgte (beispielsweise eine durch zentrale, unabhängige Auswertung bildgebender Untersuchungen durch externe Spezialisten) Es wurde für objektive und subjektive Endpunkte separat beurteilt.
Verlustbias (engl. attrition bias)	
bedingt durch unvollständiges Erfassen von Patienten und Endpunkt-Ereignissen	Risiko gering, wenn die Anzahl der ausgeschiedenen Patienten gering war und die Häufigkeiten in den beiden Gruppen vergleichbar waren und das Intention-to-Treat Prinzip angewendet wurde
Publikationsbias (engl. reporting bias)	
Bedingt durch unvollständige Ergebnisdarstellung bezüglich der im Protokoll definierten Endpunkte	Risiko gering, wenn Aussagen zu allen vorher geplanten Endpunkten veröffentlicht wurden, problematisch sind nachträgliche Subgruppenanalysen, unvollständige Publikation zu Endpunkten
Sonstige potentielle Risiken für Bias (engl. other sources of bias)	
	Weitere Verzerrungsquellen können sein: Interessenkonflikte ohne unabhängige Kontrollmechanismen, vorzeitiger Abbruch der Studien aufgrund eines beobachteten Vorteils, Folgebehandlung nach Progression vor Erhebung der OS-Daten oder deutliche Verlängerung der Rekrutierung, Cross-over

Das Verzerrungsrisiko des beobachteten Behandlungseffektes wurde auf Grundlage der publizierten und der ggf. von den Autoren eingeholten Informationen als „gering“, „hoch“ oder „unklar“ bewertet. Bei Vergabe der Kategorie „unklar“ fehlten in der Regel geeignete Informationen für eine Beurteilung. Die Risiken für Durchführungs- und Messungsbias wurden für jeden Endpunkt bewertet und nach objektiven und subjektiven Endpunkten gruppiert.

3.4.5 Beurteilung der Qualität der Evidenz mit dem GRADE-System

Zur Einschätzung der Qualität der Evidenz für die primären und sekundären Endpunkte wurde das GRADE-System (GRADE = **G**radung of **R**ecommendations, **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) verwendet (Guyatt et al. 2011a) unter besonderer Beachtung von fünf Kriterien, die neben der internen Validität (Risiko für Bias) (Guyatt et al. 2011f), Publikationsbias (Guyatt et al. 2011e), fehlende Präzision (Guyatt et al. 2011b), Inkonsistenz (Guyatt et al. 2011d) auch Kriterien für die externe Validität wie Indirektheit (Übertragbarkeit) der Ergebnisse berücksichtigen (Guyatt et al. 2011c). Im Ergebnis erfolgte die Vergabe eines der folgenden Qualitätslevel:

- hoch (es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in unseren Effektschätzer ändert)
- mäßig (weitere Forschung hat wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer und könnte die Einschätzung verändern)
- niedrig (weitere Forschung hat sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer und verändert die Einschätzung wahrscheinlich)
- sehr niedrig (jeder Effektschätzer ist sehr unsicher)

Dabei wird die Qualität der studienübergreifenden Evidenz von RCTs zunächst als hoch eingestuft. Die oben genannten fünf Kriterien können dazu führen, dass die Qualität der Evidenz herabgestuft wird. Am Ende des Prozesses wird die Qualität der Evidenz für jeden Endpunkt in eine von vier Kategorien (hoch, mäßig, niedrig, sehr niedrig) eingestuft. Da jeder Endpunkt separat eingestuft wird, kann die Qualität der Evidenz für verschiedene Endpunkte innerhalb einer Studie oder studienübergreifend variieren (Schünemann et al. 2013).

Für jeden Vergleich wurde die Qualität der Evidenz von zwei unabhängigen Autoren gewichtet, bei Diskrepanzen wurde ein dritter Autor in die Entscheidung einbezogen. Die Ergebnisse der Beurteilung wurden im Systematischen Review für vier patientenrelevante Endpunkte in einer Summary-of-Findings-Tabelle dargestellt. Diese Tabellen liefern eine kurze Übersicht der wichtigsten Informationen zur Beurteilung der Evidenz und beinhalten Angaben zu den Endpunkten, den geschätzten Risiken in Form relativer und absoluter Zahlen, zur Anzahl der Studienteilnehmer und den einbezogenen Studien sowie die Beurteilung der Qualität der Evidenz. Für die Berechnungen wurde die Software GRADEpro verwendet (Guyatt et al. 2011a; Schünemann et al. 2011). In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden exemplarisch die Summary-of-Findings-Tabellen zum Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität eingefügt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Suche – ein- und ausgeschlossene Studien

Die systematische Suche erfolgte im April 2015 und wurde im März 2016 aktualisiert. Insgesamt konnten 4567 Referenzen in der Datenbanksuche und weitere 18 Referenzen über andere Quellen identifiziert werden. Nach der Entfernung der Duplikate wurden 4478 Referenzen auf der Basis der Informationen von Titel und Abstrakt von zwei Gutachterinnen, eine davon war die Autorin, gelesen und beurteilt. Insgesamt 209 Volltexte wurden gelesen und die Studien auf ihre Eignung für den Einschluss geprüft. 112 Volltexte wurden ausgeschlossen. Hauptausschlussgrund war der fehlende Vergleich zu den heute empfohlenen evidenzbasierten Standardtherapien für das mNZK (Ljungberg et al. 2015). Die Ausschlussgründe sind der Abb. 1 zu entnehmen und für jede ausgeschlossene Studie in der Anlage 4 aufgeführt.

66 weitere Volltexte entsprachen aktuellen Übersichtsarbeiten, systematischen Reviews oder weiterer relevanter Sekundärliteratur zum Thema und wurden zur Einordnung, Diskussion und Wertung der Ergebnisse einbezogen, nicht aber in die qualitative oder quantitative Zusammenfassung der Datenerhebung.

Acht randomisierte klinische Studien mit insgesamt 4732 Patienten wurden in die Meta-Analysen einbezogen: (Escudier et al. 2007), (Hudes et al. 2007), (Motzer et al. 2007), (Amato et al. 2010), (Rini et al. 2010), (Negrier et al. 2011), (Motzer et al. 2015a) und (Rini et al. 2015). Zu diesen acht Studien wurden 31 Primär- und Sekundärpublikationen identifiziert und in die qualitative Zusammenfassung einbezogen. Diese Anzahl ist größer als die Anzahl der in die Meta-Analyse einbezogenen acht Studien, da einige Publikationen über verschiedene Studien berichten bzw. die Daten einer Studie in verschiedenen Publikationen veröffentlicht wurden (Moher et al. 2009). Im Einzelnen teilten sich die 23 Sekundärpublikationen wie folgt auf: vier zu (Escudier et al. 2007), fünf zu (Hudes et al. 2007), acht zu (Motzer et al. 2007), zwei zu (Motzer et al. 2015a), eine zu (Negrier et al. 2011) und drei zu (Rini et al. 2010).

Von diesen acht identifizierten Studien wurden thematisch sechs Studien mit 3661 Patienten dieser Dissertationsschrift zugeordnet und im Rahmen der vorliegenden Arbeit weiter betrachtet.

Die Ergebnisse der systematischen Suche wurden in Abb. 1 dargestellt, weitere Informationen zu eingeschlossenen Patienten und Studiencharakteristika sind in der Anlage 3 zusammengefasst.

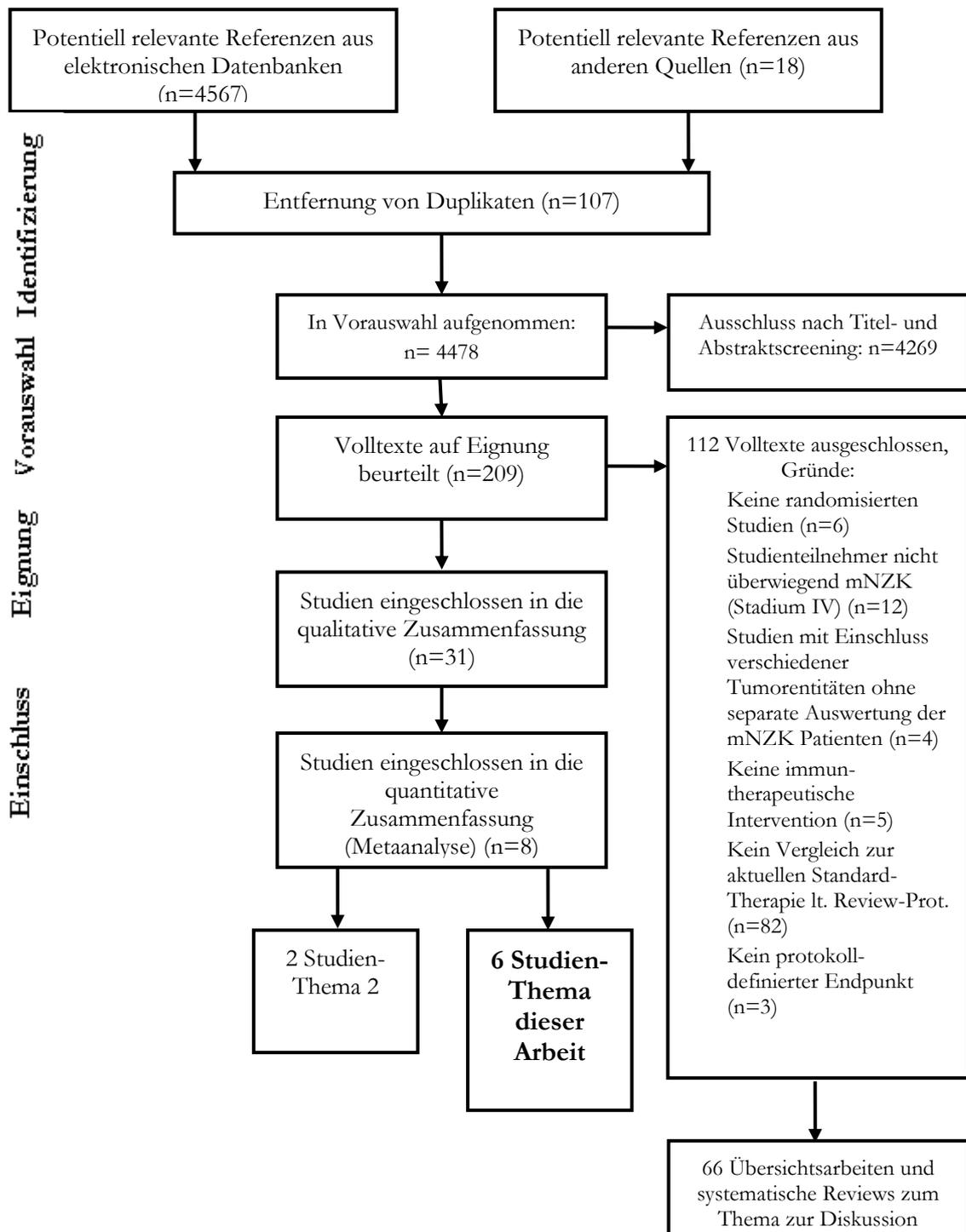


Abb. 1: Flussdiagramm (PRISMA-Statement) für die systematische Suche zur Erstellung Cochrane-Reviews (nach (Moher et al. 2009))

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse in vier verschiedenen Vergleichen, abhängig von der jeweils in der Interventions – oder Vergleichsgruppe verwendeten Immuntherapie, präsentiert.

4.2 Ergebnisse Vergleich eins – IFN- α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie

4.2.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien des Vergleichs eins

Dem Vergleich eins (IFN- α als Monotherapie oder in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie vs. zielgerichtete Standardtherapie) wurden zwei Phase III-Studien mit insgesamt 1376 Patienten und drei relevanten Therapievergleichen und zwei verschiedenen zielgerichteten Substanzen zugeordnet (Tab.5). Beide Studien evaluierten die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von IFN- α allein oder kombiniert mit einem zielgerichteten Medikament vs. zielgerichtete Standardtherapie im First-Line-Setting.

Für die Studie von (Motzer et al. 2007) wurden acht aufgefundene Sekundärpublikationen in die Datenextraktion einbezogen (Reddy 2006; Cella et al. 2008; Castellano et al. 2009; Motzer et al. 2009; Pickering et al. 2009; Cella et al. 2010; Oudard et al. 2011; Patil et al. 2012).

Für die Studie von (Hudes et al. 2007) wurden fünf Sekundärpublikationen identifiziert und zur Datenextraktion verwendet (Bellmunt et al. 2008; Dutcher et al. 2009; Figlin et al. 2009; Kwitkowski et al. 2010; Yang et al. 2010).

Tab. 5: Übersicht der Studien des Vergleichs eins

Vergleich eins: IFN- α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbeht.				
Referenz Bezeichnung Studien-Nr.	Studiendesign	Intervention (Gr.1) - Anzahl randomisierter Patienten	Vergleich (Gr. 0)- Anzahl randomisierter Patienten	erhobene Endpunkte
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) NCT00065468	international, multizentrisch, 3 parallele Gruppen, offen, Phase III	IFN- α (n=207) ¹	Tems (n=209) ²	Primär: OS Sekundär: PFS, TR, AE, QoL
		IFN- α + Tems (n=210) ³	Tems (n=209)	
Motzer et al. 2007 NCT00083889	international, multizentrisch, 2 parallele Gruppen, offen, Phase III	IFN- α (n=375) ⁴	Sun (n=375) ⁵	Primär: PFS Sekundär: OS, TR, AE, QoL

IFN- α - Interferon- α , Tems - Temsirolimus, Sun - Sunitinib, OS - Overall Survival (Gesamtüberleben)

PFS - progressionsfreies Überleben, TR- Tumorremission (Tumoransprechen), AE - Adverse Events (unerwünschte Ereignisse)

QoL - Quality of Life (Lebensqualität)

1 - IFN- α (Roferon-A, Roche) - 3 Millionen Units (MU) bis max. 18 MU, 3 x wöchentlich (w), subcutan (s.c.)

2 - Tems (Wyeth Research) - 25mg, intravenös (i.v.), 1 x w

3 - IFN- α - 3 bis max. 6 MU, 3 x w, s.c.; Tems - 15mg i.v., 1 x w

4 - IFN- α (Roferon-A, Roche) - 3 bis bis max. 9 MU, 3 x w, s.c.

5 - Sun (Pfizer) - 50mg per os (p.o.), 1 x täglich für 4 Wochen, 2 Wochen Pause

Die Patienten waren therapienaiv. 90% der eingeschlossenen Teilnehmer der Motzer 2007-Studie, aber nur 67% der Hudes 2007-Studie unterzogen sich vorher einer zytoreduktiven Nephrektomie. Alle Teilnehmer bei Motzer et al. 2007 und ca. 80% der Teilnehmer bei Hudes et al. 2007 hatten ein überwiegend klarzelliges NZK. Die Teilnehmer waren in beiden Studien im vergleichbaren Alter, zwei Drittel der Patienten waren männlich.

In die Studie von Motzer et al. wurden nur Patienten mit einem ECOG ≤ 1 eingeschlossen, wohingegen bei Hudes et al. zu Studieneinschluss 82% der Patienten eines KPS $\leq 70\%$ aufwiesen. Das spiegelt sich wider bei 74% Patienten mit einem ungünstigen MSKCC Risiko-Score in der Studie von Hudes, wohingegen nur 6,4% der Patienten von Motzer 2007 einen ungünstigen MSKCC-Risiko-Score aufwiesen. Es ist zu bemerken, dass für die Studie von Hudes abweichend vom MSKCC-Score ein zusätzlicher sechster Prognosefaktor (mehr als zwei Metastasierungsorte) festgelegt wurde. Bei Vorliegen von mindestens drei Faktoren wurden die Teilnehmer einem ungünstigen Prognose-Score zugeordnet, das betraf 94% der Patienten.

Zur Evaluation der Wirksamkeit wurden in beiden Studien OS und PFS erhoben. Die Vergleiche wurden nochmals unterteilt und die Wirksamkeit von **IFN- α als Monotherapie** (zwei Vergleiche aus zwei Studien mit insgesamt 1166 Patienten) sowie die Wirksamkeit von **IFN- α in Kombination** mit Temozolomid (ein Vergleich mit 419 Patienten) jeweils gegen eine zielgerichtete Standardtherapie verglichen.

4.2.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität

Die gepoolte Hazard Ratio (HR) für das OS von 1,28; 95% KI 1,10-1,49 beschreibt ein schlechteres Gesamtüberleben für die mit IFN- α Mono behandelten Patienten im Vergleich zur mit der zielgerichteten Standardtherapie behandelten Gruppe. Die Behandlungseffekte in beiden Studien waren vergleichbar bei geringer Heterogenität ($I^2=0\%$) (Abb.2). Die eingesetzten zielgerichteten Substanzen Temozolomid (Hudes et al. 2007) und Sunitinib (Motzer et al. 2007) konnten im Vergleich zur IFN- α Monotherapie die Gesamtüberlebenszeit verlängern.

Bei Betrachtung der Kombination von IFN- α mit Temozolomid zeigte sich ein ähnliches Gesamtüberleben für die mit der Kombinationstherapie behandelten Gruppe und der Temozolomid-Gruppe (HR 1,20; 95% KI 0,97-1,49) (Abb. 2).

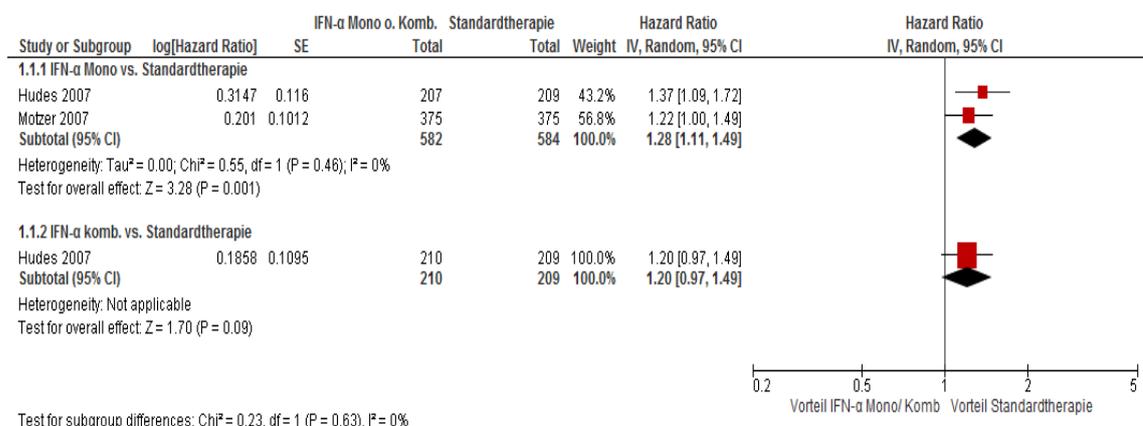


Abb. 2: Forestplot zum Vergleich eins: IFN- α Mono oder kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

In der Studie von Motzer wurde die mediane Überlebenszeit für die Interventionsgruppe (Gr. 1 - IFN- α Mono) mit 21,8 Monaten und für die Kontrollgruppe (Gr. 0 – Sunitinib) mit 26,4 Monaten

bei Ein-Jahres-Mortalitätsraten von 12,3 vs. 10,1% angegeben (Motzer et al. 2009). Dieser Unterschied war nicht signifikant (HR 1,22; 95% KI 1,00-1,49), wobei ein Einfluss durch ein mögliches Cross-over auf Sunitinib nach Progression unter IFN- α auf den Effekt wahrscheinlich ist, so dass der wahre Behandlungseffekt sogar noch unterschätzt wurde.

Das Gesamtüberleben, in der Studie von Hudes der primäre Endpunkt, war für die mit IFN- α behandelten Patienten signifikant schlechter im Vergleich zur Temsirolimus-Gruppe (HR 1,37; 95% KI 1,09-1,72). Die Ein-Jahres-Mortalitätsraten wurden mit 70% (IFN- α Mono), 53% (Temsirolimus) und 60% (IFN- α + Temsirolimus) angegeben.

Da in beide Studien bezüglich des Prognose-Scores unterschiedliche Patienten rekrutiert wurden, wurden die Daten auch diesbezüglich ausgewertet. Für die mit Sunitinib behandelten Patienten zeigte sich gegenüber der IFN- α Gruppe für das Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil für Patienten mit intermediärem Risiko-Prognose-Score (weitere Details- siehe Anlage 3, Tab. 19). In der Studie von Hudes profitieren insbesondere Patienten mit einem KPS $\leq 70\%$ (HR 1,39; 95% KI 1,11-1,75) von einer Behandlung mit Temsirolimus, für die eingeschlossenen Patienten mit KPS > 70 war der Effekt auf das Gesamtüberleben nicht signifikant (HR 0,93; 95% KI 0,53-1,67) (siehe auch Anlage 3, Tab. 19).

Für die Studie von Hudes zeigt sich, dass auch nicht-nephrektomierte Patienten, deren Anteil 23% betrug, von einer zielgerichteten Therapie mit Temsirolimus im Vergleich zu IFN- α profitierten (Anlage 3, Tab. 19). Hervorzuheben ist, dass auch die Subgruppe der Patienten mit einer nicht-klarzelligen Histologie unter Temsirolimus-Behandlung, die nur in die Studie von Hudes eingeschlossen wurden, ein statistisch signifikant besseres Gesamtüberleben (HR 0,49; 95% KI 0,29-0,85) im Vergleich zu IFN- α zeigten (Dutcher et al. 2009). Das ist besonders bemerkenswert, da nicht-klarzellige Histologien in den meisten Studien mit zielgerichteten Therapien ausgeschlossen wurden, da eine Wirksamkeit von zielgerichteten Therapien auf Grund fehlender VHL-Mutation bei nicht-klarzelligen Karzinomen als unwahrscheinlich eingeschätzt wird.

Betrachtet man die **Ein-Jahres-Mortalität**, verstarben 191/582 Patienten (32,8%) der mit IFN- α Monotherapie behandelten Patienten im Vergleich zu 149/584 Patienten der mit einer zielgerichteten Standardtherapie behandelten Patienten (25,5%). Das daraus ermittelte Relative Risiko (RR 1,30; 95% KI 1,13-1,51) zeigt damit ein um relativ etwa 30% signifikant erhöhtes Risiko, innerhalb eines Jahres bei einer Behandlung mit IFN- α Mono im Vergleich zur zielgerichteten Standardtherapie, zu versterben. Bei Auswertung der Daten für die Kombination aus IFN- α und Temsirolimus (Ein-Jahres-Mortalität: 126/210) zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Temsirolimus kein signifikanter Unterschied (111/209) (RR 1,13; 95% KI 0,95-1,34).

Die Qualität der Evidenz nach GRADE (siehe Kap. 3.4.5) sowie die absoluten und relativen Therapieeffekte für den Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität wurden in Tab. 6 dargestellt. Die Schätzung der Ein-Jahres-Mortalität von 280 von 1000 mit Standard-Erstlinientherapie behandelten Patienten mit moderatem Risiko basiert auf Daten aus dem amerikanischen Krebsregister

(Howlader 2015). Die Schätzung der Ein-Jahres-Mortalität von 150 bzw. 550 von 1000 Patienten unter Standard-Erstlinientherapie stammt aus den Studien von Patienten mit niedrigem (Rini et al. 2015) und hohem Risiko (Hudes et al. 2007). Die Risikoschätzung basiert auf dem MSKCC-Risiko-Prognose-Score. Unter Verwendung des in der Meta-Analyse ermittelten RR (1,30; 95% KI 1,13-1,51) wäre eine deutliche Erhöhung der Ein-Jahres Mortalitätsraten zu erwarten, wenn die Patienten mit IFN- α -Monotherapie statt mit den heute empfohlenen zielgerichteten Standardtherapien behandelt würden. Die Ein-Jahres-Mortalität würde sich auf 195 (95% KI 169-226), 364 (95% KI 316-423) und 715 (95% KI 621-830) bei jeweils 1000 mit Standard-Erstlinientherapie behandelten Patienten mit niedrigem, moderaten oder hohem Risiko erhöhen (Tab. 6). Die Qualität der Evidenz wurde wegen vorliegender Verzerrungsrisiken (Motzer et al. 2007 – Cross-over zur Kontrollgruppe erlaubt, Hudes et al. 2007 – vorzeitiger Studienabbruch) um eine Stufe herabgesetzt und als mäßig beurteilt.

Tab.6: Summary-of-Findings-Tabelle Ein Jahres-Mortalität Vergleich eins (IFN- α Monotherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie)

Endpunkte	Geschätzte Risiken (95% KI)		Relatives Risiko (95% KI)	Anzahl Studienteilnehmer	Qualität der Evidenz (GRADE)
	absolutes Risiko Kontrollgruppe (zielgerichtete Standardtherapie) ¹	absolutes Risiko Interventionsgruppe (IFN- α Monotherapie)			
Ein-Jahres-Mortalitätsraten (Follow-up: 1-36 Monate)	niedrig	195 von 1000 (169 - 226)	RR 1,3 (1,13-1,51)	1166 (2 Studien)	mäßig
	150 von 1.000				
	moderat	364 von 1000 (316 - 423)			
	280 von 1000				
	hoch	715 von 1000 (621 - 830)			
	550 von 1000				

RR - Relatives Risiko, 95% KI - 95% Konfidenzintervall, ¹ - First-Line-Standardtherapie (vgl. Tab. 3)

4.2.3 Lebensqualität

Insgesamt schnitten die Teilnehmer in den IFN- α Monotherapiearmen bei der Bewertung der Lebensqualität mit niedrigeren Scores statistisch signifikant schlechter ab als die Teilnehmer, die in den Standardtherapiearmen behandelt wurden. Für die mit der Kombination aus IFN- α und Temsirolimus behandelten Patienten wurden keine QoL-Daten publiziert, es wurde jedoch kein Unterschied zwischen den Gruppen berichtet.

In der Studie von Motzer et al. 2007 wurden die Fragebögen FACT-G, FKSI-15, FKSI-DRS sowie der EQ-5D und EQ-VAS verwendet (Cella et al. 2008). Für die Analyse der Lebensqualität waren die Daten von mehr als 95% der Teilnehmer, bezogen auf die Anzahl, die den jeweiligen Behandlungszyklus erhalten haben, auswertbar. Für die Studie von Hudes wurden der EQ-5D und EQ-VAS erhoben (Yang et al. 2010).

In der Studie von Motzer konnte erstmals in einem direkten Vergleich gezeigt werden, dass IFN- α bezüglich der Lebensqualität im Vergleich zu Sunitinib statistisch signifikant unterlegen ist (Tab. 7). Aufgrund des offenen Studiendesigns kannten die Patienten die erhaltene Therapie, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss und möglicherweise zu einer Überbewertung der Effekte beitragen kann.

Tab. 7: Daten zur Lebensqualität zu Motzer et al. 2007 (aus Cella et al. 2008)

Instrument	IFN- α Mono (mittlerer Gesamtscore nach ca. 17 Wochen)	Sunitinib (mittlerer Gesamtscore nach ca. 17 Wochen)	Mittlere Differenz, 95% KI, p-Wert	Vorteil für
FACT-G	76,8	82,3	-5,58 (-7,24 bis -3,91), p<0,0001	Sunitinib
FKSI-15	42,1	45,3	-3,27 (-4,18 bis -2,36), p<0,0001	Sunitinib
FKSI-DRS	27,4	29,4	-1,98 (-2,51 bis -1,46), p<0,0001	Sunitinib
EQ-5D Index	0,725	0,762	-0,0364 (-0,0620 bis -0,0109), p=0,0052	Sunitinib
EQ-VAS	68,7	73,4	-4,74 (-6,87 bis -2,60), p<0,0001	Sunitinib

Die QoL-Daten der Studie von Hudes, in die überwiegend Patienten mit ungünstiger Prognose eingeschlossen wurden, bestätigen die diesbezügliche Unterlegenheit für die IFN- α -Monotherapie und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die mit Temsirolimus behandelten Patienten (Tab. 8). Die erhaltenen Werte der mittleren Differenzen für den EQ-5D Index und den EQ-VAS sind nach den von (Pickard et al. 2007) definierten MIDs (siehe auch Kap. 3.2.1) als klinisch relevant einzustufen. Insgesamt sind relativ geringe Rücklaufquoten bei den QoL-Daten mit Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen zu verzeichnen (Temsirolimus-Arm: 74.2% vs. IFN- α Arm: 55.6%).

Tab. 8: Daten zur Lebensqualität zu Hudes et al. 2007 (aus Yang et al. 2010)

Instrument	IFN- α Mono (mittlerer Score zum Therapieende)	Temsirolimus (mittlerer Score zum Therapieende)	Mittlere Differenz, 95% KI, p-Wert	Vorteil für
EQ-5D Index	0,492	0,590	-0,099 (-0,162 bis - 0,036), p=0,0022	Temsirolimus
EQ-VAS	58,83	63,33	-4,501 (-8,184 bis - 0,819), p<0,05	Temsirolimus

4.2.4 Verträglichkeit und Sicherheit

Auf Grund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und der nur für die Studie von Hudes zur Verfügung stehenden absoluten Zahlen pro Patient wurden die Daten zur Verträglichkeit separat für jede Studie diskutiert und keine Meta-Analysen durchgeführt.

Daten zur Patientensicherheit in Hudes wurden für alle Patienten berichtet, die mindestens eine Behandlung erhalten haben (616/626). AEs mit CTCAE \geq Grad 3 traten bei insgesamt 78% der Teilnehmer unter IFN- α Monotherapie auf, in der Temozolomid-Gruppe bei 67% (RR 1,17; 95% KI 1,03-1,32). Für die Kombinationstherapie aus IFN- α und Temozolomid wurden bei 87% derartige AEs beobachtet, verglichen mit dem Temozolomid-Arm (RR 1,30; 95% KI 1,17-1,45) (Hudes et al. 2007). In (Bellmunt et al. 2008) wurden die therapiebedingten AEs mit Kausalzusammenhang zu den Medikamenten betrachtet. Asthenie war das für die IFN- α -Patienten im Vergleich zum Temozolomid-Arm am häufigsten berichtete AE \geq Grad 3 (20% vs. 8%), für Temozolomid war es Anämie 13% vs. 7%. Temozolomid war häufiger mit substanzspezifischen, metabolischen AE wie Hyperglykämie (9 vs. 1%) oder Hypertriglyceridämie (3 vs. 1%) verbunden (Bellmunt et al. 2008).

In der Studie von Motzer war die Anzahl der AEs mit CTCAE Grad ≥ 3 in beiden Gruppen relativ niedrig. Von den AEs CTCAE ≥ 3 wurde behandlungs-assoziierte Fatigue häufiger in der IFN- α -Gruppe beobachtet (12 vs. 7%). Andere AEs \geq Grad 3 waren in der Sunitinib-Gruppe häufiger wie Grad 3 Diarrhoe (5% vs. keine Fälle), Erbrechen (4% vs. 1%), Hypertonie (8% vs. 1%), Hand-Fuss-Syndrom (5% vs. keine Fälle), Leukopenie (12% vs. 7%), Neutropenie 5% vs. 2%) und Thrombozytopenie (8 vs. 0%) im Vergleich zur IFN- α Gruppe. Die unerwünschten Ereignisse von Sunitinib waren durch Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung gut zu behandeln.

4.2.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission

Hochsignifikante Ergebnisse zeigten die Auswertungen bezüglich des PFS – die IFN- α Monotherapie war bei geringer Heterogenität den zielgerichteten Standardtherapien deutlich unterlegen (HR 2,23; 95% KI 1,79-2,77). Im dritten Arm (IFN- α + Temo vs. Temo) wurden keine Unterschiede im PFS zwischen beiden Gruppen festgestellt (HR 1,09; 95% KI 0,90-1,31) (Abb. 3).

Beeindruckende Ergebnisse lieferten die Daten für das PFS, dem primären Endpunkt in der Motzer-Studie, welches in der IFN- α Gruppe mit fünf Monaten (95% KI 4-6) deutlich kürzer als in der Sunitinib-Gruppe mit 11 Monaten (95% KI 10-12) (HR 2,38; 95% KI 1,83-3,09) war und für alle eingeschlossenen Subgruppen bezüglich des MSKCC-Prognose-Scores konsistent besser für Sunitinib war.

In der Studie von Hudes wurde das PFS nach zentraler Auswertung mit 3,1 Monaten (95% KI 2,2-3,8) vs. 5,5 Monaten (95% KI 3,9-7,0) zugunsten der mit Temozolomid behandelten Gruppe angegeben (HR 1,93; 95% KI 1,32-2,84).

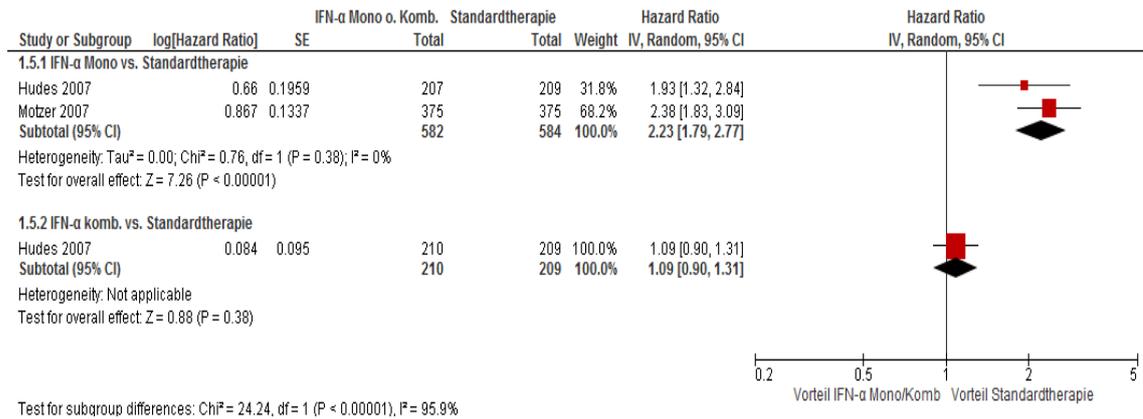


Abb. 3: Forestplot zum Vergleich eins: IFN- α Mono oder kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, Endpunkt: PFS

Insgesamt war die Ansprechrate im IFN- α Arm deutlich niedriger im Vergleich zu den mit den zielgerichteten Standardtherapien behandelten Patienten mit einem gepoolten RR von 0,30 (95% KI 0,12-0,75) mit einer substantiellen statistischen Heterogenität zwischen den Studien (I²=73%). Kein relevanter Unterschied bei den Ansprechraten trat bei der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Standardtherapie auf (RR 0,92; 95% KI 0,46-1,83) (Abb. 4).

Dabei zeigten in Motzer 2007 nur 6,1% der mit IFN- α behandelten Patienten vs. 30,7% aus der Sunitinib-Gruppe ein objektives Ansprechen, die Unterschiede waren für alle Risikogruppen signifikant. In Hudes waren die Ansprechraten mit 4,8%, 8,1% und 8,6% für IFN- α , IFN- α und Temsirolimus und Temsirolimus deutlich niedriger und nicht signifikant unterschiedlich.

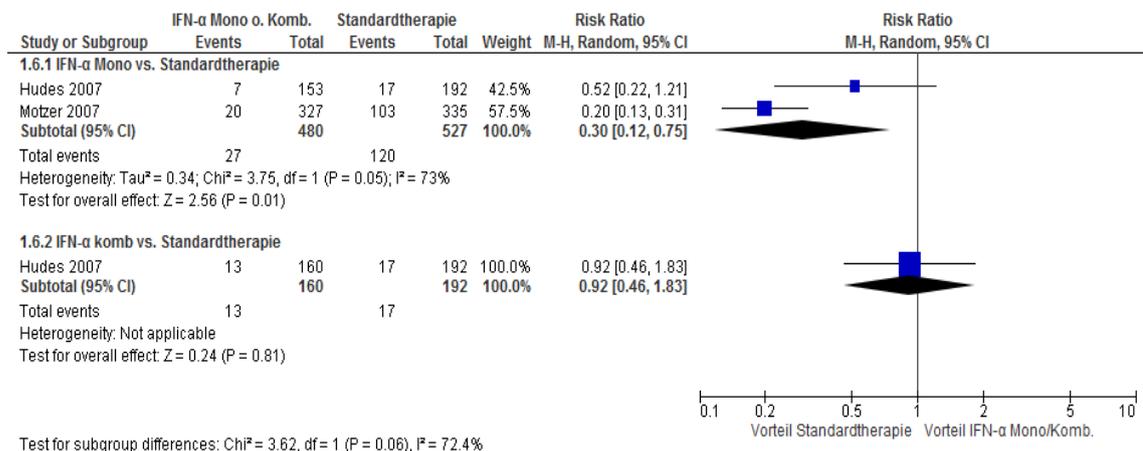


Abb. 4: Forestplot zum Vergleich eins: IFN- α Mono oder kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, Endpunkt: Tumorremission

4.3 Ergebnisse Vergleich zwei – IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie

4.3.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studien des Vergleichs zwei

Dem Vergleich zwei (IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie) wurden zwei Phase III-Studien mit insgesamt 1381 Patienten und zwei relevanten Therapievergleichen zugeordnet (Tab.

9). Beide Studien verglichen in der First-line-Therapie Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Kombination aus IFN- α und Bevacizumab, einem gegen VEGF gerichteten Antikörper (Escudier et al. 2007; Rini et al. 2010), wobei die Studie von Escudier mit Zentren aus Europa, Asien und Australien und die Studie von Rini in nordamerikanischen Zentren durchgeführt wurde (Tab. 9).

Für die Studie von (Escudier et al. 2007) wurden vier Sekundärpublikationen in die Auswertung einbezogen (Melichar et al. 2008; Escudier et al. 2010; Summers et al. 2010; Bracarda et al. 2011).

Für die Studie von (Rini et al. 2010) wurden drei weitere Publikationen gefunden und einbezogen (Rini et al. 2004; Rini et al. 2008; Kim et al. 2015).

Alle Patienten hatten ein mNZK mit einer klarzelligen Komponente. Die Patienten hatten ein vergleichbares mittleres Alter von 61 Jahren, etwa zwei Drittel waren männlich. Fast alle Patienten waren in einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0 oder 1) und dem guten oder intermediären MSKCC-Risiko-Prognose-Score zuzuordnen. Lediglich 8,3% in der Studie von Escudier et al. 2007 und 10,2% in der Studie von Rini et al. 2010 zählten zum ungünstigen MSKCC-Prognose-Score. In der Studie von Escudier waren alle Patienten nephrektomiert, das traf für 85% der Teilnehmer in der Rini-Studie zu. Bemerkenswert ist, dass bei der Escudier 2007-Studie eine Plazebo-Kontrolle und eine unabhängige Auswertung der Bildgebungen für die Evaluation des PFS und der Tumorremission durchgeführt wurden.

Tab. 9: Übersicht der Studien des Vergleichs zwei

Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, nicht vorbehandelt				
Referenz Bezeichnung Studien-Nr.	Studiendesign	Intervention (Gr.1) - Anzahl randomisierter Patienten	Vergleich (Gr. 0)- Anzahl randomisierter Patienten	erhobene Endpunkte
Escudier et al. 2007 (AVOREN) NCT00738530	international, multizentrisch, 2 parallele Gruppen, doppel-blind, plazebokontrolliert, Phase III	IFN- α + Beva (n=327) ¹	IFN- α + Plazebo (n=322) ¹	Primär: OS Sekundär: PFS, TR, AE
Rini et al. 2010 (CALGB 90206) NCT00072046	international, multizentrisch, 2 parallele Gruppen, offen, Phase III	IFN- α + Beva (n=369) ²	IFN- α (n=363) ³	Primär: OS Sekundär: PFS, TR, AE

IFN- α - Interferon- α , Beva - Bevacizumab, OS - Overall Survival (Gesamtüberleben)

PFS - progressionsfreies Überleben, TR- Tumorremission (Tumoransprechen), AE - Adverse Events (unerwünschte Ereignisse)

1 - IFN- α (Hoffmann-La Roche) - 9 MU, 3 x w, s.c., Beva (Hoffmann-La Roche) - 10 mg/kg oder Plazebo alle 2 Wochen i.v.

2 - IFN- α - 9 MU, 3 x w, s.c., Beva - 10mg/kg alle 2 Wochen i.v.

3 - IFN- α - 9 MU, 3 x w, s.c.

4.3.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war das Gesamtüberleben. Betrachtet man die gepoolten Daten für beide Studien gemeinsam, konnte ein signifikanter Vorteil bezüglich des

Gesamtüberlebens zugunsten der Kombinationstherapie festgestellt werden (HR 0,88; 95% KI 0,78-1,00), der für die einzelnen Studien nicht signifikant war (Abb.5). Die Unterschiede im medianen Gesamtüberleben in Escudier wurden mit 23,3 vs. 21,3 Monaten (HR 0,91; 95% KI 0,76-1,1) und 18,3 vs. 17,4 Monaten (HR 0,86, 95% KI 0,73-1,01) (Rini et al. 2010) berichtet. Allerdings erhielten mehr als 50% der Patienten in beiden Studien weitere Therapien nach Progression der Erkrankung, welche den beobachteten Effekt verringern können.

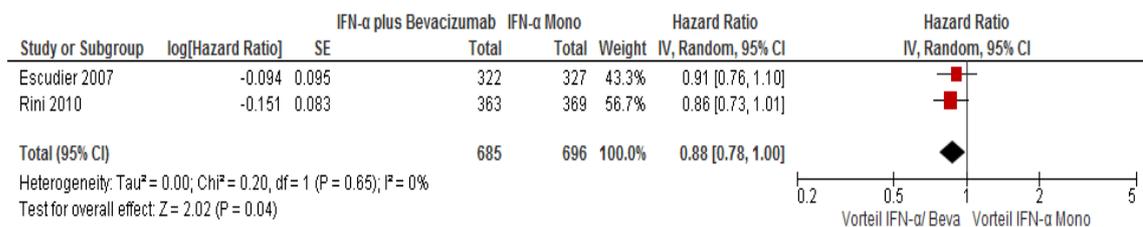


Abb. 5: Forestplot zum Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Betrachtet man die Ein-Jahres-Mortalität, verstarben innerhalb eines Jahres nach Randomisierung 212/696 Patienten (30,5%) der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten im Vergleich zu 244/685 Patienten der mit IFN- α behandelten Patienten (35,6%). Das daraus ermittelte Relative Risiko (RR 0,86; 95% KI 0,74-1,00) zeigte damit eine um relativ 14% signifikante Risikoreduktion mit Vorteil für die Kombinationstherapie innerhalb eines Jahres nach Randomisierung zu versterben (Abb. 6).

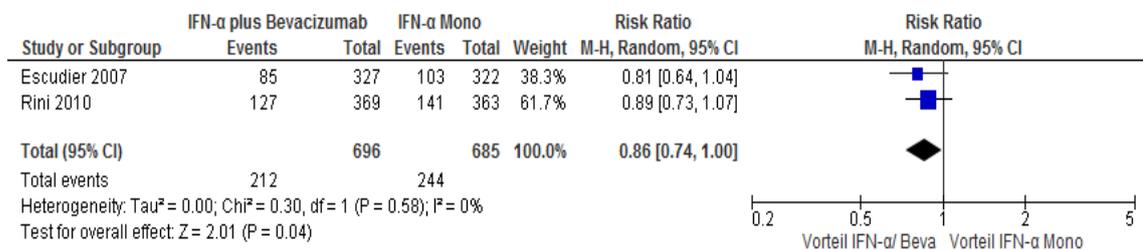


Abb. 6: Forestplot zum Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, Endpunkt: Ein-Jahres-Mortalität

Die Qualität der Evidenz nach GRADE (siehe Kap. 3.4.5) sowie die absoluten und relativen Therapieeffekte für den Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität sind in Tab. 10 dargestellt. Das Mortalitätsrisiko für die IFN- α Kontrollgruppe wurde aus den gepoolten Daten der beiden eingeschlossenen Studien (Escudier et al. 2007, Rini et al. 2010) auf 356 von 1000 Patienten geschätzt. Bei Anwendung des ermittelten RR (0,86; 95% KI 0,74-1,00) für die Ein-Jahres-Mortalitätsrate wäre eine deutliche Senkung auf 306 Todesfälle (95% KI 264-356) bei 1000 Patienten zu erwarten, wenn diese mit der heute in der Erstlinie empfohlenen Kombination aus IFN- α und Bevacizumab statt einer IFN- α Monotherapie behandelt werden (Tab. 10). Die Qualität der Evidenz wurde wegen vorliegender Verzerrungsrisiken, hier besonders der Second-Line-

Behandlung von mehr als 50% der Patienten nach Progression in der Studie von Rini et al. 2010 mit Unterschieden in den Gruppen um eine Stufe herabgesetzt und als mäßig beurteilt.

Tab. 10: Summary-of-Findings-Tabelle Ein-Jahres-Mortalität Vergleich zwei (IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie)

Endpunkte	Geschätzte Risiken (95% KI)		Relatives Risiko (95% KI)	Anzahl Studienteilnehmer	Qualität der Evidenz (GRADE)
	absolutes Risiko Kontrollgruppe (IFN- α Monotherapie)	absolutes Risiko Interventionsgruppe (IFN- α plus Bevacizumab)			
Ein-Jahres-Mortalitätsraten (Medianes Follow-up: 13,3 Monate/22 Monate)	356 von 1000	306 von 1000 (264 - 356)	RR 0,86 (0,74-1,00)	1381 (2 Studien)	mäßig

RR - Relatives Risiko, 95% KI - 95% Konfidenzintervall

Besonders scheinen Patienten ohne vorausgegangene Nephrektomie, deren Einschluss nur in die Studie von Rini möglich war, zu profitieren sowie Patienten mit intermediärem MSKCC-Risiko-Score (siehe Anlage 3, Tab. 19).

4.3.3 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in beiden Studien nicht erhoben.

4.3.4 Verträglichkeit und Sicherheit

Nahezu alle behandelten Patienten (100% bei Escudier, >99% bei Rini) wurden in die Auswertung der Sicherheitsdaten einbezogen. Allerdings wurden in der Studie von Escudier zwölf Patienten, die in den IFN- α + Placebo-Arm randomisiert wurden, mit mindestens einer Dosis Bevacizumab behandelt und wurden deshalb für den Endpunkt AEs \geq Grad 3 in der Kombinationsgruppe ausgewertet.

In beiden Studien wurden erwartungsgemäß weniger AEs (Grad \geq 3) für die Patienten unter einer IFN- α Monotherapie berichtet als für die Kombinationstherapie (RR 1,30; 95% KI 1,20-1,41) bei geringer Heterogenität ($I^2=0\%$) (Abb. 7).

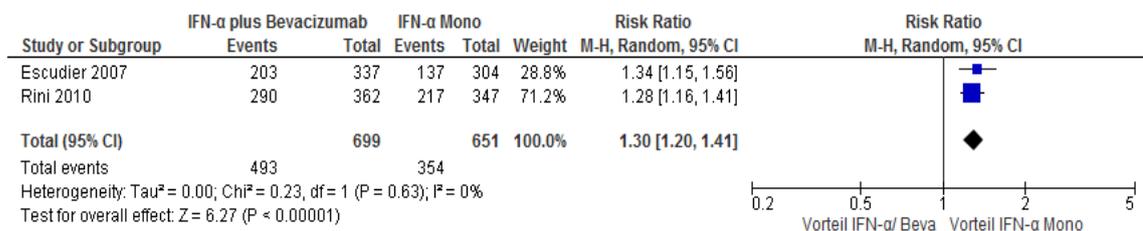


Abb. 7: Forestplot zum Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, Endpunkt: AEs (CTCAE Grad \geq 3)

Der prozentuale Anteil von Patienten mit AEs (CTCAE Grad \geq 3) war bei Rini et al. 2010 mit 80% in der Kombinationsgruppe höher als in der nur mit IFN- α therapierten Gruppe (63%). Im Vergleich dazu berichtete Escudier 2007 diese AEs bei 203/337 Patienten, die mindestens eine

Dosis Bevacizumab erhalten hatten (60%) vs. 137/304 (45%), die nicht damit behandelt wurden. In beiden Studien wurde eine höhere Inzidenz der hauptsächlich Bevacizumab zuzuschreibenden AEs (CTCAE ≥ 3) wie Blutungen, thrombembolische Ereignisse, Hypertonie oder Proteinurie beobachtet.

4.3.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission

Signifikante Effekte ergaben die Daten für das PFS und die Tumorremission. Obwohl für beide Studien das Gesamtüberleben per Protokoll als primärer Endpunkt festgelegt war, erfolgte die Zulassung durch die FDA für die Kombinationsbehandlung im Juli 2009 hauptsächlich auf Grund der überzeugenden PFS-Daten der doppelblinden, plazebo-kontrollierten Phase III-Studie von Escudier 2007 und vorläufiger Daten aus der nordamerikanischen Studie von Rini (Rini et al. 2008). Die gepoolten Daten zeigen eine signifikante Überlegenheit der Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Behandlung mit IFN- α allein (HR 0,65; 95% KI 0,58-0,74) (Abb. 8). Verfügbare Daten aus Escudier für die Subgruppe der Patienten mit ungünstigem MSKCC-Risiko-Score zeigen keinen Vorteil bezüglich des PFS der Kombinationsbehandlung gegenüber einer Monotherapie mit IFN- α (HR 0,85; 95% KI 0,46-1,42).

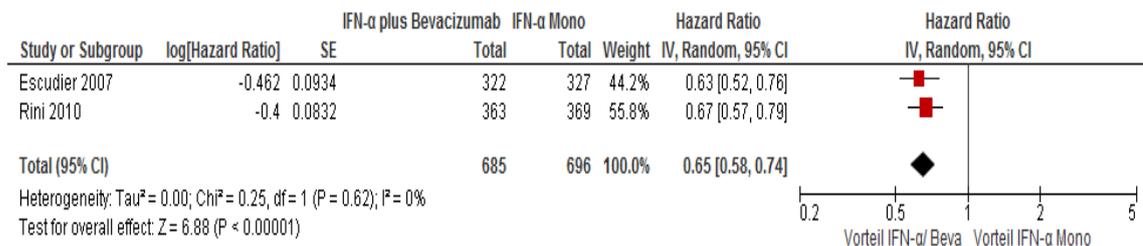


Abb. 8: Forestplot zum Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, Endpunkt: PFS

Die Gesamtansprechrates wurde für 1205 Patienten berichtet und zeigte einen signifikanten Vorteil für die mit IFN- α und Bevacizumab behandelten Patienten (RR 2,54; 95% KI 2,02-3,19) bei geringer Heterogenität (I²=0%) (Abb. 9).

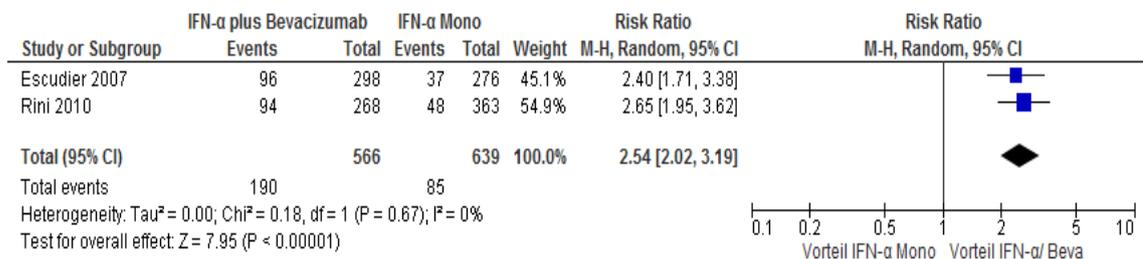


Abb. 9: Forestplot zum Vergleich zwei: IFN- α plus Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, Endpunkt: Tumorremission

4.4 Ergebnisse Vergleich drei – IFN- α plus Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie

4.4.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studie des Vergleichs drei

Zum Vergleich drei (IFN- α plus Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie) wurde eine Studie (Negrier et al. 2011) mit einer Sekundärpublikation (Bay et al. 2012) gefunden. Ziel dieser dreiarmligen Studie im First-Line-Setting war die Beantwortung der Frage, ob eine Kombinationstherapie aus Temsirolimus und Bevacizumab gegenüber den First-Line-Standardtherapien, entweder Sunitinib oder IFN- α und Bevacizumab, die jeweils als Kontrollarm dienten, wirksamer ist. In die Studie wurden insgesamt 171 Patienten randomisiert, wobei 83 Patienten der beiden Kontrollarme die Einschlusskriterien für unseren Review erfüllten und somit indirekt Aussagen zu beiden Standardtherapien ermöglichen (Tab. 11).

Die Patienten mit einem überwiegend klarzelligem mNZK und mittleren Alter von 62 Jahren waren nicht vorbehandelt, 71% der Patienten waren männlich. Dabei hatten 88% der Teilnehmer bei Einschluss einen ECOG von 0 oder 1, 31% hatten einen guten, 47% einen intermediären und 12% einen ungünstigen MSKCC-Risiko-Score. 91,6 % unterzogen sich vor Beginn der systemischen Therapie einer zytoreduktiven Nephrektomie.

Tab. 11: Übersicht zur Studie des Vergleichs drei

Vergleich drei: IFN- α plus Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Referenz Bezeichnung Studien-Nr.	Studiendesign	Intervention (Gr.1) - Anzahl randomisierter Patienten	Vergleich (Gr.0)- Anzahl randomisierter Patienten	erhobene Endpunkte
Negrier et al. 2011 (TORAVA) NCT00619268	national (Frankreich), multizentrisch, 3 parallele Gruppen, offen, Phase II	IFN- α + Beva (n=41) ¹	Sun (n=42) ²	Primär: PFS 48 Wochen Sekundär: OS, TR, AE

IFN- α - Interferon- α , Beva - Bevacizumab, Sun - Sunitinib, OS - Overall Survival (Gesamtüberleben)

PFS - progressionsfreies Überleben, TR- Tumorremission (Tumoransprechen), AE - Adverse Events (unerwünschte Ereignisse)

1 - IFN- α (Hoffmann-La Roche) - 9 MU, 3 x w, s.c., Beva (Hoffmann-La Roche, France) - 10 mg/kg alle 2 Wochen i.v.

2 - Sun - 50 mg per os (p.o.), 1 x täglich für 4 Wochen, 2 Wochen Pause

4.4.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität

Gesamtüberlebensdaten zur Studie wurden nicht vollständig publiziert.

Betrachtet man die Ein-Jahres-Mortalität, verstarben 4/41 Patienten (10%) der mit IFN- α und Bevacizumab behandelten Patienten im Vergleich zu 11/42 Patienten der mit Sunitinib behandelten Patienten (25.5%). Das daraus ermittelte Relative Risiko (RR 0,37; 95% KI 0,13-1,08) zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auf Grund der geringen Anzahl von Patienten war die Patientenverteilung zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des MSKCC-Prognose-Scores nicht strukturgleich. In die Gruppe mit Kombinationsbehandlung wurden 39 vs. 31% Patienten mit gutem MSKCC-Prognose-Score, aber nur 44 vs. 59% der Patienten mit intermediärem Score randomisiert. Zusätzlich ist zu beachten, dass die Studie nicht für die

Beantwortung dieser Fragestellung gepowert war. Auf weitere Berechnungen unter Verwendung des GRADE-Systems wurde deshalb verzichtet.

4.4.3 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4.4.4 Verträglichkeit und Sicherheit

Die Daten zur Patientensicherheit wurden für alle behandelten Patienten erhoben. AEs \geq Grad 3 wurden häufiger in der mit IFN- α und Bevacizumab behandelten Gruppe beobachtet (70% vs. 60%; RR 1,18; 95% KI 0,85-1,62). Erwartungsgemäß traten in der Kombinationsgruppe häufiger Proteinurie (25 vs. 5%) und Hypertonie (43 vs. 31%) auf, während in der Sunitinib-Gruppe häufiger Diarrhoe (60 vs. 43%) und Hautveränderungen (64 vs. 45%) beobachtet wurden. Die allgemein schlechtere Verträglichkeit der Kombinationsbehandlung zeigte sich auch in der insgesamt höheren Rate an Therapieabbrüchen von 38 vs. 12%, wobei für 33% dieser Patienten als Grund Toxizität angegeben wurde.

4.4.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission

Für das PFS zeigte sich für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Gruppe der mit Sunitinib behandelten Patienten kein relevanter Unterschied (HR 0.66; 95% KI 0.38-1.14).

Insgesamt 17/40 (43%) der mit der Kombinationstherapie behandelten Teilnehmer im Vergleich zu 12/42 (29%) unter Sunitinib zeigten ein Ansprechen auf die Therapie (RR 1,49; 95% KI 0,82-2,71).

4.5 Ergebnisse Vergleich vier – Zielgerichtete Immuntherapie vs zielgerichtete Standardtherapie nach VEGFR-Vorbehandlung

4.5.1 Beschreibung der eingeschlossenen Studie des Vergleichs vier

Für den Vergleich vier (zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie nach VEGFR-Vorbehandlung) wurden eine Studie (Motzer et al. 2015a) und zwei weitere Sekundärpublikationen (Motzer et al. 2013a; Sharma et al. 2015) identifiziert. Zusätzlich wurden sieben laufende Studien mit immunonkologischen Substanzen im First – oder Second-Line-Setting mit geplanten ca. 3500 Patienten identifiziert (Hammers et al. 2015; NCT01984242; NCT02014636; NCT02089685; NCT02210117; NCT02420821; NCT02684006), wodurch die intensive Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der zielgerichteten Immuntherapien beim mNZK deutlich wird (siehe auch Anlage 5).

In einer weltweit durchgeführten, randomisierten, offenen Phase III-Studie (Motzer et al. 2015a) bei Patienten mit mNZK wurde bei 821 Patienten Nivolumab, ein monoklonaler Antikörper, der PD-1 und dessen inhibitorisches Signal hemmt, mit Everolimus verglichen (Tab. 12). Alle Patienten

waren mit ein oder zwei anti-angiogenetischen Therapielinien vorbehandelt. OS und PFS wurden für alle randomisierten Patienten evaluiert (n=821), die Verträglichkeit und Sicherheit für alle behandelten Patienten (n=803) und das Tumoransprechen für 750 Teilnehmer. Alle Patienten hatten ein mNZK mit einer klarzelligen Komponente, ein mittleres Alter von 62 Jahren und 75% waren männlich. Alle Patienten waren zytoreduktiv nephrektomiert.

Tab. 12: Übersicht zur Studie des Vergleichs vier

Vergleich vier: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie nach VEGFR-Vorbeh.				
Referenz Bezeichnung Studien-Nr.	Studiendesign	Intervention (Gr.1) - Anzahl randomisierter Patienten	Vergleich (Gr. 0)- Anzahl randomisierter Patienten	erhobene Endpunkte
Motzer et al. 2015a (CheckMate 025) NCT01668784	international, multizentrisch, 2 parallele Gruppen, offen, Phase III	Nivolumab (n=410) ¹	Everolimus (n=411) ²	Primär: OS Sekundär: PFS, TR, AE, QoL

OS - Overall Survival (Gesamtüberleben), PFS - progressionsfreies Überleben, TR- Tumorremission (Tumoransprechen), AE - Adverse Events (unerwünschte Ereignisse), QoL - Quality of Life (Lebensqualität)

1 - Nivolumab - 3 mg/kg alle 2 Wochen i.v.

2 - Everolimus - 10 mg per os (p.o.), 1 x täglich

4.5.2 Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität

Die Studie zeigte einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben von Nivolumab vs. Everolimus (HR 0.73; 95% KI 0.60-0.89) (Abb. 10). Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 14 Monaten wurde ein medianes OS von 25 Monaten in der Nivolumab-Gruppe vs. 19.6 Monaten in der Everolimus-Gruppe ermittelt.

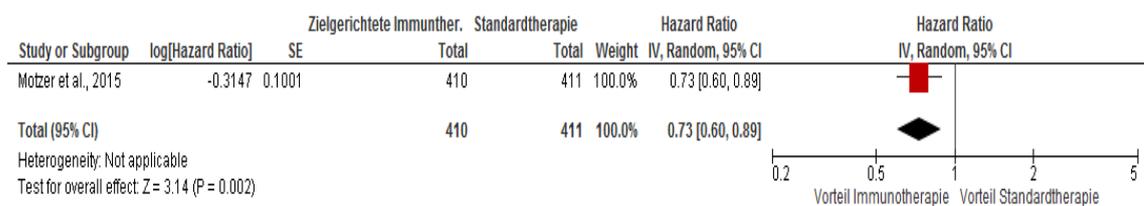


Abb. 10: Forestplot zum Vergleich vier: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Dieser Überlebensvorteil war für die vorher definierten Subgruppen der Patienten mit intermediärem und ungünstigem MSKCC Risiko-Score signifikant. Bezüglich der Anzahl der Vortherapien profitierten Patienten mit nur einer Vortherapie stärker, bei zwei vorhergegangenen Therapielinien findet sich kein signifikanter Effekt (Anlage 3, Tab. 19). Bemerkenswert sind die Ergebnisse bezüglich der aus Tumorproben vor Therapie ermittelten PD-L1-Expression. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ (bei 24% der auswertbaren Proben) betrug das mediane OS 21,8 Monate (Nivolumab) vs. 18,8 Monate (Everolimus) (HR 0,79; 95% KI 0,53-1,17), bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ (bei 76% der auswertbaren Proben) wurde ein

medianes OS von 27,4 vs. 21,2 Monaten (HR 0,77; 95% KI 0,60-0,97) beobachtet. Es zeigt sich also ein Ansprechen auf Nivolumab unabhängig von der PD-L1-Expression.

Betrachtet man die Ein-Jahres-Mortalitätsraten, verstarben im ersten Jahr nach Randomisierung 98/410 Teilnehmer (24%) der Nivolumab-Gruppe vs. 140/411 (34%) der Everolimus-Gruppe (RR 0,70; 95% KI 0,56- 0,87).

Die Qualität der Evidenz nach GRADE (siehe Kap. 3.4.5) sowie die absoluten und relativen Therapieeffekte für den Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität sind in Tab. 13 dargestellt. Das Mortalitätsrisiko für die Kontrollgruppe bei Behandlung mit den zum Zeitpunkt der Rekrutierung empfohlenen Zweitlinientherapien wurde aus Daten zur Ein-Jahres-Mortalität von Studien unter Standard-Zweitlinientherapie mit Everolimus auf 370 von 1000 Patienten geschätzt (Motzer et al. 2010; Choueiri et al. 2015; Motzer et al. 2015a; Motzer et al. 2015b). Bei Anwendung des ermittelten RR (RR 0,70; 95% KI 0,56-0,87) wäre eine deutliche Senkung auf 259 Todesfälle bei 1000 mit Nivolumab anstelle von Everolimus behandelten Patienten zu erwarten (95% KI 207-322) (Tab. 13). Die Qualität der Evidenz wurde wegen vorliegender Verzerrungsrisiken, hier wegen nur einer Studie und vorzeitigem Studienabbruch mit möglicher Überschätzung des Effektes, um eine Stufe herabgesetzt und als mäßig beurteilt.

Tab. 13: Summary-of-Findings-Tabelle Ein-Jahres-Mortalitätsrate Vergleich vier (Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapienach VEGFR-Vorbehandlung)

Endpunkte	Geschätzte Risiken (95% KI)		Relatives Risiko (95% KI)	Anzahl Studienteilnehmer	Qualität der Evidenz (GRADE)
	Risiko Kontrollgruppe (Second-Line Everolimus)	Risiko Interventionsgruppe (Second-Line Nivolumab)			
Ein-Jahres-Mortalitätsraten (Medianes Follow-up: > 14 Monate)	370 von 1000	259 von 1000 (207 - 322)	RR 0,70 (0,56-0,87)	821 (eine Studie)	mäßig

RR - Relatives Risiko, 95% KI - 95% Konfidenzintervall

4.5.3 Lebensqualität

Nach Nivolumab-Behandlung zeigte sich für die erhobenen Daten zur Lebensqualität ein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Everolimus-Gruppe.

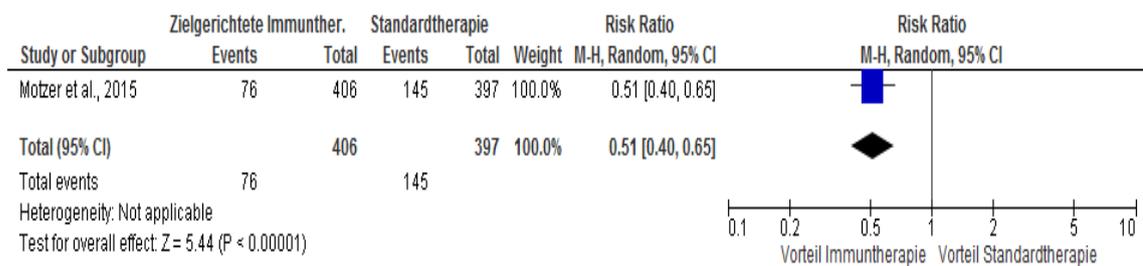
Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der aus neun, nierenkarzinomspezifischen Indizes bestehende Fragebogen FKSI-DRS verwendet. Der mittlere FKSI-DRS Score zu Beginn der Behandlung (Baseline) wurde mit 31,0 in beiden Gruppen ermittelt. Die mittleren Veränderungen zeigten höhere, d.h. signifikant bessere Scores durchgängig für die Nivolumab-Gruppe bei hohen Rücklaufquoten der Fragebögen (Tab. 14). Als klinisch relevant sind dabei die Veränderungen zum Ende der Follow-up-Periode mit einer mittleren Differenz zu Baseline von vier Punkten (95% KI 2,6-5,4) zugunsten von Nivolumab zu beurteilen (Cella et al. 2007).

Tab. 14: Lebensqualität (Instrument - FKSI-DRS Fragebögen) - mittlere Veränderung zu Baseline und Rücklaufquoten

Instrument	Nivolumab (mittl. Veränd. im Vergl. zu Baseline -Bereich) (Rücklaufquote)	Everolimus (mittl. Veränd. im Vergl. zu Baseline -Bereich) (Rücklaufquote)	Mittlere Differenz, p-Wert	Vorteil für
FKSI-DRS (Baseline, W 28)	0,0 (-9,0–12,0) (86%)	-1,0 (-13,0–14,0) (88%)	1,0, p<0,001	Nivolumab
FKSI-DRS (Baseline, W 52)	1,0 (-9,0–17,0) (80%)	0,0 (-10,0–20,0) (81%)	1,0, p<0,001	Nivolumab
FKSI-DRS (Baseline, W 104)	2,0 (-1,0–16,0) (77%)	-2,0 (-7,0–15,0) (90%)	4,0, p=0,019	Nivolumab

4.5.4 Verträglichkeit und Sicherheit

AEs \geq Grad 3 im Zusammenhang mit der Behandlung wurden bei 76/406 Patienten (19%) der Nivolumab-Gruppe im Vergleich zu 145/397 Patienten der Everolimus-Gruppe (37%) beobachtet (RR 0,51; 95% KI 0,40-0,65) (Abb. 11). Auftretende AEs führten bei 8 vs. 13% der Patienten zum Therapieabbruch.

**Abb. 11: Forestplot zum Vergleich vier: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, Endpunkt: AEs \geq Grad 3**

Dabei wurden für Nivolumab vs. Everolimus am häufigsten Fatigue (2 vs. 3%), Anämie (2 vs. 8%), Hyperglykämien (1 vs. 4%), Hypertriglyceridämien (0 vs. 5%) und Stomatitis (0 vs. 4%) berichtet. Klinische Manifestationen von potentiell lebensgefährlichen Pneumonitiden wurden bei 1% der Patienten in der Nivolumab-Gruppe, aber bei 3% in der Everolimus-Gruppe gezählt.

4.5.5 Progressionsfreies Überleben und Tumorremission

Partielle und komplette Remissionen waren in der Nivolumab-Gruppe bei 103/387 Teilnehmern (25%) höher als in der Everolimus-Gruppe mit 5% (22/363) (RR 5,62; 95% KI 3,46-9,14).

Das PFS zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (HR 0,88; 95% KI 0,75-1,03).

Bei der Beurteilung der Diskrepanz der nicht-signifikanten PFS-Daten zum signifikant verbesserten medianen OS ist zu beachten, dass initial eine Progression des Tumors oder der Metastasen vorgetäuscht werden kann (Pseudoprogression), die durch Schwellung des Tumors durch Infiltration mit Entzündungszellen bedingt ist (Postow et al. 2015). Dieses Phänomen wurde bei etwa einem Drittel der Patienten in der Motzer 2015a-Studie beobachtet.

Für die Beurteilung des Therapieansprechens immunonkologischer Substanzen sind auf Grund der häufig beobachteten Pseudoprogression modifizierte Kriterien notwendig. Die bisher verwendeten RECIST-Kriterien (Eisenhauer et al. 2009) basieren auf einer in der Bildgebung nachweisbaren Tumorlast, wobei eine Zunahme als Therapieversagen bewertet wird und oft einen Therapiewechsel zur Folge hat. Um Fehlbeurteilungen unter der Immuntherapie auf Grund der Pseudoprogression zu vermeiden, wurden von (Wolchok et al. 2009) modifizierte Kriterien zur Beurteilung vorgelegt.

4.6 Ergebnisse zu den Verzerrungsrisiken

Das Risiko bei der Generierung der Zufallsfolge (engl. Random sequence generation) wurde bei allen sechs in diese Arbeit eingeschlossenen Studien als gering beurteilt. Alle Studien beschrieben detailliert die verwendeten Randomisierungs- und Stratifizierungsverfahren und verwendeten meist eine Blockrandomisierung.

Bei der verdeckten Therapiezuweisung (engl. Allocation concealment) wurde das Risiko aufgrund fehlender Informationen bei drei Studien (Hudes et al. 2007; Motzer et al. 2007; Rini et al. 2010) als unklar eingestuft, allen anderen Studien wurde diesbezüglich ein geringes Risiko zugeordnet. Die Zuweisung der Therapie für die Randomisierungsgruppen erfolgte zentral web- oder telefonbasiert. Die Studie von (Escudier et al. 2007) wurde als plazebo-kontrollierte, doppelblinde Studie durchgeführt und erhielt deshalb für die Durchführung der Studie und Erhebung der Endpunkte die Einstufung mit einem geringen Verzerrungsrisiko. Alle weiteren Studien wurden wegen der fehlenden Verblindung für Patienten und Personal mit einem hohen Risiko bei der Durchführung bewertet.

Eine unabhängige, verblindete zentrale Auswertung der bildgebenden Untersuchungen wurde für drei Studien (Hudes et al. 2007; Motzer et al. 2007; Negrier et al. 2011) beschrieben, die Studie von (Escudier et al. 2007) wurde in doppelblindem, plazebo-kontrollierten Design durchgeführt. Bei diesen Studien wurde ein niedriges Verzerrungsrisiko bei der Evaluation der Tumorremissionen und des PFS eingeschätzt, wohingegen bei (Rini et al. 2010) und (Motzer et al. 2015a) ein hohes Risiko eingeschätzt wurde, weil bei diesen open-label-Studien keine zentrale Auswertung der bildgebenden Untersuchungen durchgeführt wurde.

Für alle eingeschlossenen Studien wurden Intention-to-Treat-Analysen für die Auswertung der Wirksamkeitsdaten zu OS und PFS durchgeführt, so dass ein geringes Verzerrungsrisiko bezüglich der vollständigen Berichterstattung der Daten (engl. attrition bias) eingeschätzt wurde.

Die Daten zur Sicherheit wurden bei allen Studien vollständig und nach standardisierten Kriterien (CTCAE V3.0, CTCAE V4.0) für die behandelten Patienten berichtet.

In drei Studien (Hudes et al. 2007; Motzer et al. 2007; Motzer et al. 2015a) wurden Unterschiede in der Anzahl der bezüglich der Tumorremission evaluierten Patienten zwischen den

Behandlungsgruppen festgestellt. In (Rini et al. 2010) fehlten Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten bezüglich Tumorremission. Für alle vier Studien wurde ein hohes Risiko für nicht vollständig erhobene Daten eingeschätzt.

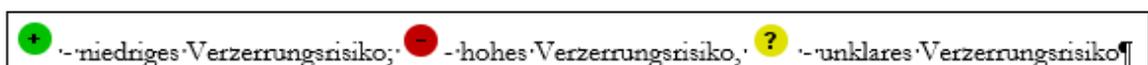
Für die drei Studien, die Daten zur Lebensqualität erhoben haben (Hudes et al. 2007; Motzer et al. 2007; Motzer et al. 2015a), wurde keine im doppelt-verblindeten Design durchgeführt, was bei der Bewertung der Daten berücksichtigt werden musste. Die Daten aus (Motzer et al. 2007; Motzer et al. 2015a) wurden aufgrund der für beide Gruppen hohen Rücklaufquoten der Fragebögen mit geringem Verzerrungsrisiko bewertet, während für (Hudes et al. 2007) wegen niedriger und für die Gruppen unterschiedlichen Rücklaufquoten ein hohes Risiko angenommen wird. In den Studien (Escudier et al. 2007; Rini et al. 2010; Negrier et al. 2011) wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben, so dass hier ein unklares Verzerrungsrisiko eingeschätzt wurde.

Ein hohes Risiko für einen Publikationsbias wurde bei (Negrier et al. 2011) eingeschätzt, da bisher keine vollständigen Langzeitüberlebensdaten trotz Festlegung im Studienprotokoll berichtet wurden. Andere Verzerrungsrisiken wurden bei allen Studien gefunden (siehe Anlage 6).

Die Verzerrungsrisiken für alle in diese Arbeit eingeschlossenen Studien sind in Abb. 12 zusammengefasst, weitere Details sind der Anlage 6 zu entnehmen.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Subjective outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Subjective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Objective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): [OS and PFS]	Incomplete outcome data (attrition bias): [safety]	Incomplete outcome data (attrition bias): [tumor remission]	Incomplete outcome data (attrition bias): [quality of life]	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Escudier et al., 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	-
Hudes et al., 2007	+	?	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Motzer et al., 2007	+	?	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-
Motzer et al., 2015	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-
Negrier et al., 2011	+	+	-	+	+	+	+	+	+	?	-	-
Rini et al., 2010	+	?	-	+	-	+	+	+	-	?	+	-

Abb. 12: Zusammenfassung der Verzerrungsrisiken der eingeschlossenen Studien nach Beurteilung durch die Review-Autoren



5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik und der Qualität der Evidenz

Im dieser Dissertationsschrift zugrundeliegenden Review wurden nach systematischer Literaturrecherche ohne Sprachbegrenzung alle bisher publizierten RCT zum Thema berücksichtigt und bezüglich ihrer Eignung untersucht. Die Suche in Studienregistern und im Web of Science insbesondere nach Kongressberichten, die Befragung von Experten sowie doppelte und unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherten einen umfassenden Überblick über die publizierten Informationen zum Thema und reduzierten das Risiko eines Publikationsbias. Trotzdem ist es nicht ausgeschlossen, dass einige nicht-publizierte Arbeiten mit negativem Ausgang entgangen sind. Die Anzahl der pro Vergleich eingeschlossenen Studien war niedrig, so dass keine Funnel-Plots erstellt werden konnten und das Risiko eines Publikationsbias möglicherweise unterschätzt wurde. Weitere Verzerrungsrisiken und deren Beurteilung wurden in den Kap. 3.4.4, 4.6 und in der Anlage 6 ausführlich dargestellt.

Die Qualität der Studien hat sich seit der Einführung internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standards für die Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Prüfungen am Menschen 1997 deutlich verbessert (ICH-GCP). Entsprechend des Review-Protokolls und der Vorgaben der Cochrane-Gruppe wurden nur randomisierte Studien eingeschlossen, da nur durch Randomisierung eine Strukturgleichheit der Vergleichsgruppen zu Studienbeginn gesichert werden kann (Cochrane Collaboration 2011).

Zur Klassifikation der Qualität der Evidenz wurde das GRADE-System (siehe Kap. 3.4.5) verwendet. Es wurden für alle Vergleiche die Ergebnisse für vier patientenrelevante Endpunkte separat in einer Summary-of-Findings Tabelle dargestellt. Im Rahmen dieser Schrift wurden die Qualität der Evidenz sowie die absoluten und relativen Therapieeffekte für den Endpunkt Ein-Jahres-Mortalität dargestellt. Alle randomisierten Studien wurden nach dem GRADE-System a priori dem höchsten der vier Qualitätslevel zugeordnet. Die Evidenz wurde dann gegebenenfalls entsprechend der Limitierungen der einzelnen Studie herabgestuft, so wie beispielsweise im Rahmen dieser Arbeit dargestellt bei Cross-over zwischen den Gruppen nach Progression, vorzeitigem Studienabbruch oder Anwendung weiterer Behandlungsoptionen während der Erhebung von Überlebensdaten.

Für den Endpunkt OS waren für die meisten Studien aktualisierte Publikationen zu den Überlebensdaten verfügbar, ansonsten wurde es bei der Beurteilung der Verzerrungsrisiken berücksichtigt. Die Angabe der HR mit zugehörigem 95% KI konnte meist direkt aus den Publikationen entnommen werden. Allerdings hatten auch die größten Studien weniger als 500 Teilnehmer pro Arm, so dass die beobachteten Effekte unpräzise sind.

Die Verwendung des PFS als Surrogat-Endpunkt wurde im Review kritisch betrachtet und muss im Zusammenhang mit dem Studiendesign und der Intervention diskutiert werden. Insbesondere bei Studien mit zielgerichteten Immuntherapien sind Schlussfolgerungen bei fehlendem Vorteil im Endpunkt PFS unter anderem vor dem Hintergrund des verzögerten Ansprechens auf Grund der „Pseudoprogression“ zu bewerten und die Erhebung von OS-Daten bleibt essentiell (Von Klot et al. 2016).

Die Einordnung der AEs nach Schwere und Grad erfolgte für alle Studien nach den CTCAE-Kriterien in der jeweils gültigen Version (CTCAE V3.0; CTCAE V4.0). Auf Grund des sehr unterschiedlichen Toxizitätsprofils in den einzelnen Vergleichen ist die Aussagekraft der Anzahl und des Schweregrades einzelner AE durchaus beschränkt, da es keine Beurteilung auf Allgemeinbefinden und die Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten erlaubt. Insofern sind kontinuierlich erhobene Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wünschenswert und notwendig unter Beachtung der Kosten-Nutzen-Relation neuer Medikamente, liegen für die hier betrachteten Studien aber nur teilweise vor.

Viele Studien insbesondere zur Wirksamkeit und Sicherheit der neuen, zielgerichteten Immuntherapien sind noch nicht abgeschlossen (siehe Anlage 5), so dass diesbezügliche Aussagen der Arbeit momentan auf nur einer beendeten randomisierten Studie beruhen. Für eine umfassendere Beurteilung müssen die Ergebnisse weiterer Studien abgewartet werden.

Die Effektschätzer für unsere primären und sekundären Endpunkte beruhen in den vier vorgestellten Vergleichen auf sechs Studien. Insgesamt konnten in dem hier abgehandelten Teil des Reviews nur bei zwei Vergleichen Meta-Analysen durchgeführt werden. Unter Beachtung der Fragestellung des Reviews ist eine Zusammenfassung der jeweils zwei Studien in einer Meta-Analyse inhaltlich vertretbar. Zur Diskussion spezieller Aspekte wurden die Subgruppen betrachtet und Heterogenitätsanalysen durchgeführt.

5.2 Die Rolle von IFN- α im Zeitalter der zielgerichteten Therapien

Zu keinem Zeitpunkt vor Einführung der zielgerichteten Therapien konnten allgemein anerkannte Behandlungsschemata für mNZK-Patienten etabliert werden insbesondere aufgrund der Heterogenität der Studiendurchführung mit unspezifischen Immuntherapien und deren Kombinationen. Mit Einführung der zielgerichteten Therapien in die klinische Praxis wurden erstmals allgemein akzeptierte Leitlinien zur systemischen Behandlung des NZK erarbeitet. Insbesondere Leitlinien, die nach hohen methodischen Standards erstellt werden (z. B. Leitlinienprogramm Onkologie 2015; Ljungberg et al. 2015), geben evidenzbasierte Empfehlungen zur Therapie und dienen folgerichtig bei der Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit neuer Substanzen als Grundlage. Basis für die von uns bei der Erstellung des Reviews gewählten Interventions- und Kontrollarme war die EAU-Leitlinie (Ljungberg et al. 2015).

Seit dem letzten Update des Reviews im Jahre 2007 (Coppin et al. 2007) wurden verschiedene zielgerichtete Substanzen gegen IFN- α untersucht und haben einen deutlichen Vorteil gegenüber der bis dahin hauptsächlich angewendeten IFN- α Therapie in der First-Line-Behandlung gezeigt.

Zur Beantwortung der Frage nach der aktuellen Rolle von IFN- α konnten vier Studien in die Vergleiche eins und zwei eingeschlossen werden, die zielgerichtete Standardtherapien (siehe Tab. 3) teilweise in Kombination gegenüber einer IFN- α Monotherapie untersuchten. Alle Studien wurden im First-Line-Setting durchgeführt. Für den klinischen Einsatz müssen die Ergebnisse gezielt bezüglich der eingesetzten Substanzen und gewählten Patientenpopulation diskutiert werden.

Im ersten Vergleich wurde **IFN- α Mono** gegen den oral verfügbaren Multikinase-Inhibitor **Sunitinib** sowie **Temsirolimus**, einem spezifischen Hemmstoff der Kinase mTOR geprüft.

Sunitinib hemmt die Aktivität spezifischer Tyrosinkinase durch Phosphorylierung des intrazellulären Anteils unter anderen des VEGF- und PDGF-Rezeptors und verhindert damit die Bindung weiterer intrazellulärer Kinasen und führt zur Hemmung der Signaltransduktion auf mehreren Ebenen und im Ergebnis zu einer Proliferationshemmung mit konsekutiver Hemmung der Tumorangiogenese – und des Tumorwachstums (Oudard et al. 2011).

Die Studie von Motzer et al. 2007 zeigte für Patienten mit überwiegend klarzelligem NZK und allen eingeschlossenen Risikogruppen im primären Endpunkt (PFS) eine deutliche Unterlegenheit der mit IFN- α behandelten Patienten im Vergleich zu Sunitinib (HR 2,38; 95% KI 1,83-3,09) bei niedrigen Tumoransprechraten (6 vs. 31%). In die Studie wurden über 90% der Patienten mit gutem und intermediären MSKCC-Risiko-Score eingeschlossen, die Ergebnisse konnten auch für die Subgruppe der 7% Patienten mit ungünstigem MSKCC-Score bestätigt werden. Im medianen OS waren die beobachteten Unterschiede (21,8 vs. 26,4 Monate) mit Vorteil für die Sunitinib-Patienten nicht signifikant. Auftretende Nebenwirkungen waren in der Regel gut behandelbar und die Daten zur Lebensqualität waren überzeugend besser für die mit Sunitinib behandelten Patienten. Aufgrund dieser Daten ist klar, dass bei der beschriebenen Patientenpopulation eine IFN- α Monotherapie nicht in Betracht gezogen werden sollte, sofern Sunitinib verfügbar ist.

Temsirolimus wurde in der Studie von Hudes als Monotherapie und kombiniert mit IFN- α gegen IFN- α geprüft. Die Hemmung der Serin-Threonin-Kinase mTOR als zentralem Signalprotein im PI3K-AKT-mTOR-Signalweg (PI3K- Phosphoinositol-3-Kinase) führt zur Hemmung bestimmter Proteine, die für Zellwachstum und Tumorangiogenese essentiell sind. Dazu gehört auch der Transkriptionsfaktor HIF- α , der beim NZK durch häufig beobachtete Mutation des VHL-Gens kumuliert und zur vermehrten Expression von VEGF und PDGF führt.

Die eingeschlossenen Patienten hatten mindestens drei von sechs ungünstigen Prognosefaktoren, wobei zusätzlich zu den aus dem MSKCC Prognose-Score bekannten Faktoren Metastasen in einem oder mehreren Organen als ein Risikofaktor betrachtet wurden. Es konnte erstmalig für eine zielgerichtete Therapie ein signifikanter Vorteil im medianen OS gegenüber einer IFN- α -

Monotherapie nachgewiesen werden, dem primären Endpunkt der Studie. Auch ein signifikanter Vorteil im PFS, bessere Daten zur Lebensqualität und bei der Verträglichkeit unterstützen den Einsatz von Temozolomid bei Patienten mit überwiegend schlechter Prognose im Vergleich zu einer IFN- α Monotherapie.

Beide Studien zeigten in der Meta-Analyse über die geprüften Patientengruppen hinweg ein insgesamt besseres Abschneiden der zielgerichteten Standardtherapien bei günstigerem und gut führbarem Nebenwirkungsprofil und klinisch bedeutsame Verbesserungen in den erhobenen Daten zur Lebensqualität im Vergleich zur IFN- α Monotherapie, so dass keine Evidenz für einen Vorteil des Einsatzes einer IFN- α Monotherapie abgeleitet werden kann.

Die im dritten Arm der Studie von Hudes getestete **Kombination aus IFN- α und Temozolomid** konnte in keinem Endpunkt signifikante Verbesserungen gegenüber der Monotherapie mit Temozolomid zeigen, war allerdings trotz niedrigerer Dosierung beider Medikamente mit deutlich höheren Toxizitäten wie Hautauschlag oder Stomatitis verbunden (RR 1,3; 95% KI 1,17-1,45).

Im **Entwicklungsprozess weiterer zielgerichteter Substanzen** wurde auch **Sorafenib im Vergleich zu IFN- α** getestet. Obwohl Sorafenib im Vergleich zu Sunitinib noch weitere Signalkaskaden hemmt, konnte im direkten Vergleich mit IFN- α Mono bei zuvor unbehandelten Patienten kein Vorteil im PFS für Sorafenib gezeigt werden (5,6 vs. 5,7 Monate), allerdings bei besseren Ansprechraten und Verträglichkeit für Sorafenib. Sorafenib wurde nicht als Standard für die Erstlinientherapie empfohlen, so dass diese Studie damit nicht die Einschlusskriterien des Reviews erfüllte (Escudier et al. 2009). Weitere Ansätze zur Erhöhung der Aktivität von Sorafenib durch Kombination mit IFN- α in verschiedenen Dosierungen (Jonasch et al. 2010; Bracarda et al. 2013) brachten keinen klinischen Vorteil für die Kombinationen gegenüber einer Sorafenib Monotherapie.

Das einzige Kombinationsregime, welches eine Wirksamkeit im **Vergleich zur IFN- α Monotherapie** in der **Erstlinie** zeigen konnte, ist die **Kombination von IFN- α und Bevacizumab**, welche im **Vergleich zwei** beurteilt wurde.

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen VEGF, welches bei der Angiogenese eine zentrale Rolle spielt. Bevacizumab bindet dabei an zirkulierende VEGF-Moleküle und verhindert damit deren Bindung an den Rezeptor, der sich auf endothelialen Zellen befindet. So wird die Aktivierung der nachfolgenden Signalkaskade und die Angiogenese inhibiert.

In den beiden Studien CALGB 90206 (Rini et al. 2010) und der AVOREN-Studie (Escudier et al. 2007) erwies sich die Kombination von Bevacizumab mit IFN- α bei nicht vorbehandelten Patienten als effektiver gegenüber einer IFN- α Monotherapie mit einer Verbesserung der Gesamtmortalität (HR 0,88; 95% KI 0,78-1,00) und reduzierter Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,86; 95% KI 0,74-1,00). Für keine der Einzelstudien konnte eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden, wobei mehr als die Hälfte der Patienten nach

Progress weitere Second-Line-Therapien erhielten, was den Überlebensvorteil möglicherweise nivelliert hat.

Die Kombinationsbehandlung führte zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Escudier 2007: 10,2 vs. 5,4 Monate; Rini 2010: 8,5 vs. 5,2 Monate) und erhöhte signifikant die Tumoransprechraten (RR 2,54; 95% KI 2,02-3,19) im Vergleich zu IFN- α Mono. Das in der Studie von Rini gefundene kürzere PFS könnte mit den Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen zusammenhängen. In Rini wurden auch 15% Patienten ohne initiale Nephrektomie und insgesamt mehr Patienten mit intermediärem und ungünstigen Risikoscore eingeschlossen. Einen Einfluss könnten auch die Kriterien für die Tumorphistologie haben, während in der Escudier-Studie nur klarzellige NZK eingeschlossen wurden, genügte in der anderen Studie eine klarzellige Komponente.

Insgesamt waren die Vorteile im OS, PFS und Tumoransprechen für die Kombinationstherapie mit höheren Toxizitäten verbunden. Es wurden insgesamt höhere Raten an AEs CTCAE ≥ 3 beobachtet, insbesondere Hypertonie, Anorexie, Fatigue und Proteinurie. Diese höhere Toxizität muss aber vor dem Hintergrund einer über 4 Monate längeren Behandlungsdauer der mit der Kombinationstherapie behandelten Patienten betrachtet werden. Erwähnenswert ist eine retrospektive Auswertung von Patienten, welche zeigt, dass die Wirksamkeit auch bei notwendiger Dosisreduktion von IFN- α zur Senkung der Toxizität erhalten bleibt (Melichar et al. 2008). Kein signifikanter Vorteil wurde für Patienten mit ungünstiger Prognose bei Anwendung der Kombination beobachtet, so dass für diese Gruppe keine Empfehlung vorliegt.

Beide als Therapieoption bei überwiegend klarzelligem NZK bei Patienten mit gutem oder intermediären Risiko-Score empfohlenen **First-Line Optionen Sunitinib** sowie **IFN- α und Bevacizumab** wurden als Kontrollgruppen in der TORAVA-Studie von (Negrier et al. 2011) rekrutiert und im **Vergleich drei** analysiert. Aussagen zur Überlegenheit eines Regimes verbieten sich, da die Hauptfragestellung der Studie nicht auf diesen Vergleich zielte. Da jedoch keine weiteren direkten Vergleiche existieren, ist ein Blick auf diese Daten durchaus lohnenswert. Insgesamt konnte für keine Therapieoption ein klinisch bedeutsamer Vorteil festgestellt werden bei tendenziell höheren Ansprechraten und PFS in der Kombinationstherapie, allerdings auch höheren Toxizitäten. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Als weitere Option für die First-Line-Therapie des mNZK wurde Pazopanib auf Grund einer Phase III-Studie (Pazopanib vs. Placebo) (Sternberg et al. 2013) mit Nachweis eines verbesserten progressionsfreien Überlebens (9,2 vs. 4,2 Monate) zugelassen, wurde allerdings nicht gegen IFN- α getestet. Eine Studie (COMPARZ) von (Motzer et al. 2013b) zeigte im direkten Vergleich zwischen Sunitinib und Pazopanib keine Unterschiede in der Wirksamkeit im First-Line-Setting, so dass bei der Entscheidung das teilweise differente Nebenwirkungsprofil beider Substanzen eine Rolle spielt.

Trotz der deutlichen Verbesserung der Wirksamkeit durch die hier vorgestellten Therapieoptionen, werden komplette und Langzeitremissionen selten erzielt und es kommt nach einer Zeit der

Hemmung des Tumorwachstums durch verschiedene Resistenzmechanismen zum erneuten Progress der Erkrankung (Abe und Kamai 2013).

Deshalb wurden weitere Studien durchgeführt, um **synergistische bzw. additive Effekte anti-angiogener Arzneimittel mit mTOR-Inhibitoren** zu testen und die klinischen Ergebnisse zu verbessern. Zwei exploratorische Phase II-Studien (TORAVA - (Negrier et al. 2011); RECORD-2 - (Ravaud et al. 2015) und eine Phase III-Studie INTORACT - (Rini et al. 2014) wurden durchgeführt und verglichen die zugelassene Erstlinien-Kombinationstherapie von IFN- α und Bevacizumab mit einer Kombination aus Bevacizumab und Temezirolimus (TORAVA, INTORACT) bzw. Bevacizumab und Everolimus (RECORD-2). Diese Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien unseres Reviews, sondern werden dem Cochrane-Review zur Evaluation der zielgerichteten Therapien zugeordnet und dort vollständig betrachtet (Coppin et al. 2011), hier aber zur Darstellung der Entwicklung diskutiert. Insgesamt waren die Ergebnisse aller Studien enttäuschend und führten zu keiner verbesserten Wirksamkeit bezüglich OS und PFS, wohl aber zu höher als erwarteten Toxizitäten, so dass keine der Kombinationen eingesetzt werden sollte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass IFN- α als unspezifisches Zytokin in Form einer Monotherapie für Patienten mit mNZK bei Verfügbarkeit der verglichenen zielgerichteten Standardtherapien nicht mehr angewendet werden soll. Einzig eine Kombination von IFN- α als unspezifisch wirksamem Zytokin mit Bevacizumab ist aktuell als First-Line-Standardtherapieregime für Patienten mit gutem und intermediärem Prognosescore geeignet. Aktuelle Reviews zeigen in Übereinstimmung mit unseren Daten, dass die unspezifische Immuntherapie im Sinne einer Monotherapie mit IFN- α durch die zielgerichteten Therapien im klinischen Alltag verdrängt wurden (Abe und Kamai 2013; Albiges et al. 2015; Larkin et al. 2015; Takyar et al. 2016).

Da die Mehrzahl der Studien mindestens eine klarzellige Komponente im histologischen Befund der eingeschlossenen Patienten forderte, sind Aussagen zu nicht-klarzelligem NZK aus diesem Review limitiert. Einzig in die Studie von Hudes wurden in einer retrospektiven Analyse Daten für Patienten mit nicht-klarzelligen, hauptsächlich papillären Histologien erhoben, die für diese Subgruppe ebenfalls einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigten (Dutcher et al. 2009).

5.3 Die aktuelle Rolle der zielgerichteten Immuntherapien

Die Entwicklung der neuen zielgerichteter Immuntherapien eröffnet neue Möglichkeiten in der systemischen Therapie des mNZK und hat die Immuntherapie zurück in den Mittelpunkt des Interesses gebracht. Diese vielversprechenden Medikamente nutzen die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems durch nachhaltige Stärkung der T-Zell basierten Immunantwort gegen den Tumor (Postow et al. 2015).

Nivolumab ist die erste derartige Therapie, die erfolgreich für die Behandlung des klarzelligen mNZK bei erwachsenen, **anti-angiogenetisch vorbehandelten Patienten** evaluiert und auf

Grund der Ergebnisse der hier vorgestellten Phase III-Studie im Frühjahr 2016 durch die EMA eine Zulassungserweiterung für diese Indikation erhalten hat (Motzer et al. 2015a).

Es gelang der Nachweis eines um mehr als 5 Monate **verbesserten Gesamtüberlebens** (HR 0,73; 95% KI 0,60-0,89) bei Patienten, die mit einer oder zwei gegen VEGFR gerichteten Therapien vorbehandelt waren (Motzer et al. 2015a). Dabei profitieren Patienten mit nur einer Vortherapie und intermediärem und ungünstigem MSKCC-Prognose-Score offensichtlich stärker.

Nivolumab in einer Dosis von 3mg/kg intravenös alle zwei Wochen zeigte eine deutlich **niedrigere Inzidenz von AEs** mit CTCAE Grad ≥ 3 19% vs. 37% (RR 0,51; 95% KI 0,40-0,65) im Vergleich zu Everolimus. Dabei wurden in der Nivolumab-Gruppe am häufigsten Fatigue (2%) und in der Everolimus-Gruppe Anämie (8%) sowie metabolische AEs (Hyperglykämie-4% und Hypertriglyzeridämie-5%) beobachtet. Bemerkenswert ist, dass in der Nivolumab-Gruppe keine behandlungsassoziierten Todesfälle aufgetreten sind bei zwei Todesfällen in der Vergleichsgruppe. Das insgesamt günstigere Verträglichkeitsprofil für Nivolumab zeigte sich auch in einer als klinisch bedeutsam eingestuften **Verbesserung der Lebensqualität**, wobei sich die Scores des FKSI-DRS-Fragebogens für Nivolumab, nicht jedoch für die mit Everolimus behandelten Patienten, während der Therapie gegenüber dem Ausgangswert kontinuierlich verbesserten. Das beobachtete Verträglichkeitsprofil für Nivolumab war konsistent mit dem in den vorher durchgeführten Phase I- und II-Studien zum mNZK (Choueiri et al. 2014) und (Motzer et al. 2015c).

Die zu erwartenden **immunvermittelten Toxizitäten** können dabei durch Beeinflussung verschiedener T-Zell-Subpopulationen auch die Fähigkeit zur Selbst-Toleranz beeinflussen und die Möglichkeit des Auftretens von Autoimmunerkrankungen als potentiell lebensgefährliche Erkrankungen erhöhen (Weber et al. 2015). Ein breites Spektrum immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut (makulopapulöse Hautausschläge, exfoliative Dermatitis), des Gastrointestinaltraktes (z.B. Colitis); Fälle von Pneumonitis mit klinischer Manifestation von Dyspnoe, Husten, Kurzatmigkeit und verschiedenen endokrinen Erkrankungen (z.B. Thyroiditis, Diabetes mellitus) sind für mit Nivolumab behandelte Patienten beschrieben, sind aber vergleichsweise selten (Ciccarese et al. 2016). Durch ein frühzeitiges Erkennen und den korrekten Einsatz von Immunsuppressiva, insbesondere von Kortikosteroiden sind die immunvermittelten Nebenwirkungen gut kontrollierbar. Es ist bekannt, dass diese Nebenwirkungen auch nach Beendigung der Therapie auftreten können, so dass Patienten auch nach Beendigung weiter überwacht werden müssen.

Mit **Zulassung der ersten Substanz Nivolumab** aus dem Bereich der zielgerichteten immun-onkologischen Therapiemöglichkeiten scheint es durchaus berechtigt, vom Beginn einer neuen Ära der systemischen Behandlung des mNZK zu sprechen. Die Zulassung für Nivolumab erfolgte ohne Einschränkung für alle Subgruppen für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach Vortherapie, was durchaus vor der klinischen Anwendung bei einzelnen Patientengruppen kritisch hinterfragt werden sollte.

Die zügige Implementierung der aktuellen Ergebnisse in die Leitlinien zur Behandlung des mNZK mit Empfehlung der Anwendung von Nivolumab in der zweiten und dritten Behandlungslinie (Escudier et al. 2016, NCCN Guidelines 2016, Powles et al. 2016a, Powles et al. 2016b) zeigt die hohe Wertigkeit der Ergebnisse für die Patienten und ist nach Analyse der Daten gerechtfertigt. Ein Amendment der deutschen S3-Leitlinie ist ebenfalls angekündigt (Doehn et al. 2016).

In der EAU-Leitlinie führten die Daten für das verbesserte Gesamtüberleben bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität und günstigem Nebenwirkungsprofil zu einer Empfehlung (Evidenzlevel 1b) für Nivolumab als Standardtherapie für Patienten mit klarzelligem mNZK in der Zweit- und Drittlinie, wenn vorher mindestens eine gegen VEGF gerichtete Therapie versagt hat (Powles et al. 2016a; Powles et al. 2016b). Die Leitlinie beschränkt die Empfehlung richtigerweise auf den **Einsatz bei klarzelligen mNZK nach einer gegen VEGF gerichteten Vorbehandlung**, der Zulassungstext sieht hier keine Einschränkung vor. Für den Einsatz beim nicht-klarzelligen mNZK gibt es wenige Daten, da in die Phase II- und III-Studien nur Patienten mit klarzelliger Histologie eingeschlossen wurden (Carlo et al. 2016). In die Zulassungsstudie wurden keine Patienten eingeschlossen, die mit Temezirolimus in der Erstlinie vorbehandelt waren, so dass auch für diese Patienten keine Daten vorliegen, die einen Nutzen belegen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass für den Multikinase-Inhibitor Cabozantinib aktuelle Daten publiziert wurden, die einen Vorteil im Gesamtüberleben im Vergleich zu Everolimus nach anti-angiogenetischer Vorbehandlung belegen (HR 0,66; 95% KI 0,53-0,83) (Choueiri et al. 2016), so dass Cabozantinib ebenfalls für die Behandlung dieser Patientenpopulation empfohlen ist. Alle anderen bisher für die Zweitlinie nach VEGFR-Vorbehandlung empfohlenen Therapien (Axitinib, Sorafenib, Everolimus) können in Betracht gezogen werden, wenn Nivolumab oder Cabozantinib nicht verfügbar sind (Powles et al. 2016b).

5.4 Schlussfolgerungen für die klinische Praxis und Ausblick

Die einzige, verbliebene Anwendungsmöglichkeit für IFN- α als unspezifischem Immuntherapeutikum ergibt sich in der Kombination mit Bevacizumab für Patienten mit gutem und intermediären MSKCC-Risikoprofil in der Erstlinientherapie. Diese Evidenzlage spiegelt sich in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien wider (z.B. Leitlinienprogramm Onkologie 2015, Ljungberg et al. 2015, NCCN Guidelines 2016, Escudier et al. 2016), welche bei niedrigem oder intermediären Risikoprofil neben der Kombination ebenfalls Sunitinib und Pazopanib als Therapie der Wahl empfehlen, bei ungünstigem Risikoprofil Temezirolimus. Im klinischen Alltag in Deutschland und international zeigt sich, dass die Therapien mit oralen TKIs bevorzugt und IFN- α in Form der Kombination mit Bevacizumab nur selten angewendet werden (Siebels et al. 2011; Rothermundt et al. 2015) und Sunitinib bei indirekten Vergleichen von Daten aus randomisierten Studien mit der Kombinationstherapie besser wirksam scheint (Larkin et al. 2015).

Trotz Einführung der zielgerichteten Therapien in den letzten 10 Jahren liegt das mediane Überleben der Patienten mit mNZK unter drei Jahren (Greef und Eisen 2016), so dass nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen besteht. Bei der Suche nach einer Behandlung, die weitere klinische Fortschritte im Sinne einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Langzeitremissionen ermöglicht, ruhen die Hoffnungen derzeit auf den immunonkologischen Therapien.

Vielversprechende **Daten zur Langzeitremission** mit Drei- und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 41 bzw. 34% aus Phase I- und II-Studien mit Nivolumab beim mNZK wurden kürzlich auf dem ASCO 2016 vorgestellt (McDemott et al. 2016). Auch bei der im Rahmen der Arbeit vorgestellten Studie von Motzer et al. 2015a zeigte sich bei 31% Patienten ein mindestens 12 Monate anhaltendes Therapieansprechen. Die finalen Daten zum OS der Studie stehen aus und werden zeigen, ob sich die Hoffnung eines dauerhaften Ansprechens erfüllt. Patienten mit mNZK, die unter Behandlung mit Nivolumab eine Tumorprogression entwickelten und trotzdem weiterbehandelt wurden, zeigen bei Analyse dieser Subgruppe eine erneute Stabilisierung bzw. Regression des Tumors bei guter Verträglichkeit (George et al. 2016), so dass Fragen der Beendigung einer Therapie oder Therapiepause bei objektiver Tumorkontrolle, auch unter Betrachtung der Kosten adressiert werden müssen. Mechanismen, die diesbezüglich diskutiert werden, sind die Bildung von gegen den Tumor gerichteten Gedächtniszellen, die eine Tumorkontrolle auch nach Therapiebeendigung erklären könnten (George et al. 2016).

Die Untersuchungen dieses Reviews mit der durchgeführten Literaturrecherche zeigen eindrücklich den Stellenwert der zielgerichteten immunonkologischen Medikamente in der aktuellen Forschung, was unter anderem durch zahlreiche laufende klinischen Studien allein in der Indikation mNZK deutlich wird. Es wurden weitere Studien mit fast 2500 Patienten in Phase III-Projekten identifiziert, die im Rahmen eines Updates des Reviews nach Publikation bewertet werden müssen (siehe Anlage 5). Viele dieser Studien prüfen den **Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren im First-Line-Setting**.

Der genaue Wirkungsmechanismus der Checkpoint-Blockade ist in vielen Details noch nicht vollständig verstanden. Zur umfassenden Beurteilung des sinnvollen und sicheren Einsatzes dieser völlig neuen Medikamentenklasse sind weitere Studiendaten und Ergebnisse der transnationalen Forschung notwendig, die eine zielgerichtete Auswahl der Patienten im Sinne einer personalisierten Therapie ermöglichen sollen. Die Identifizierung verlässlicher prognostischer und prädiktiver **Biomarker** ist dabei ein wichtiges Feld (Jonasch et al. 2014).

Wie die Subgruppenanalysen der Studie von Motzer et al. 2015a zeigten, war der PD-L1-Status kein Prädiktor für das Ansprechen, der **Vorteil von Nivolumab** gegenüber Everolimus war **unabhängig von der PD-L1-Expression**. Bei anderen Tumorentitäten, z. B. beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) fand sich dagegen ein PD-L1-selektives Ansprechen für Pembrolizumab (Herbst et al. 2016). Andererseits ist der PD-L1-Expressionsstatus möglicherweise

ein prognostischer Marker, der mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Die Interpretation der Ergebnisse des PD-L1-Expressionsstatus ist auf Grund der biologischen Dynamik, der Heterogenität der Expression im Tumor und der Variabilität der verwendeten Tests schwierig und erfordert die Entwicklung eines standardisierten Vorgehens (Grünwald 2015).

Es gibt aktuelle Daten, die zeigen, dass eine **höhere Mutationslast des Tumors** verbunden mit der Bildung von **Neoantigenen**, ein Prädiktor für das Ansprechen von Nivolumab sein könnte, so dass tumorassoziierte Gene und weitere Kandidatengene in Korrelation mit klinischen Daten derzeit intensiv beforscht werden (Le et al. 2015).

Die Fragestellung nach dem Zeitpunkt, der Patientenselektion und der sicheren Anwendung der neuen zielgerichteten Therapien einschließlich der Immuntherapien für die Patienten mit mNZK bezüglich der **zytoreduktiven Nephrektomie** ist Gegenstand laufender Studien (NCT02210117; NCT02432846; NCT00930033), deren Rekrutierung sich in der Praxis schwierig gestaltet. Für IFN- α wurden in den prospektiv randomisierten Studien von (Flanigan et al. 2001) und (Mickisch et al. 2001) ein Überlebensvorteil einer vor der Systemtherapie durchgeführten zytoreduktiven Nephrektomie bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand belegt. Für die zielgerichteten Therapien gelang in retrospektiven Analysen der Nachweis eines Überlebensvorteils für die Patienten mit zytoreduktiver Nephrektomie, die mit TKIs behandelt wurden (Heng et al. 2014). Aufgrund der vorliegenden Evidenz ist davon auszugehen, dass der zytoreduktiven Nephrektomie ein eigener Stellenwert in der Therapie des mNZK für gut selektierte Patienten zugesprochen wird und bei Zulassung neuer Substanzen nicht in Frage gestellt wird (Mickisch 2016).

Aktuell publizierte Übersichtsarbeiten zum NZK fokussieren auf weitere Studien und Untersuchungen, die eine **Verbesserung der Wirksamkeit der neuen immuntherapeutischen Checkpoint-Inhibitoren durch Kombinationen** von Substanzen, die verschiedene Targets ansprechen (Massari et al. 2015; Lee und Motzer 2016), mit verschiedenen Vakzinen (Combe et al. 2015) oder auch mit zielgerichteten Therapien untersuchen (Bedke et al. 2014).

Eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie mit 1070 Patienten unter Testung einer Kombination aus zwei Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab vs. Sunitinib beim mNZK hat die Rekrutierung beendet (CheckMate 214 – Hammers et al. 2015).

Aktuelle Daten einer Studie mit zehn Patienten zur Kombination von Atezolizumab, einem PD-L1-Antikörper, mit Bevacizumab beim mNZK zeigten ein verbessertes Ansprechen im Vergleich zu den Einzelsubstanzen sowie einen intratumoralen Anstieg der CD 8-positiven T-Zellen und spezieller T-Zell-Klone (Wallin et al. 2016). Weitere Ergebnisse aus Phase II- und III-Studien dieser Kombination (NCT01984242; NCT02420821) werden erwartet.

Die zielgerichteten Therapien führen häufig sehr schnell zu einer signifikanten Tumorregression und damit verbunden zu einer Verminderung der tumorinduzierten Immunsuppression, so dass sich an dieser Stelle die Möglichkeit des effektiven Einsatzes der Immuntherapie in der Sequenz eröffnet (Vanneman und Dranoff 2014).

6 Zusammenfassung

Das metastasierte Nierenzellkarzinom gehört zu den systemisch bisher unbefriedigend, meist nicht kurativ behandelbaren Tumoren und ist mit einer schlechten Prognose verbunden. Der auf Grund beobachteter Spontanremissionen als immunogen geltende Tumor wurde bis vor ca. zehn Jahren mit unspezifischen, zytokin-basierten Immuntherapien mit insgesamt mäßigem Tumoransprechen und einem geringen medianen Überlebensvorteil behandelt.

Im Laufe der letzten Jahre ist es gelungen, molekulare Mechanismen der Tumorpathogenese besser zu verstehen, so dass die Einführung einer völlig anderen Behandlungsstrategie hin zur zielgerichteten Beeinflussung der Proliferation und des Wachstums von Tumorzellen möglich wurde. Aktuelle Leitlinien reflektieren die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser zielgerichteten Therapien, so dass diese als Basis zur Beurteilung neuer Wirkstoffe dienen.

Aktuell steht eine neue Generation immunonkologischer Medikamente am Beginn der Einführung in die klinische Therapie des Nierenzellkarzinoms, die durch gezielte Modifikation zentraler Mechanismen der antitumoralen Immunantwort zur Reaktivierung des Immunsystems gegen die Tumorzellen führt.

Ziel dieser Arbeit war es, die aktuelle Rolle der Immuntherapie bei Einbeziehung von IFN- α als unspezifischer Immuntherapie und der neuen immunonkologischen Substanzen unter Bezug auf die aktuell in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen mit zielgerichteten Standardtherapien herauszuarbeiten.

Dazu wurde im Auftrag der Cochrane-Urologie-Gruppe ein systematischer Review auf der Basis eines vor Beginn erstellten und genehmigten Review-Protokolls erarbeitet. Entsprechend einer vorher festgelegten, umfassenden Suchstrategie wurden alle geeigneten Studien ermittelt. Die Daten aus acht geeigneten Studien, wovon sechs Studien mit 3661 Patienten in vier Vergleichen in die vorliegende Dissertationsschrift einbezogen wurden, wurden protokollgemäß aufgearbeitet. Es wurden alle Studien eingeschlossen, die in der experimentellen Intervention oder der Vergleichsgruppe mindestens ein immuntherapeutisches Medikament verwendeten und diese mit einer im Rahmen der aktuell gültigen, evidenzbasierten EAU-Leitlinie als Standardtherapie im jeweiligen Setting verglichen.

Die primären (Gesamtüberleben, Ein-Jahres-Mortalität; Unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität) und sekundären Endpunkte (progressionsfreies Überleben und Tumorremission) wurden über die Effektschätzer HR (Hazard Ratio), RR (Relatives Risiko) oder die MD (Mittlere Differenz) jeweils mit dem 95% KI (Konfidenzintervall) beschrieben und in Meta-Analysen zusammengefasst.

IFN- α als unspezifische Immuntherapie hat seinen Stellenwert bei der Behandlung des mNZK fast vollständig verloren. Es konnte keine Evidenz für einen Behandlungsvorteil für den Einsatz der IFN- α Monotherapie bei Verfügbarkeit der für die Erstlinientherapie empfohlenen, zielgerichteten Medikamente gefunden werden. Die einzige evidenz-belegte Anwendungsmöglichkeit für IFN- α

ergibt sich in der Kombination mit Bevacizumab für Patienten mit gutem und intermediären Risikoprofil.

In der Zweitlinie nach anti-angiogenetischer Vortherapie zeigten Patienten, die mit Nivolumab, einem PD1-Antikörper, behandelt wurden, ein verbessertes Gesamtüberleben (HR 0,73; 95% KI 0,6-0,89) und eine reduzierte Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,70; 95% KI 0,56-0,87) gegenüber der mit Everolimus behandelten Gruppe. Die vorgestellten Daten der Studie von Motzer et al. 2015a für das verlängerte Gesamtüberleben bei Verbesserung der Lebensqualität und günstigem Nebenwirkungsprofil rechtfertigen das zügige Update der EAU-Leitlinie mit einer klaren Empfehlung für Nivolumab in der Zweit- und Drittlinie bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom, wenn vorher mindestens eine gegen VEGF gerichtete Therapie versagt hat.

Dennoch gibt es zahlreiche offene Fragen, deren Beantwortung für die rationelle und sichere Anwendung der neuen immunonkologischen Therapieoptionen bei den richtigen Patienten bedeutend und Gegenstand aktueller Forschung sind. Potentielle prädiktive Biomarker, die ein Ansprechen valide vorhersagen und zur Optimierung der Patientenauswahl beitragen können, wie beispielsweise die Tumor-Mutationslast, werden derzeit intensiv untersucht. Verschiedene Kombinationstherapien von PD-1 bzw. PD-L1-Antikörpern mit CTLA-4 Antikörpern oder auch anti-angiogenetischen Substanzen werden geprüft und haben in frühen Studienphasen bereits gute Ergebnisse erzielt.

7 Literaturverzeichnis

- Aass N, Mulder PH de, Mickisch GH, Mulders P, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. (2005) Randomized phase II/III trial of interferon Alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell Carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951). *J Clin Oncol* 23 (18):4172–4178.
- Abe H, Kamai T (2013) Recent advances in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* 20 (10):944–955.
- Adler A, Gillon G, Lurie H, Shaham J, Loven D, Shachter Y, et al. (1987) Active specific immunotherapy of renal cell carcinoma patients: a prospective randomized study of hormono-immuno-versus hormonotherapy. Preliminary report of immunological and clinical aspects. *J Biol Resp Mod* 6 (6):610–624.
- Ahmadzadeh M, Rosenberg SA (2006) IL-2 administration increases CD4+ CD25(hi) Foxp3+ regulatory T cells in cancer patients. *Blood* 107 (6):2409–2414.
- Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al. (2015) A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 67 (1):100–110.
- Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, Thompson JA, Tomczak P, Szczylik C, et al. (2010) Vaccination of metastatic renal cancer patients with MVA-5T4: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Clin Cancer Res* 16 (22):5539–5547.
- Amato RJ, Shingler W, Goonewardena M, de Belin J, Naylor S, Jac J, et al. (2009) Vaccination of renal cell cancer patients with modified vaccinia Ankara delivering the tumor antigen 5T4 (TroVax) alone or administered in combination with interferon-alpha (IFN-alpha): a phase 2 trial. *J Immunother* 32 (7):765–772.
- Amin A, Dudek AZ, Logan TF, Lance RS, Holzbeierlein JM, Knox JJ, et al. (2015) Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): Phase 2 study results. *J Immunother Cancer* 3:e14.
- Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, Weiss GR, Margolin KA, Fink KI, et al. (1993) Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 11 (4):661–670.
- Atzpodien J, Kirchner H, Illiger HJ, Metzner B, Ukena D, Schott H, et al. (2001) IL-2 in combination with IFN-alpha and 5-FU versus tamoxifen in metastatic renal cell carcinoma: Long-term results of a controlled randomized clinical trial. *Br J Cancer* 85 (8):1130–1136.
- Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, et al. (2004) Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a Prospectively Randomized Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 22 (7):1188–1194.
- Atzpodien J, Kirchner H, Rebmann U, Soder M, Gertenbach U, Siebels M, et al. (2006) Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma: Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 95 (4):463–469.
- Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, et al. (2005) Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: Results of a prospectively randomised Trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 92 (5):843–846.
- Bay JO, Negrier S, Perol D, Gravis G, Chevreau C, Delva R, et al. (2012) Updated results on long-term overall survival (OS) of the French randomized phase II trial TORAVA in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol (Suppl 15)*:30.

- Bedke J, Gouttefangeas C, Singh-Jasuja H, Stevanovic S, Behnes CL, Stenzl A (2014) Targeted therapy in renal cell carcinoma: moving from molecular agents to specific immunotherapy. *World J Urol* 32 (1):31–38.
- Bedke J, Kruck S, Gakis G, Stenzl A, Goebell G (2015) Checkpoint modulation – a new way to direct the immune system against renal cell carcinoma. *Hum Vaccin Immunother* 11(5):1201-8.
- Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A (2008) Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 19 (8):1387–1392.
- Boccardo F, Rubagotti A, Canobbio L, Galligioni E, Sorio R, Lucenti A, et al. (1998) Interleukin-2, interferon-alpha and interleukin-2 plus interferon-alpha in renal cell carcinoma. A randomized phase II trial. *Tumori* 84 (5):534–539.
- Borden EC, Rinehart JJ, Storer BE, Trump DL, Paulnock DM, Teitelbaum AP (1990) Biological and clinical effects of interferon-beta ser at two doses. *J Interferon Res* 10 (6):559–570.
- Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Negrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. (2011) Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon- α 2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int* 2: 214–219.
- Bracarda S, Porta C; Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, et al. (2013) Could Interferon Still Play a Role in Metastatic Renal Cell Carcinoma? A Randomized Study of Two Schedules of Sorafenib Plus Interferon-Alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol* 63 (2):254–261.
- Brinkmann OA, Hertle L (2004) Combined cytokine therapy vs mistletoe treatment in metastatic renal cell cancer. Clinical comparison of therapy success with combined administration of interferon-alpha2b, interleukin-2, and 5-fluorouracil compared to treatment with mistletoe lectin. [German]. *Onkologie* 10 (9):978–985.
- Bromwich E, Hendry D, Aitchison M (2002) Cytoreductive nephrectomy: is it a realistic option in patients with renal cancer? *BJU Int* 89 (6):523–525.
- Buzogany I, Feher G, Kocsis J, Molnar I, Nagy G, Laszlo K (2001) Interferon alfa-2b versus interferon alfa-2b+vinblastin treatment in advanced renal cell carcinoma. *Magyar Urologica* 13 (1):19–31.
- Carlo M, Voss MH, Motzer RJ (2016) Checkpoint inhibitors and other novel immunotherapies for advanced renal cell carcinoma. *Nat Rev Urol* 13 (7):420-431.
- Castellano D, Del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. (2009) 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* 20 (11):1803–1812.
- CEBM (2009) Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence. Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, et al. (Hrsg) Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Online verfügbar unter <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>, zuletzt geprüft am 30.08.2009.
- Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. (2008) 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* 26 (22):3763–3769.
- Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. (2010) 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* 102 (4):658–664.
- Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, Bro WP (2007) Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 10 (4):285–293.
- Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al (2006) Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 4 (4):191-199.

- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. (2015) Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373 (19):1814–1823.
- Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. (2016) Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17 (7):917-927.
- Choueiri TK, Fishman MN, Escudier BJ, Kim JJ, Kluger HM, Stadler WM, et al. (2014) Immunomodulatory activity of nivolumab in previously treated and untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Biomarker-based results from a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 32 (Suppl 5):Abstract 5012.
- Ciccarese C, Alfieri S, Santoni M, Santini D, Brunelli M, Bergamini C, et al. (2016) New toxicity profile for novel immunotherapy agents: Focus on immune-checkpoint inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 12 (1):57–74.
- Clark JI, Atkins MB, Urbaniak WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. (2003) Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 21 (16):3133–3140.
- Cochrane Collaboration (2011): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Higgins JPT, Green S (ed). The Cochrane Collaboration. Online verfügbar unter www.handbook.cochrane.org, zuletzt geprüft am 20.08.2016.
- Combe P, de Gallebon E, Thibault C, Granier C, Tartour E, Oudard S (2015) Trial Watch: Therapeutic vaccines in metastatic renal cell carcinoma. *OncoImmunology* 4 (5):e1001236.
- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ (2011) Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. *BJU Int* 108 (10):1556–1563.
- Coppin C, Porzolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T (2007) Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD001425.
- Creagan ET, Twito DI, Johansson SL, Schaid DJ, Johnson PS, Flaum MA, et al. (1991) A randomized prospective assessment of recombinant leukocyte A human interferon with or without aspirin in advanced renal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 9 (12):2104-2109.
- CTCAE V3.0: National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. Online verfügbar unter https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf, zuletzt geprüft am 15.08.2016.
- CTCAE V4.0: National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Online verfügbar unter http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, zuletzt geprüft am 15.08.2016.
- de Mulder PH, Oosterhof G, Bouffieux C, van Oosterom AT, Vermeylen K., Sylvester R (1995) EORTC (30885) randomised phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. The EORTC Genitourinary Group. *Br J Cancer* 71 (2):371–375.
- Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Finn L (1989) Interferon alternating with chemotherapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 12 (4):350-354.
- Dillman RO, Wiemann M, Nayak SK, DeLeon C, Hood K., DePriest C (2003) Interferon-gamma or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered as adjuvants with a vaccine of irradiated autologous tumor cells from short-term cell line cultures: a randomized phase 2 trial of the cancer biotherapy research group. *J Immunother* 26 (4):367–373.
- Doehn C, Grünwald V, Steiner T, Follmann M., Rexer H, Krege S (2016) The diagnosis, treatment and follow up of renal cell carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 113:590-96.
- Donskov F, Hokland M, Marcussen N, Torp Madsen HH, von der Maase H (2006) Monocytes and neutrophils as 'bad guys' for the outcome of interleukin-2 with and without histamine in metastatic renal cell carcinoma-results from a randomised phase II trial. *Br J Cancer* 94 (2):218–226.

- Dorr RT (1993) Interferon-alpha in malignant and viral diseases. A review. *Drugs* 45 (2):177–211.
- Du Bois JS, Trehu EG, Mier JW, Shapiro L, Epstein M, Klempner M, et al. (1997) Randomized placebo-controlled clinical trial of high-dose interleukin-2 in combination with a soluble p75 tumor necrosis factor receptor immunoglobulin G chimera in patients with advanced melanoma and renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 15 (3):1052–1062.
- Dudek AZ, Mescher MF, Okazaki I, Math VT, Luo X, Curtsinger JM, et al. (2008) Autologous large multivalent immunogen vaccine in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 31 (2):173–181.
- Dutcher JP, Fine JP, Krigel RL, Murphy BA, Schaefer PL, Ernstoff MS, et al. (2003) Stratification by risk factors predicts survival on the active treatment arm in a randomized phase II study of interferon-gamma plus/minus interferon-alpha in advanced renal cell carcinoma (E6890). *Med Oncol* 20 (3):271–281.
- Dutcher JP, Souza P de, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. (2009) Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 26 (2):202–209.
- Edsmyr F, Esposti PL, Andersson L (1985) Interferon therapy in disseminated renal cell carcinoma. *Radiother Oncol* 4 (1):21–26.
- Eichelberg C, Vervenne WL, Santis M de, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. (2015) SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. *Eur Urol* 68 (5):837–847.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45 (2):228–247.
- Elkord E, Burt DJ, Sundstedt A, Nordle O, Hedlund G, Hawkins RE, (2015) Immunological response and overall survival in a subset of advanced renal cell carcinoma patients from a randomized phase 2/3 study of naptumomab estafenatox plus IFN-alpha versus IFN-alpha. *Oncotarget* 6 (6):4428–4439.
- Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. (2010) 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* 28 (13):2144–2150.
- Escudier B, Cosaert J, Pisa P (2008) Bevacizumab: direct anti-VEGF therapy in renal cell carcinoma. *Exp Rev Anticancer Ther* 8 (10):1545–1557.
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. (2007) Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370 (9605):2103–2111.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Algaba F, Patard JJ, Khoo V, et al. (2014) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25 (Suppl 3):iii49-56.
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2016) Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27 (Suppl 5):v58-68.
- Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. (2009) Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma.[Erratum appears in *J Clin Oncol*. 2009 May 1; 27(13):2305]. *J Clin Oncol* 27 (8):1280–1289.
- Fenton RG, Steis RG, Madara K, Zea AH, Ochoa AC, Janik JE, et al. (1996) A phase I randomized study of subcutaneous adjuvant IL-2 in combination with an autologous tumor vaccine in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Immunother* 19 (5):364–374.
- Figlin RA, Souza P de, McDermott D, Dutcher JP, Berkenblit A, Thiele A, et al. (2009) Analysis of PTEN and HIF-1alpha and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon-alpha. *Cancer* 115 (16):3651–3660.

- Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, et al. (1999) Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17 (8):2521–2529.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 345 (23):1655–1659.
- Foon K, Doroshow J, Bonnem E, Fefer A, Graham S, Grosh B, et al. (1988) A prospective randomized trial of alpha 2B-interferon/gamma-interferon or the combination in advanced metastatic renal cell carcinoma. *J Biol Resp Mod* 7 (6):540-545.
- Fornara P, Hoda MR (2011) Das Nierenzellkarzinom. *Urologe* 50 (Suppl 1):219-222.
- Fossa SD, Martinelli G, Otto U, Schneider G, Wander H, Oberling F, et al. (1992) Recombinant interferon alfa-2a with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma: results of a European multi-center phase III study. *Ann Oncol* 3 (4):301–305.
- Fossa SD, Mickisch GH, de Mulder PH, Horenblas S, van Oosterom AT, van Poppel H, et al. (2004) Interferon-alpha-2a with or without 13-cis retinoic acid in patients with progressive, measurable metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 101 (3):533–540.
- Fujita T, Fukushima M (1992) Interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. [Japanese]. *Acta Urol Jap* 38 (11):1293–1298.
- Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson Louie AC (1995) Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 13 (3):688–696.
- Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, et al. (1996) Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 77 (12):2560–2566.
- Geissler K., Fornara P, Lautenschlager C, Holzhausen HJ, Seliger B, Riemann D (2015) Immune signature of tumor infiltrating immune cells in renal cancer. *OncoImmunology* 4 (1):e985082.
- George S, Motzer RJ, Hammers HJ, Redman BG, Kuzel TM, Tykodi SS, et al. (2016) Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Beyond Progression: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2 (9): 1179-1186.
- Gleave ME, Elhilali M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. (1998) Interferon gamma-1b compared with placebo in metastatic renal-cell carcinoma. Canadian Urologic Oncology Group. *N Engl J Med* 338 (18):1265–1271.
- Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. (2010) Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 375:641-648.
- Greef B, Eisen T (2016) Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer* 115 (5):505–516.
- Grünwald V (2015) T-cell checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 25: 411-415.
- Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. (2011a) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64 (4):383–394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. (2011b) GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol* 64 (12):1283–1293.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011c) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol* 64 (12):1303–1310.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. (2011d) GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol* 64 (12):1294–1302.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. (2011e) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol* 64 (12):1277–1282.

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R., Brozek J, Alonso-Coello P, et al. (2011f) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 64 (4):407–415.
- Hammers HJ, Plimack ER, Sternberg C, McDermott DF, Larkin JMG, Ravaud A, et al. (2015) CheckMate 214: A phase III, randomized, open-label study of nivolumab combined with ipilimumab versus sunitinib monotherapy in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 33 (Suppl 15): abstrTPS4578.
- Harlin H, Artz AS, Mahowald M, Rini BI, Zimmerman T, Vogelzang NJ, et al. (2004) Clinical responses following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma are associated with expansion of CD8+ IFN-gamma-producing T cells. *Bone Marrow Transplant* 33 (5):491–497.
- Heng DY, Wells JC, Rini BJ, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. (2014) Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 66 (4):704–710.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. (2013) External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14 (2):141–148.
- Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi, C, et al. (2009) Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 27 (34):5794–5799.
- Henriksson R, Nilsson S, Colleen S, Wersall P, Helsing M, Zimmerman R, Engman K (1998) Survival in renal cell carcinoma-a randomized evaluation of tamoxifen vs interleukin 2, alpha-interferon (leucocyte) and tamoxifen. *Br J Cancer* 77 (8):1311–1317.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. (2016) Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027):1540–50.
- Higgins JP, Thompson SG (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21 (11):1539–1558.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327 (7414):557–560.
- Higgins JP, Altman DG, Sterne JAC (2011) Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J.P.T.; Green, S. (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Online verfügbar unter www.handbook.cochrane.org, zuletzt geprüft am 20.08.2016.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363 (8):711–723.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, (ed) (2015) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012. National Cancer Institute. Bethesda. Online verfügbar unter http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/based on November 2014 SEER data submission, zuletzt geprüft am 30.05.2016.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. (2007) Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356 (22):2271–2281.
- Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, Marchis L de, et al. (2014) Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev* 40 (2):271–275.
- ICH-GCP: ICH Topic E6: Guideline for Good Clinical Practice(CPMP/ICH/135/95), vom 2002. Fundstelle: European Medicines Agency (EMA). Online verfügbar unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002874.pdf, zuletzt geprüft am 30.08.2016.

- Jayson GC, Middleton M, Lee SM, Ashcroft L, Thatcher N (1998) A randomized phase II trial of interleukin 2 and interleukin 2-interferon alpha in advanced renal cancer. *Br J Cancer* 78 (3):366–369.
- Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, et al. (2004) Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 363 (9409):594–599.
- Johannsen M, Ringsdorf M, Romer A, Loening SA, Roigas J (2007) Cytokine-based and targeted therapy of metastatic renal cell carcinoma—a current analysis. *Aktuelle Urol* 38 (1):38–45.
- Jonasch E, Gao J, Rathmell WK (2014) Renal cell carcinoma. *BMJ* 349:g4794.
- Jonasch E, Haluska FG (2001) Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 6 (1):34–55.
- Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. (2010) Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: clinical and biomarker analysis. *Cancer* 116 (1):57–65.
- Keefe SM, Hoffman-Censits JH, Mamtani R, Walicki M, Robinson J, Smith A, et al. (2015) HIF inhibition in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of a phase Ib /IIa clinical trial evaluating the nanoparticle drug conjugate (NDC), CRLX101, in combination with bevacizumab (bev). *J Clin Oncol* 33 (SUPPL. 15):1.
- Kempf RA, Grunberg SM, Daniels JR, Skinner DG, Venturi CL, Spiegel R, et al. (1986) Recombinant interferon alpha-2 (INTRON A) in a phase II study of renal cell carcinoma. *J Biol Resp Mod* 5 (1):27–35.
- Kim H, Halabi S, Li P, Mayhew G, Simko J, Nixon A, et al. (2015) A prognostic model for overall survival in patients with metastatic clear cell renal carcinoma: Results from CALGB 90206 (alliance). *J Urol* 193 (Suppl):e526.
- Kinouchi T, Sakamoto J, Tsukamoto T, Akaza H, Kubota Y, Ozono S, et al. (2006) Prospective randomized trial of natural interferon-alpha versus natural interferon-alpha plus cimetidine in advanced renal cell carcinoma with pulmonary metastasis. *J Canc Res Clin Oncol* 132 (8):499–504.
- Kirkwood JM, Harris JE, Vera R (1985) A randomized study of low and high doses of leukocyte alpha-interferon in metastatic renal cell carcinoma: The American Cancer Society Collaborative Trial. *Cancer Res* 45 (2):863–871.
- Koretz MJ, Lawson DH, York RM, Graham SD, Murray DR, Gillespie TM, et al. (1991) Randomized study of interleukin 2 (IL-2) alone vs IL-2 plus lymphokine-activated killer cells for treatment of melanoma and renal cell cancer. *Arch Surg* 126 (7): 898–903.
- Kriegsmair M, Oberneder R., Hofstetter A (1995) Interferon alfa and vinblastine versus medroxyprogesterone acetate in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 45 (5):758–762.
- Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, Farrell AT, Justice R, Mitchell SS, et al. (2010) FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 15 (4):428–435.
- Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C (2015) First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 16 (13):1915–1927.
- Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. (1993) Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260 (5112):1317–1320.
- Law TM, Motzer RJ, Mazumdar M, Sell KW, Walther PJ, O’Connell M, et al. (1995) Phase III randomized trial of interleukin-2 with or without lymphokine-activated killer cells in the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 76 (5):824–832.
- Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372 (26):2509–2520.
- Lee CH, Motzer RJ (2016) Immune Checkpoint Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Cancer J* 22 (2):92–95.

- Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J, Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (ed): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Online verfügbar unter: www.handbook.cochrane.org, zuletzt geprüft am 20.08.2016
- Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.0, 2015, AWMF Registernummer: 043/017O. Online verfügbar unter <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>, zuletzt geprüft am 15.08.2016.
- Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Andres M, Scardino E, Cardellini P, et al. (1993) A randomized study of low-dose interleukin-2 subcutaneous immunotherapy versus interleukin-2 plus interferon-alpha as first line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Tumori* 79 (6):397–400.
- Lissoni P, Mandala M, Brivio F (2000) Abrogation of the negative influence of opioids on IL-2 immunotherapy of renal cell cancer by melatonin. *Eur Urol* 38 (1):115–118.
- Liu L, Zhang W, Qi X, Li H, Yu J, Wei S, et al. (2012) Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 18 (6):1751–1759.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. (2015) EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 67 (5):913–924.
- Lummen G, Goepel M, Mollhoff S, Hinke A, Otto T, Rubben H (1996) Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 155 (2):455–458.
- Majhail NS, Wood L, Elson P, Finke J, Olencki T, Bukowski RM (2006) Adjuvant subcutaneous interleukin-2 in patients with resected renal cell carcinoma: A pilot study. *Clin Genitourin Cancer* 5 (1):50–56.
- Margolin K, Atkins M, Sparano J, Sosman J, Weiss G, Lotze M, et al. (1997) Prospective randomized trial of lisofylline for the prevention of toxicities of high-dose interleukin 2 therapy in advanced renal cancer and malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 3 (4):565–572.
- Massari F, Santoni M, Ciccicarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, et al. (2015) PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev* 41 (2):114–121.
- McCabe MS, Stablein D, Hawkins MJ (1991) The Modified Group C experience - Phase III randomized trials of IL-2 vs IL-2+LAK in advanced renal cell carcinoma and advanced melanoma. *J Clin Oncol* (10):A 174.
- McDermott DF, Cheng SC, Signoretti S, Margolin KA, Clark JI, Sosman JA, et al. (2015) The high-dose aldesleukin "select" trial: a trial to prospectively validate predictive models of response to treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 21 (3):561–568.
- McDermott DF, Motzer RJ, Atkins M, Plimack ER, Sznol M, George S, et al. (2016) Long-term overall survival (OS) with Nivolumab in previously treated patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) from phase I and II studies. *J Clin Oncol* 34 (suppl):abstr 4507.
- McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. (2005) Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23 (1):133-141.
- Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. (2008) First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 19 (8):1470–1476.
- Messing EM, Manola J, Wilding G, Propert K, Fleischmann J, Crawford ED, et al. (2003) Phase III study of interferon alfa-NL as adjuvant treatment for resectable renal cell carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group/Intergroup trial. *J Clin Oncol* 21 (7):1214–1222.
- Michael A, Pandha HS (2003) Renal-cell carcinoma: tumour markers, T-cell epitopes, and potential for new therapies. *Lancet Oncol* 4 (4):215–223.
- Mickisch G (2016) Neues von der zytoreduktiven Nephrektomie. 68. Kongress der DGU 2016, Vortrag Forum 4, 28.09.2016.

- Mickisch GH, Garin A, Poppel H, Prijck L, Sylvester R (2001) Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 358:966-970.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016) The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Urol* 70 (1):93-105.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 62 (10):1006–1012.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M (2002) Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20 (1):289–296.
- Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. (2014) Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 32 (25):2765–2772.
- Motzer RJ, Bono P, Hudes GR, Tomita Y, Ravaud A, Waxman I, et al. (2013a) A phase III comparative study of nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538) versus everolimus in patients (pts) with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) previously treated with antiangiogenic therapy. *J Clin Oncol* 31 (15 Suppl):1.
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. (2015a) Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 373 (19):1803–1813.
- Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. (2010) Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116 (18):4256–4265.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. (2013b) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 369 (8):722–731.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson D, Molina A, Eisen T, et al. (2015b) Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 16:1473-1482.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O, et al. (2007) Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 356 (2):115–124.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, Schwartz LH, Nanus DM, Mariani T, et al. (2000) Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 18 (16):2972–2980.
- Motzer RJ, Rakhit A, Thompson JA, Nemunaitis J, Murphy BA, Ellerhorst J, et al. (2001) Randomized multicenter phase II trial of subcutaneous recombinant human interleukin-12 versus interferon-alpha 2a for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Interferon Cytokine Res* 21 (4):257–263.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. (2009) Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 27 (22):3584–3590.
- Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, Redman BG, Kuzel TM, Harrison MR, et al. (2015c) Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 33 (13):1430–1437.
- Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R (1987) Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: A randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 5 (2):286–291.
- Naglieri E, Gebbia V, Durini E, Lelli G, Abbate I, Selvaggi FP, et al. (1998) Standard interleukin-2 (IL-2) and interferon-alpha immunotherapy versus an IL-2 and 4-epirubicin immunotherapeutic association in metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 18 (3B):2021–2026.
- NCCN-Guidelines (Clinical Practice Guidelines in Oncology) Kidney Cancer. (2016): Version 3.2016. Online verfügbar unter https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf, zuletzt geprüft am 15.08.2016

- NCT00352859: Bayer: Phase IV Randomization to On-Going Treatment to Evaluate Sustained Sorafenib. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00352859>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT00678288: Bayer: A Study to Assess Sorafenib Alone and in Combination With Low-Dose Interferon Following Unsuccessful Treatment With Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Cancer. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678288>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT00930033: Hoffmann La Roche. CARMENA: Randomized Phase III Trial Evaluating the Importance of Nephrectomy in Patients Presenting With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930033>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT01984242: Hoffmann-La Roche. IMmotion150: A Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) as Monotherapy or in Combination With Avastin (Bevacizumab) Compared to Sunitinib in Patients With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01984242>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02014636: Novartis Pharmaceuticals. Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC). Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02014636>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02089685: Merck Sharp & Dohme Corp. KEYNOTE-29: Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029). Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089685>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02210117: M.D. Anderson Cancer Center. Nivolumab vs Nivolumab + Bevacizumab vs Nivolumab + Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02210117>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02420821: Hoffmann-La Roche. IMmotion 151: A Study of Atezolizumab in Combination With Bevacizumab Versus Sunitinib in Participants With Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420821>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02432846: Immunicum AB. MERECA: Intratumoral Vaccination With Intuvax Pre-nephrectomy Followed by Sunitinib Post-nephrectomy vs Sunitinib Post-nephrectomy in Newly Diagnosed Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02432846>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- NCT02684006: Pfizer CT. JAVELIN RENAL 101: A Phase 3, Multinational, Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Of Avelumab (MSB0010718C) In Combination With Axitinib (Inlyta(Registered)) Versus Sunitinib (Sutent(Registered)) Monotherapy In the First-Line Treatment Of Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684006>, zuletzt geprüft am 24.03.2016.
- Negrier S, Caty A, Lesimple T, Douillard JY, Escudier B, Rossi JF, et al. (2000) Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with a combination of subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa with or without fluorouracil. Groupe Francais d'Immunotherapie, Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 18 (24):4009–4015.
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. (1998) Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 338 (18):1272–1278.
- Negrier S, Gravis G, Perol D, Chevreau C, Delva R, Bay JO, et al. (2011) 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* 12 (7):673–680.
- Negrier S, Jager E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. (2010) Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol* 27 (3):899–906.

- Negrier S, Perol D, Ravaud A, Bay JO, Oudard S, Chabaud S, et al. (2008) Randomized study of intravenous versus subcutaneous interleukin-2, and IFNalpha in patients with good prognosis metastatic renal cancer. *Clin Cancer Res* 14 (18):5907–5912.
- Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, et al. (2007) Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: Results of a randomized controlled trial. *Cancer* 110 (11):2468–2477.
- Neidhart JA, Anderson SA, Harris JE, Rinehart JJ, Laszlo J, Dexeus FH, et al. (1991) Vinblastine fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n1: high response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 9 (5):832–836.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. (1982) Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 (6):649–655.
- Osband ME, Ross S, Lavin PT, Krane RJ, Babayan RK, Graham S, et al. (1990) Effect of autolymphocyte therapy on survival and quality of life in patients with metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet* 335 (8696):994–998.
- Otto U, Schneider AW, Conrad S, Klosterhalfen H (1990) Recombinant alpha-2 or gamma interferon in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: results of two phase II/III trials. *Prog Clin Biol Res* 350:275–282.
- Oudard S, Beuselinck B, Decoene J, Albers P (2011) Sunitinib for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 37 (3):178–184.
- Passalacqua R, Buzio C, Buti S, Porta C, Labianca R, Pezzuolo D, et al. (2010) Phase III, randomised, multicentre trial of maintenance immunotherapy with low-dose interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer. *Cancer Immunol Immunother* 59 (4):553–561.
- Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, Porta C, Camisa R, Braglia L, et al. (2014) Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus interferon-alpha (IFN-alpha) in operable renal cell carcinoma (RCC): A phase III, randomized, multicentre trial of the italian oncology group for clinical research (GOIRC). *J Immunother* 37 (9):440–447.
- Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ (2006) Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 12 (24):7215–7220.
- Patel PM, Sim S, O'Donnell DO, Protheroe A, Beirne D, Stanley A, et al. (2008) An evaluation of a preparation of *Mycobacterium vaccae* (SRL172) as an immunotherapeutic agent in renal cancer. *Eur J Cancer* 44 (2):216–223.
- Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. (2012) Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-alpha. *Br J Cancer* 106 (10):1587–1590.
- Pedersen F, Hippe E, Hvidt V, Francis D, Jensen HS, Dybkjaer E, et al. (1980) Treatment of metastasizing renal adenocarcinoma with specific plasma transfusion. A controlled trial of the effects on metastases and survival time. *Ugeskrift Laeger* 142 (48):3167–3170.
- Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007) Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 5:70.
- Pickering LM, Pyle L, Larkin JMG (2009) Sunitinib is superior to interferon alpha with respect to quality of life for patients with renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 6 (1):6–7.
- Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, Ferri S, Artusi R, Boracchi P, et al. (2001) Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 19 (2):425–431.
- Porzolt F, Messerer D, Hautmann R, Gottwald A, Sparwasser H, Stockamp K, et al. (1988) Treatment of advanced renal cell cancer with recombinant interferon alpha as a single agent and in combination with medroxyprogesterone acetate. A randomized multicenter trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 114 (1):95–100.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD (2015) Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 33 (17):1974–1982.

- Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. (2016a) Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol* 69:4–6.
- Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. (2016b) European Association of Urology Guidelines for Clear Cell renal cancers that are resistant to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Targeted Therapy. *Eur Urol* 70: 705-706.
- Powles T, Wheeler MJ, Din O, Geldart TR, Boleti E, Stockdale A, et al. (2015) A randomized phase II study of AZ2014 versus everolimus in patients with VEGF refractory metastatic clear cell renal cancer (mRCC). *J Clin Oncol* 33 (SUPPL 7):1.
- Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. (2011) Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: The ROSORC trial. *Br J Cancer* 104 (8):1256–1261.
- Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, Lehtonen T, Nurmi M, Tammela T, et al. (1999) Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 17 (9):2859–2867.
- Quesada JR, Rios A, Swanson D (1985) Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 3 (11):1522–1528.
- Radosavljevic D, Jelic S, Babovic N, Popov I, Kreacic M, Stamatovic L, et al. (2000) Addition of medroxyprogesterone-acetate to interferon alpha-vinblastine combination in advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* (11 Suppl 4):332.
- Ravaud A, Barrios CH, Alekseev B, Tay MH, Agarwala SS, Yalcin S, et al. (2015) RECORD-2: phase II randomized study of everolimus and bevacizumab versus interferon alpha-2a and bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 26 (7):1378–1384.
- Rayman P, Wesa AK, Richmond AL, Das T, Biswas K, Raval G, et al. (2004) Effect of renal cell carcinomas on the development of type 1 T-cell responses. *Clin Cancer Res* 10 (18):6360–6366.
- Reddy K (2006) Phase III study of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alpha as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 5 (1):23–25.
- Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. *Dtsch Arztebl Int* 106 (27):456-63.
- RevMan (2014): (Review Manager 5) [Computer program]. Version 5.3.5. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Copenhagen. Online verfügbar unter <http://tech.cochrane.org/revman/>, zuletzt geprüft am 23.08.2016.
- Ringash J, O'Sullivan B, Bezjak A, Redelmeier DA (2007) Interpreting clinically significant changes in patient-reported outcomes. *Cancer* 110 (1):196–202.
- Rini BI, Szczylik C, Tannir NM, Koralewski P, Tomczak P, Deptala A, et al. (2012) 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* 118 (24):6152–6161.
- Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer AG, Hariharan S, et al. (2014) Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. *J Clin Oncol* 32 (8):752–759.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. (2010) 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* 28 (13):2137–2143.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. (2008) Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 26 (33):5422–5428.
- Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL (2004) 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* 10 (8):2584–2586.

- Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, Kogan M, Shkolnik M, Oudard S et al. (2015): Results from an open-label, randomized, controlled Phase 3 study investigating IMA901 multi-peptide cancer vaccine in patients receiving sunitinib as first-line therapy for advanced/metastatic RCC. Eur Cancer Congress, Abstract number: 17LBA.
- Ritchie A, Griffiths G, Parmar M (1999) Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. *Lancet* 353 (9146):14–17.
- Robert Koch-Institut (Hrsg) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10. Ausg. 2015. S.102-106.
- Roila F, Lupattelli M, Sassi M, Basurto C, Bracarda S, Picciafuoco M, et al. (1991) Intra and interobserver variability in cancer patients' performance status assessed according to Karnofsky and ECOG scales. *Ann Oncol* 2 (6):437–439.
- Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang AE, Schwartzentruber DJ, et al. (1993) Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 85 (8):622–632.
- Rossi JF, Negrier S, James ND, Kocak I, Hawkins R, Davis H, et al. (2010) A phase I/II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in metastatic renal cell cancer. *Br J Cancer* 103 (8):1154–1162.
- Rothermundt C, Bailey A, Cerbone L, Eisen T, Escudier B, Gillessen S, et al. (2015) Algorithms in the first-line treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma-analysis using diagnostic nodes. *Oncologist* 20 (9):1028–1035.
- Sagaster P, Micksche M, Flamm J, Ludwig H (1995) Randomised study using IFN-alpha versus IFN-alpha plus coumarin and cimetidine for treatment of advanced renal cell cancer. In: *Ann Oncol* 6 (10):999–1003.
- Scardino E, Lissoni P, Andres M, Frea B, Favini P, Kocjancic E, et al. (1997) [Preoperative subcutaneous immunotherapy with interleukin-2 in renal carcinoma with synchronous metastasis: randomized clinico-biological study. Preoperative use of Il-2 in renal carcinoma]. *Arch Ital Urol Androl* 69 (1):49–54.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Higgins JP, Vist GE, Glasziou P, Guyatt GH, et al. Chapter 11: Presenting results and 'Summary of findings' tables. In: Higgins J.P.T.; Green, S. (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. Online verfügbar unter www.handbook.cochrane.org, zuletzt geprüft am 20.08.2016.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G.; Oxman A: (2013): Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. The GRADE Working Group, online verfügbar unter <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>, zuletzt geprüft am 23.08.2016.
- Schwaab T, Heaney JA, Schned AR, Harris RD, Cole BF, Noelle RJ, et al. (2000) A randomized phase II trial comparing two different sequence combinations of autologous vaccine and human recombinant interferon gamma and human recombinant interferon alpha2B therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: clinical outcome and analysis of immunological parameters. *J Urol* 163 (4):1322–1327.
- Sharma P, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. (2015) CheckMate 025: A randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer* 51:S708.
- Siebels M, Hegele A, Varga Z, Oberneder R, Doehn C, Heinzer H (2011) Metastatic renal cell cancer in Germany in 2010. Impact of different target therapies. *Urologe* 50 (9):1110–1117.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2013) Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63 (1):11–30.
- Simons JW, Jaffee EM, Weber CE, Levitsky HI, Nelson WG, Carducci MA, et al. (1997) Bioactivity of autologous irradiated renal cell carcinoma vaccines generated by ex vivo granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene transfer. *Cancer Res* 57 (8):1537–1546.

- Smith IJW, Kurt RA, Baher AG, Denman S, Justice L, Doran T, et al. (2003) Immune effects of escalating doses of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor added to a fixed, low-dose, inpatient interleukin-2 regimen: A randomized phase I trial in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *J Immunother* 26 (2):130–138.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK., Wittekind Ch (2009) TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell: pp.255-257.
- Soret JY, Escudier B (1996) Adjuvant treatment with IL-2 or interferon-alpha in renal cell carcinoma: a French multicentric study. *Cancer Biother Radiopharm* 11 (5):301–302.
- Strigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, et al. (2013) The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 37 (10):1469–1489.
- Steineck G, Strander H, Carbin BE, Borgstrom E, Wallin L, Achtnich U, et al. (1990) Recombinant leukocyte interferon alpha-2a and medroxyprogesterone in advanced renal cell carcinoma. A randomized trial. *Acta Oncol* 29 (2):155–162.
- Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. (2013) 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* 49 (6):1287–1296.
- Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R (2010) FDA drug approval summary: Bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 15 (1):104–111.
- Takyar S, Diaz J, Sehgal M, Sapunar F, Pandha H (2016) First-line therapy for treatment-naive patients with advanced/metastatic renal cell carcinoma: a systematic review of published randomized controlled trials. *Anticancer Drugs* 27 (5):383–397.
- Tannir NM, Cohen L, Wang X, Thall P, Mathew PF, Jonasch E, et al. (2006) Improved tolerability and quality of life with maintained efficacy using twice-daily low-dose interferon-alpha-2b: results of a randomized phase II trial of low-dose versus intermediate-dose interferon-alpha-2b in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 107 (9):2254–2261.
- Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR (2007) Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8:16.
- Tsavaris N, Skarlos D, Bacoyiannis C, Aravantinos G, Kosmas C, Retalis G, et al. (2000) Combined treatment with low-dose interferon plus vinblastine is associated with less toxicity than conventional interferon monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Interferon Cytokine Res.* 20 (8):685-690.
- Unverzagt S, Moldenhauer I, Coppin C, Greco F, Seliger B (2015) Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD011673 (Protocol).
- Unverzagt S, Moldenhauer I, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Coppin C, Peinemann F, et al. (2016) Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 (under Review)
- van der Vliet HJ, Koon HB, Yue SC, Uzunparmak B, Seery V, Gavin MA, et al. (2007) Effects of the administration of high-dose interleukin-2 on immunoregulatory cell subsets in patients with advanced melanoma and renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 13 (7):2100–2108.
- Vanneman M, Dranoff G (2014) Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment. *Nat Rev Cancer* 12 (4):237-251.
- Von Klot CA, Merseburger AS, Kuczyk MA (2016) Novel therapeutic options for second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma (Review). *Mol Clin Oncol* 4 (6): 903-908.
- Wallin JJ, Bendell JC, Funke R, Sznol M, Korski K, Jones S, et al. (2016) Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antige-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun* 30 (7): 12624.
- Walter S, Weinschenk T, Stenzl A, Zdrojowy R, Pluzanska A, Szczylik C, et al. (2012) Multipptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 18 (8):1254–1261.

- Wang H, Feng F, Zhu M, Wang R, Wang X, Wu Y, Zhuang Z (2015) [Therapeutic efficacy of dendritic cells pulsed by autologous tumor cell lysate in combination with CIK cells on advanced renal cell carcinoma]. *Xibao Yu Fenzi Mianyixue Zazhi* 31 (1):67–71.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML (2015) Toxicities of Immunotherapy for the Practitioner. *J Clin Oncol* 33 (18):2092–2099.
- Weiss GR, Margolin KA, Aronson FR, Sznol M, Atkins MB, Dutcher JP, et al. (1992) A randomized phase II trial of continuous infusion interleukin-2 or bolus injection interleukin-2 plus lymphokine-activated killer cells for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 10 (2):275–281.
- Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG (2002) Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Stat Med* 21 (22):3337–3351.
- Witte RS, Leong T, Emstoft MS, Krigel RL, Oken MM, Harris J, et al. (1995) A phase II study of interleukin-2 with and without beta-interferon in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 13 (3):241–247.
- Wittekind, Ch (2012) TNM supplement. A commentary on uniform use. 4th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, p.106.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 15 (23):7412–7420.
- Wood C, Srivastava P, Bukowski R, Lacombe L, Gorelov AI, Gorelov S, et al. (2008) An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomised phase III trial. *Lancet* 372 (9633):145–154.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. (2003a) A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 349 (5):427–434.
- Yang JC, Hughes M, Kammula U, Royal R, Sherry RM, Topalian SL, et al. (2007) Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis. *J Immunother* 30 (8):825–830.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. (2003b) Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 21 (16):3127–3132.
- Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Parkinson DR, Marincola FM, Weber JS, et al. (1995) The use of polyethylene glycol-modified interleukin-2 (PEG-IL-2) in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma and melanoma. A phase I study and a randomized prospective study comparing IL-2 alone versus IL-2 combined with PEG-IL-2. *Cancer* 76 (4):687–694.
- Yang S, Souza P de, Alemao E, Purvis J (2010) Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-alpha. *Br J Cancer* 102 (10):1456–1460.
- Zhan HL, Gao X, Pu XY, Li W, Li ZJ, Zhou XF, et al. (2012) A randomized controlled trial of postoperative tumor lysate-pulsed dendritic cells and cytokine-induced killer cells immunotherapy in patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma. *Chin Med J* 125 (21):3771–3777.
- Zhao X, Zhang Z, Huang J, Yang S, Xie T, Yue D, et al. (2015) Clinical study of cytokine-induced killer cells based immunotherapies in different stages of renal cell carcinoma. *Cytotherapy* 1:8.

8 Thesen

1. Die systematische Übersichtsarbeit entstand im Auftrag der Cochrane-Urologie-Gruppe als Update des Cochrane-Reviews zur Immuntherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK). Nach systematischer Suche wurden aus ca. 4500 Referenzen acht randomisierte Studien identifiziert. Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden sechs Studien mit insgesamt 3661 Patienten in vier Vergleichen beurteilt.
2. Die Qualität der Evidenz wurde unter Verwendung des GRADE-Systems (**G**radings of **R**ecommendations, **A**ssessment, **D**evelopment and **E**valuation) für vier patientenrelevante Endpunkte separat bewertet und in dieser Arbeit für die Ein-Jahres-Mortalität dargestellt. Die Evidenz der eingeschlossenen randomisierten Studien wurde als hohe Qualität eingestuft und nach Bewertung der festgestellten Limitationen herabgestuft.
3. In der Erstlinientherapie ist eine IFN- α Monotherapie einer Behandlung mit den zielgerichteten Substanzen Sunitinib oder Temezirolimus bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 1,28; 95% KI 1,10-1,49) und den weiteren untersuchten Endpunkten unterlegen.
4. Es konnte keine Evidenz für einen Vorteil der Monotherapie mit IFN- α in der Erstlinienbehandlung für die bewerteten Endpunkte gefunden werden, so dass bei Verfügbarkeit der verglichenen zielgerichteten Medikamente keine Behandlung mit IFN- α Mono erfolgen sollte.
5. Eine Kombination von IFN- α und Temezirolimus erbrachte im Vergleich zu Temezirolimus bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 1,20; 95% KI 0,97-1,49) und der Ein-Jahres-Mortalitätsraten keine weitere Verbesserung, ist aber mit höheren Toxizitäten in der Kombination (RR 1,30; 95% KI 1,17-1,45) verbunden und sollte deshalb in der Erstlinientherapie nicht angewendet werden.
6. Die Behandlung mit IFN- α und Bevacizumab zeigte im Vergleich zu einer Monotherapie mit IFN- α in der Erstlinientherapie Überlegenheit beim Endpunkt Gesamtüberleben (HR 0,88; 95% KI 0,78-1,00) mit einer reduzierten Ein-Jahres-Mortalitätsrate (RR 0,86; 95% KI 0,74-1,00).
7. Die Kombinationstherapie von IFN- α und Bevacizumab zeigte im Vergleich zu Sunitinib keine klinisch relevanten Unterschiede in der Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,37; 95% KI 0,13-1,08) und den Tumoransprechraten, war aber schlechter verträglich.

8. Die Bedeutung der unspezifischen Immuntherapien beschränkt sich für IFN- α auf die Kombination mit Bevacizumab. Es gibt Evidenz für einen Behandlungsvorteil dieser Therapiekombination gegenüber IFN- α in der Erstlinientherapie bei Patienten mit mNZK und gutem oder intermediärem Risiko-Prognose-Score. In der klinischen Praxis wird die Anwendung der in den evidenz-basierten Leitlinien ebenfalls empfohlenen zielgerichteten, oral verfügbaren Substanzen, darunter Sunitinib, bevorzugt.
9. Patienten, die mit Nivolumab, einem PD-1-Antikörper, in der Zweit- und Drittlinie nach anti-angiogenetischer Vortherapie behandelt wurden, zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben (HR 0,73; 95% KI 0,60-0,89) und eine reduzierte Ein-Jahres-Mortalität (RR 0,70; 95% KI 0,56-0,87) gegenüber der mit Everolimus behandelten Gruppe. Die Evidenz basiert auf nur einer Studie und wurde wegen vorzeitigem Studienabbruch und daraus resultierender möglicher Überschätzung des Effektes um eine Stufe herabgesetzt und als mäßig beurteilt.
10. Für den optimierten Einsatz der neuen immunonkologischen Therapien sind weitere Studienergebnisse und Erkenntnisse der translationalen Forschung notwendig. Ziel ist die Entwicklung prädiktiver Marker, die ermöglichen, geeignete Patienten für die neue Therapieform auszuwählen. Laufende klinische Studien mit integrierten Biomarker-Programmen sollen Fragen zum Potential der neuen zielgerichteten Immuntherapien in der Erstlinientherapie, sinnvollen Kombinationen oder einer optimalen Behandlungsdauer beantworten.

9 Anlagen

Anlage 1: Suchstrategie

Cochrane Library (via wiley.com) search strategy

1. MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Immunology - IM, Pathology - PA, Prevention & control - PC, Therapy - TH]
2. MeSH descriptor: [von Hippel-Lindau Disease] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Immunology - IM, Pathology - PA, Prevention & control - PC, Therapy - TH]
3. advance* NEAR (renal OR kidney OR nephron*) NEAR (cancer* OR neoplasm* OR carcinoma* OR tumour* OR tumor*)
4. advance* NEAR (renal or kidney or nephron*) NEXT cell NEAR cancer*
5. metasta* NEAR (renal or kidney or nephron*) NEAR (cancer* or neoplasms* or carcinoma* or tumour* or tumor*)
6. metasta* NEAR (renal or kidney or nephron*) NEXT cell NEAR cancer*
7. local* NEAR advance* NEAR (renal or kidney or nephro*) NEAR (cancer* or neoplasms* or carcinoma* or tumour* or tumor*)
8. local* NEAR advance* NEAR (renal or kidney or nephro*) NEXT cell NEAR cancer*
9. "clear cell type" NEXT/3 carcinom*
10. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. MeSH descriptor: [Immunotherapy, Active] explode all trees
12. MeSH descriptor: [Immunization, Passive] explode all trees
13. MeSH descriptor: [Adoptive Transfer] explode all trees
14. MeSH descriptor: [Cancer Vaccines] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
15. MeSH descriptor: [Antigens, Neoplasm] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
16. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
17. MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees
18. MeSH descriptor: [Immunomodulation] explode all trees and with qualifier(s): [Drug effects - DE]
19. MeSH descriptor: [Immunologic Factors] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
20. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
21. MeSH descriptor: [Superantigens] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
22. MeSH descriptor: [Antigens, Neoplasm] explode all trees and with qualifier(s): [Adverse effects - AE, Therapeutic use - TU]
23. vaccin*:ti,ab
24. (immune?ation OR immunotherap* OR immunosuppress* OR immunotox*):ti,ab
25. tum*r NEXT antigen*:ti,ab
26. adjuvants:ti,ab OR adoptive T cell therap*:ti,ab
27. (car or "containment and autonomic regulation") NEXT therapy
28. 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. MeSH descriptor: [Interferon-alpha] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
30. MeSH descriptor: [Interleukin-2] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
31. MeSH descriptor: [Interleukin-7] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
32. MeSH descriptor: [Interleukin-12] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
33. MeSH descriptor: [Interleukin-15] explode all trees and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
34. MeSH descriptor: [Dendritic Cells] explode all trees
35. MeSH descriptor: [BCG Vaccine] explode all trees
36. MeSH descriptor: [Cytokine-Induced Killer Cells] explode all trees
37. MeSH descriptor: [Recombinant Proteins] explode all trees
38. vaccin* NEXT/2 (BCG or "Bacillus Calmette Guerin" or Calmette*):ti,ab
39. (DNA or mRNA or cellular or peptid* or protein or genetic) NEXT/2 vaccin*:ti,ab
40. Dendritic cell NEXT/2 bas* NEXT/3 vaccin*:ti,ab
41. immun* NEXT/2 checkpoint:ti,ab
42. Cytotoxic T lymphocyt* or CTL:ti,ab
43. inhibit* NEXT/2 (receptor* or antibod*):ti,ab
44. (humanized or agonistic) NEXT antibod*.ab
45. Anti NEXT/2 (CTLA or "PD-L1" or "PD-1" or "sLAG-3"):ti,ab
46. ("cytotoxic T lymphocytes antigen" or "soluble human LAG-3 protein"):ti,ab
47. (ipilimumab or tremelimumab or nivolumab or naptumomab or estafenox):ti,ab
48. (IMP321 or IMA901 or AGS-003 or CMDSC or ABR-217620 or ANYARA):ti,ab
49. activating receptor*:ti,ab
50. ("denileukin difitox" or reniale or "recombinant human interleukin" or lymphocine):ti,ab
51. "autologous tumor lysate" NEXT/2 "loaded dendritic cells":ti,ab

52. HSPPC NEXT/3 vaccin*:ti,ab
53. mRNA NEXT transfected NEXT dendritic NEXT cell*:ti,ab
54. (co NEXT stimulation) or (co NEXT inhibition):ti,ab
55. activat* NEXT killer NEXT cell*:ti,ab
56. ("CD4+" or regulat*) NEXT/3 "T" NEXT cell*:ti,ab
57. myeloid NEXT deriv* NEXT/3 suppressor* NEXT cell*:ti,ab
58. (tum*r NEXT associat* NEXT macrophag*) or TAM:ti,ab
59. "CpG" NEXT oligonucleotid*:ti,ab
60. 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59
61. 28 or 60
62. 10 and 61

MEDLINE (via Ovid) search strategy

1. exp Carcinoma, Renal Cell/dt, pa, th, im, pc [Drug Therapy, Pathology, Therapy, Immunology, Prevention & Control]
2. von Hippel-Lindau Disease/dt, pa, th, im, pc [Drug Therapy, Pathology, Therapy, Immunology, Prevention & Control]
3. (advance* adj6 (renal OR kidney OR nephron\$) adj6 (cancer\$ OR neoplasms\$ OR carcinoma\$ OR tumour\$ OR tumor\$)).mp
4. (advance* adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj cell adj6 cancer\$).mp.
5. (metasta* adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj6 (cancer\$ or neoplasms\$ or carcinoma\$ or tumour\$ or tumor\$)).mp
6. (metasta* adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj cell adj6 cancer\$).mp
7. (local* adj6 advance* adj6 (renal or kidney or nephro*) adj6 (cancer\$ or neoplasms\$ or carcinoma\$ or tumour\$ or tumor\$)).mp
8. (local* adj6 advance* adj6 (renal or kidney or nephro*) adj cell adj6 cancer\$).mp
9. ("clear cell type" adj3 carcinom\$).mp
10. or/1-9
11. exp Immunotherapy, Active /ae, tu [therapeutic use]
12. Immunization, Passive/ae, tu [Adverse Effects, Therapeutic Use]
13. Adoptive Transfer/ or adoptive T cell therap\$.ti,ab
14. Cancer Vaccines /ae, tu
15. exp Antigens, Neoplasm /ae, tu
16. exp Antibodies, Monoclonal /ae, tu
17. Hematopoietic Stem Cell Transplantation
18. exp Immunomodulation/de [Drug Effects]
19. Immunologic Factors/ ae, tu
20. Immunosuppressive Agents/ae, tu
21. exp Superantigens/ae, tu
22. exp Antigens, Neoplasm/ae, tu
23. vaccin\$.ti,ab
24. (immuni#ation OR immunotherap\$ OR immunosuppress\$ OR immunotox\$).ti,ab
25. ((tumor or tumour) adj antigen\$).ti,ab
26. Adjuvants.ti,ab
27. ((car or "containment and autonomic regulation") adj therapy).mp
28. or/11-27
29. Interferon-alpha/tu OR Interleukin-2/tu OR Interleukin-7/tu OR Exp Interleukin-12/tu OR Interleukin-15/tu
30. Exp Dendritic Cells/ OR BCG vaccine/
31. exp Cytokine-Induced Killer Cells/de
32. exp Recombinant Proteins/tu
33. (vaccin\$ adj2 (BCG or "Bacillus Calmette Guerin" or Calmette\$)).ti,ab
34. ((DNA or mRNA or cellular or peptid\$ or protein or genetic) adj2 vaccin\$).ti,ab
35. (Dendritic cell adj2 bas\$ adj3 vaccin\$).ti,ab
36. (immun\$ adj2 checkpoint).ti,ab
37. (Cytotoxic T lymphocyt\$ or CTL).ti,ab
38. (inhibit\$ adj2 (receptor\$ or antibod\$)).ti,ab
39. (humanized or agonistic) adj antibod\$.ab
40. (Anti adj2 (CTLA or "PD-L1" or "PD-1" or "sLAG-3")).ti,ab
41. ("cytotoxic T lymphocytes antigen" or "soluble human LAG-3 protein").ti,ab
42. (ipilimumab or tremelimumab or nivolumab or naptumomab or estafenox).ti,ab
43. (IMP321 or IMA901 or AGS-003 or CMDSC or ABR-217620 or ANYARA).ti,ab
44. (activating receptor\$).ti,ab
45. ("denileukin difitox" or reniale or "recombinant human interleukin" or lymphocine).ti,ab
46. ("autologous tumor lysate" adj2 "loaded dendritic cells").ti,ab
47. (HSPPC adj3 vaccin\$).ti,ab
48. (mRNA transfected dendritic cell\$).ti,ab
49. ((co adj stimulation) or (co adj inhibition)).ti,ab
50. (activat\$ adj killer adj cell\$).ti,ab
51. ((CD4+ or regulat\$) adj3 T adj cell\$).ti,ab
52. (myeloid adj deriv\$ adj3 suppressor\$ adj cell\$).ti,ab
53. ((tumor adj associat\$ macrophag\$) or (tumour adj associat\$ macrophag\$) or TAM).ti,ab

54. (CpG adj oligonucleotid\$.ti,ab
55. or/29-54
56. 28 or 55
57. randomized controlled trial.pt.
58. controlled clinical trial.pt.
59. randomized.ab.
60. placebo.ab.
61. drug therapy.fs.
62. randomly.ab.
63. trial.ab.
64. groups.ab.
65. or/57-64
66. exp animals/ not humans/
67. 65 not 66
68. 10 and 56 and 67

EMBASE (via Ovid) search strategy

- 1 kidney carcinoma/
- 2 von Hippel Lindau disease/
- 3 (advance\$ adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj6 (cancer\$ or neoplasms\$ or carcinoma\$ or tumour\$ or tumor\$)).mp.
- 4 (advance\$ adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj cell adj6 cancer\$).mp.
- 5 (metasta\$ adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj6 (cancer\$ or neoplasms\$ or carcinoma\$ or tumour\$ or tumor\$)).mp.
- 6 (metasta\$ adj6 (renal or kidney or nephron\$) adj cell adj6 cancer\$).mp.
- 7 (local\$ adj6 advance\$ adj6 (renal or kidney or nephro\$) adj6 (cancer\$ or neoplasms\$ or carcinoma\$ or tumour\$ or tumor\$)).mp.
- 8 (local\$ adj6 advance\$ adj6 (renal or kidney or nephro\$) adj cell adj6 cancer\$).mp.
- 9 ("clear cell type" adj3 carcinom\$).mp.
- 10 or/1-9
- 11 exp immunotherapy/
- 12 exp passive immunization/
- 13 adoptive transfer.ti,ab.
- 14 adoptive t cell therap*.ti,ab.
- 15 cancer vaccine/
- 16 exp tumor antigen/
- 17 exp monoclonal antibody/
- 18 exp hematopoietic stem cell transplantation/
- 19 immunomodulation/
- 20 immunologic factor/
- 21 exp immunosuppressive agent/
- 22 superantigen/
- 23 alpha interferon/
- 24 interleukin 2/
- 25 interleukin 7/
- 26 interleukin 12/
- 27 interleukin 15/
- 28 exp dendritic cell/
- 29 BCG vaccine/
- 30 vaccin\$.ti,ab.
- 31 (immuni#ation or immunotherap\$ or immunosuppress\$ or immunotox\$).ti,ab.
- 32 ((tumor or tumour) adj antigen\$).ti,ab.
- 33 Adjuvants.ti,ab.
- 34 ((car or "containment and autonomic regulation") adj therapy).mp.
- 35 (vaccin\$ adj2 (BCG or "Bacillus Calmette Guerin" or Calmette\$)).ti,ab.
- 36 ((DNA or mRNA or cellular or peptid\$ or protein or genetic) adj2 vaccin\$).ti,ab.
- 37 (Dendritic cell adj2 bas\$ adj3 vaccin\$).ti,ab.
- 38 (immun\$ adj2 checkpoint).ti,ab.
- 39 (Cytotoxic T lymphocyt\$ or CTL).ti,ab.
- 40 (inhibit\$ adj2 (receptor\$ or antibod\$)).ti,ab.
- 41 ((humanized or agonistic) adj antibod\$).ab.
- 42 (Anti adj2 (CTLA or "PD-L1" or "PD-1" or "sLAG-3")).ti,ab.
- 43 ("cytotoxic T lymphocytes antigen" or "soluble human LAG-3 protein").ti,ab.
- 44 (ipilimumab or tremelimumab or nivolumab or naptumomab or estafenox).ti,ab.
- 45 (IMP321 or IMA901 or AGS-003 or CMDSC or ABR-217620 or ANYARA).ti,ab.
- 46 activating receptor\$.ti,ab.
- 47 ("denileukin difitox" or reniale or "recombinant human interleukin" or lymphocine).ti,ab.
- 48 ("autologous tumor lysate" adj2 "loaded dendritic cells").ti,ab.
- 49 (HSPPC adj3 vaccin\$).ti,ab.
- 50 mRNA transfected dendritic cell\$.ti,ab.
- 51 ((co adj stimulation) or (co adj inhibition)).ti,ab.

- 52 (activat\$ adj killer adj cell\$).ti,ab.
 53 ((CD4+ or regulat\$) adj3 T adj cell\$).ti,ab.
 54 (myeloid adj deriv\$ adj3 suppressor\$ adj cell\$).ti,ab.
 55 ((tumor adj associat\$ macrophag\$) or (tumour adj associat\$ macrophag\$) or TAM).ti,ab.
 56 (CpG adj oligonucleotid\$).ti,ab.
 57 or/11-56
 58 10 and 57
 59 Crossover Procedure/
 60 double-blind procedure/
 61 randomized controlled trial/
 62 single-blind procedure/
 63 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or placebo\$ or assign\$ or allocat\$ or volunteers\$.mp.
 64 ((doubl\$ or singl\$) adj blind\$).mp.
 65 or/59-64
 66 exp animal/ not human.sh.
 67 65 not 66
 68 58 and 67

ClinicalTrials.gov (via www.clinicaltrials.gov - search strategy in advanced serach)

Search 1:

Interventions: Immunotherapy OR Immunization OR Cancer Vaccines OR tumor antigen OR monoclonal antibody OR hematopoietic stem cell transplantation OR immunosuppressive agent OR superantigen OR adoptive transfer

Conditions: metastatic renal cell carcinoma

Search 2:

Interventions: tumour-associated peptides OR interferon alpha OR interleukin 2 OR interleukin 7 OR interleukin 12 OR interleukin 15 OR dendritic cell OR BCG vaccine OR DNA vaccine OR mRNA vaccine OR cellular vaccine

Conditions: metastatic renal cell carcinoma

Search 3:

Interventions: peptide vaccine OR peptid vaccine OR protein vaccine OR genetic vaccine OR IMP321 OR IMA901 OR AGS-003 OR CMDSC OR ABR-217620 OR ANYARA

Conditions: metastatic renal cell carcinoma

Search 4:

Interventions: immune checkpoint inhibitor OR CTLA OR PD-L1 OR PD-1 OR sLAG-3 OR cytotoxic T lymphocytes antigen OR soluble human LAG-3 protein OR ipilimumab OR tremelimumab OR nivolumab OR atezolizumab OR pembrolizumab OR pidilizumab OR durvalumab

Conditions: metastatic renal cell carcinoma

WHO ICTRP search strategy (via apps.who.int/trialsearch/)

In the Condition:

metastatic renal cell carcinoma

In the Intervention:

Immunotherapy OR Immunization OR Cancer Vaccines OR tumor antigen OR monoclonal antibody OR hematopoietic stem cell transplantation OR immunosuppressive agent OR superantigen OR tumour-associated peptides OR interferon alpha OR interleukin 2 OR interleukin 7 OR interleukin 12 OR interleukin 15 OR dendritic cell OR BCG vaccine OR DNA vaccine OR mRNA vaccine OR cellular vaccine OR peptide vaccine OR peptid vaccine OR protein vaccine OR genetic vaccine OR IMP321 OR IMA901 OR AGS-003 OR CMDSC OR ABR-217620 OR ANYARA OR adoptive transfer OR immune checkpoint inhibitor OR CTLA OR PD-L1 OR PD-1 OR sLAG-3 OR cytotoxic T lymphocytes antigen OR soluble human LAG-3 protein OR ipilimumab OR tremelimumab OR nivolumab OR atezolizumab OR pembrolizumab OR pidilizumab OR durvalumab

EORTC search strategy

(Via www.eortc.be/protoc/listprot.asp?kind=sites&site=24, screening of all trials by tumour site (kidney cancer).

Web of Science Core Collection – Meeting Abstracts search strategy

(via apps.webofknowledge.com, from 2011) Search in "TOPIC" field:

"metastatic renal cell carcinoma" OR (metastatic NEAR/2 (renal or kidney or nephron*) NEAR/2 (cancer* or neoplasms* or carcinoma* or tumour* or tumor*))

AND

Immunotherapy OR Immunization OR Cancer Vaccines OR adoptive transfer OR tumor antigen OR monoclonal antibody OR hematopoietic stem cell transplantation OR immunosuppressive agent OR superantigen OR tumour-associated peptides OR interferon alpha OR interleukin 2 OR interleukin 7 OR interleukin 12 OR interleukin 15 OR dendritic cell OR BCG vaccine OR DNA vaccine OR mRNA vaccine OR cellular vaccine OR peptide vaccine OR peptid vaccine OR protein vaccine OR genetic vaccine OR IMP321 OR IMA901 OR AGS-003 OR CMDSC OR ABR-217620 OR ANYARA

Refine to Document Type: Meeting Abstract

Anlage 2: Datenextraktionsformular



Version und Datum: V2, Januar 2013, aktualisiert: Oktober 20 2015

Allgemeine Informationen

Studienidentifizierung (Name des Erstautors, Jahr)	
Datum der Extraktion/ Name des Bearbeitenden	
Referenz	
Kontaktadresse	
Publikationstyp (vollständiger Artikel, Abstrakt, unveröffentlicht)	

Studiencharakteristika/ Methoden

	Beschreibung	Fundstelle im Text
Studienziel		
Start-/ Enddatum		

Studienteilnehmer

	Beschreibung (für Interventions – und Kontrollgruppe)	Fundstelle im Text
Beschreibung der Population		
Setting		
Einschlusskriterien		
Ausschlusskriterien		
Patientenanzahl (rand.)		
Baselineunterschiede		
Nachträglicher Ausschluss		
Alter (Median, Range)		
Geschlecht (m/w - %)		
Performancestatus		
Riskikoprognose (gesamt,%)		
Nephrektomie vor Therapiebeginn (gesamt,%)		
Vorherige systemische Therapie (gesamt, %)		
Bemerkungen (z.B. zur Histologie):		

Alle folgenden Informationen jeweils für Interventions- und Kontrollgruppe

	Beschreibung	Fundstelle im Text
Bezeichnung (Intervention, Kontrolle)		

Patientenanzahl der Gruppe		
Beschreibung (Medikation, Dosierung, Applikation etc.)		
Dauer der Behandlung		
Begleittherapie		
Therapieunterbrechung/ Compliance		

Endpunkte (primäre Endpunkte: Gesamtüberleben (Overall-Survival – OS), Lebensqualität (Quality of life – QoL), Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4 nach CTCAE (Adverse Events – AE); sekundäre Endpunkte: progressionsfreies Überleben (progression free survival – PFS), Tumorremission (vollständiges und partielles Ansprechen)

	Beschreibung pro Endpunkt	Fundstelle
Erfasste Endpunkte der Studie		
Messung (zentral, Prüfarzt)		
Zeitpunkte der Messung		
berichtete Zeitpunkte		
Definition der Endpunkte		
Relevante Subgruppen (entsprechend des Review-Protokolls*)		
Bemerkungen:		
<ul style="list-style-type: none"> Geplante Subgruppen nach Review-Protokoll waren Nephrektomie vor Therapiebeginn, vorherige systemische Therapie, Performancestatus, Prognosescore (MSKCC, IDMC) 		

Sonstiges

Studienfinanzierung		
Mögliche Interessenkonflikte		
Angaben zur Registrierung der Studie		

Verzerrungsrisiken (Risiken für Bias)

	Verzerrungsrisiko			Beschreibung	Fundstelle
	niedrig	hoch	unklar		
Korrekte Generierung und Verdeckung der zufälligen Zuteilung (Selektionsbias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Verblindung des Zentrumspersonals und der Studienteilnehmer (Durchführungsbias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	jeweils für subjektive und objektive Endpunkte*	
Verblindung bei der Messung der Endpunkte (Messungsbias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	jeweils für subjektive und objektive Endpunkte	
Unvollständige Ergebnisdaten (Verlustbias)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Für alle vorab definierten Endpunkte	

Vollständige Ergebnisdarstellung (Publikationsbias)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Andere studienspezifische Verzerrungsquellen	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Bemerkungen (z. B. vorzeitiger Studienabbruch mit Begründung): *subjektive Endpunkte: QoL, AE, PFS, Tumorremission, objektive Endpunkte: OS			

Daten und Analysen - Ereigniszeiten (OS, PFS) – je eine Tabelle pro Endpunkt

	Beschreibung				Fundstelle
Vergleich entspr. des Review-Protokolls					
Endpunkt (ggf. auch für Subgruppen)					
Zeitraum (z.B. Dauer des Follow up)					
Anzahl der Studienteilnehmer	Intervention		Kontrolle		
Ergebnisse	Intervention (medianes Überleben, Überlebensraten)	Standardabweichung oder 95% KI	Kontrolle (medianes Überleben, Überlebensraten)	Standardabweichung oder 95% KI	
	Gesamtüberleben (Hazard ratio)		Standardabweichung oder 95% KI		
Quelle (wenn HR fehlt, log rank Chi ² , log rank P Werte, beobachtete Ereignisraten oder Überlebenskurven extrahieren)					
Anzahl der zensierten Patienten					
Ggf. Gründe bei fehlenden Daten					
Anzahl der Studienteilnehmer, die die Behandlungsgruppen gewechselt haben und Gründe					
Statistische Methode					
Bemerkungen:					

Dichotome Endpunkte (Anzahl der Patienten mit AE Grad 3 und 4, Ansprechrate (komplette und partielle Remissionen) – je eine Tabelle pro Endpunkt

	Beschreibung	Fundstelle
Vergleich entsprechend des Review-Protokolls		
Endpunkt (ggf. auch für Subgruppen)		
Zeitpunkte der Erhebung		

Ergebnisse	Intervention		Kontrolle		
	Anzahl mit Ereignis	Gesamtanzahl pro Gruppe	Anzahl mit Ereignis	Gesamtanzahl pro Gruppe	
Andere Ergebnisse (z.B. Odds Ratio, Risikodifferenz mit 95% KI oder p-Wert)					
Anzahl der Teilnehmer ohne Aussage und Gründe für das Fehlen					
Anzahl der Studienteilnehmer, die die Behandlungsgruppen gewechselt haben und Gründe					
Statistische Methode					
Bemerkungen:					

Kontinuierliche Endpunkte (Lebensqualität)

	Beschreibung						Fundstelle
Vergleich entsprechend des Review-Protokolls							
Endpunkt (ggf. auch für Subgruppen)							
Zeitpunkte der Erhebung							
Veränderung gegenüber baseline oder nach Intervention							
Ergebnisse	Intervention			Kontrolle			
	Mittelwert/ Median	Standardabweichung	Anzahl der Pat.	Mittelwert/ Median	Standardabweichung	Anzahl der Pat.	
Andere Ergebnisse (z.B. Mittelwertabweichung, KI, p-Wert)							
Anzahl der Teilnehmer ohne Aussage und Gründe für das Fehlen							
Anzahl der Studienteilnehmer, die die Behandlungsgruppen gewechselt haben und Gründe							
Statistische Methode							
Bemerkungen:							

Andere Informationen

	Beschreibung	Fundstelle
Wichtige Ergebnisse		
Ggf. notwendige Korrespondenz mit den Autoren		

Anlage 3: Zusätzliche Informationen zu eingeschlossenen Studien

Tab. 15: Informationen zu den eingeschlossenen Studien

Hudes et al. 2007	Rekrutierung: Juli 2003-April 2005, Länder: USA, Europa, Australien, Canada, Asien, Afrika, Hauptsponsor: Wyeth Research wichtige Einschlusskriterien: nicht vorbehandelt; mNZK St. IV, adäquate Organfunktion (Leber, Niere, blutbild. System), wichtige Ausschlusskriterien: behandlungsbedürftige Hirnmetastasen, patholog. Cholesterin - und Triglyceridspiegel
Motzer et al. 2007	Rekrutierung: August 2004-Oktober 2005, Länder: USA, Europa, Australien, Canada, Brasilien Hauptsponsor: Pfizer wichtige Einschlusskriterien: nicht vorbehandelt; mNZK St. IV, adäquate Organfunktion (Leber, Niere, blutbild. System), wichtige Ausschlusskriterien: behandlungsbedürftige Hirnmetastasen, schlecht eingest. Hypertonie, kardiovask. Erkr. <12 Mon.
Escudier et al. 2007	Rekrutierung: Juli 2004-Oktober 2005, Länder: Europa, Australien, Asien Hauptsponsor: Hoffmann La-Roche wichtige Einschlusskriterien: nicht vorbehandelt; mNZK St. IV, adäquate Organfunktion (Leber, Niere, blutbild. System), wichtige Ausschlusskriterien: Hirnmetastasen, nicht kontr. Hypertonie, essentielle kardiovask. Erkr.
Rini et al. 2010	Rekrutierung: Oktober 2003-Juli 2005, Länder: USA, Canada Hauptsponsor: National Cancer Institute Leukemia Group B wichtige Einschlusskriterien: nicht vorbehandelt; mNZK St. IV, adäquate Organfunktion (Leber, Niere, blutbild. System), wichtige Ausschlusskriterien: Hirnmetastasen, Blutungen, Thrombosen, nicht kontr. Hypertonie, Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)
Negrier et al. 2011	Rekrutierung: März 2008-Mai 2009, Länder: Frankreich Hauptsponsor: Französ. Gesundheitsministerium, Wyeth Pharma wichtige Einschlusskriterien: nicht vorbehandelt; mNZK St. IV, adäquate Organfunktion (Leber, Niere, blutbild. System, kardial), wichtige Ausschlusskriterien: Hirnmetastasen, Thrombosen <6Mon., nicht kontr. Hypertonie
Motzer et al. 2015a	Rekrutierung: Oktober 2012-März 2014, Länder: USA, Canada, Europa, Südamerika, Asien Hauptsponsor: Bristol Myers Squibb wichtige Einschlusskriterien: vorbehandelt (bis 2 anti-angiogene Therapien); mNZK St. IV, Progress < 6 Mon. wichtige Ausschlusskriterien: Hirnmetastasen, Vorbehandlung mTOR,

mNZK-metastasiertes Nierenzellkarzinom; NYHA - New York Heart Association, mTOR mammalian Target of Rapamycin

Tab 16: Patientencharakterisierung

	Alter (Median; Bereich)	Geschlecht (m/w; %)	ECOG/ KPS (%)		MSKCC (%)		Nephrektomie ja (%)	Histologie
			ECOG 0=KPS 90/100% ECOG 1=KPS 70/80% ECOG 2=KPS 50/60%		gut - 0 Risikofaktoren intermediär - 1-2 Risikofaktoren ungünstig - ≥3 Risikofaktoren			
			ECOG ≤1 (%)	ECOG >1	gut und intermediär (%)	ungünstig (%)		
Vergleich 1: IFN-α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt								
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) IFN-α/Tems	59 (23;86) <65: 70 ≥65: 30	69/31	KPS >70: 17	KPS ≤70: 82	gut: 0 intermed.: 26	ungünstig: 74	67%	klarzellig: 80% nicht-klarzellig: 20%
Motzer et al. 2007 IFN-α/Sun	60,5 (27;87)	72/28	ECOG 0: 62 ECOG 1: 38	nicht zutreffend	gut: 35 intermed.: 56	ungünstig: 6,4 unbek.: 17 Pat.	90%	100% - mit klarzelligem Anteil
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) IFN-α+Tems/ Tems	59 (23;86) <65: 70 ≥65: 30	69/31	KPS >70: 17	KPS ≤70: 82	gut: 0 intermed.: 26	ungünstig: 74	67%	klarzellig: 80% nicht-klarzellig: 20%
Vergleich 2: IFN-α + Bevacizumab vs. IFN-α Monotherapie, nicht vorbehandelt								
Escudier et al. 2007 (AVOREN) IFN-α+Beva/IFN+PI	61 (18;82) <65: 63,2 ≥65: 36,8	70,4/ 29,6	alle Pat. KPS ≥70	nicht zutreffend	gut: 27,7 intermed.: 55,9	ungünstig: 8,3	100%	100% - mit klarzelligem Anteil > 50%
Rini et al. 2010 (CALGB 90206) IFN-α+Beva/IFN	61 (55;70)	69,4/ 30,6	ECOG 0: 62,4 ECOG 1: 36,2	ECOG 2: 1,4	gut: 26,2 intermed.: 63,5	ungünstig: 10,2	85%	100% - mit klarzelligem Anteil
Vergleich 3: IFN-α + Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt								
Negrier et al. 2011 (TORAVA) IFN-α+Beva/Sun	61,7 (33;83)	71/ 29	ECOG 0 o. 1: 88%	ECOG 2: 12	gut: 29,8 intermed.: 46,8	ungünstig: 12,3	91,60%	95,9% - klarzellig
Vergleich 4: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, vorbehandelt								
Motzer et al. 2015a (CheckMate 025) Nivo/Eve	62 (18-88)	75/ 25	KPS ≥70: 99	KPS <70: <1	gut: 36 intermed.: 49	ungünstig: 15	88%	100% - mit klarzelligem Anteil

ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group; KPS-Karnofsky Performance Status, MSKCC-Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
IFN-α - Interferon-α, Tems-Temsirolimus, Sun-Sunitinib, Beva-Bevacizumab, Nivo-Nivolumab, Eve-Everolimus

Tab. 17: Primäre Endpunkte – Daten zu Unerwünschten Ereignissen (AE CTCAE ≥ 3)

Hudes et al. 2007	Klassifizierung AE nach CTCAE V3.0, Beendigung der Therapie wegen AE: 14% (IFN), 7% (Tems), 20% (Tems+IFN), Dosisred.: 39% (IFN), 23% (Tems), 48% (Tems+IFN)
Motzer et al. 2007	Klassifizierung AE nach CTCAE V3.0, Beendigung der Therapie wegen AE: 23% (IFN), 19% (Sun), Dosisred.: 21% (IFN), 32% (Sun)
Escudier et al. 2007	Klassifizierung AE nach CTCAE V3.0, Beendigung der Therapie wegen AE: 28% (IFN+Beva), 12% (IFN), Dosisred.: nicht berichtet
Rini et al. 2010	Klassifizierung AE nach CTCAE V3.0, Beendigung der Therapie wegen AE: nicht berichtet, Dosisred.: nicht berichtet
Negrier et al. 2011	Klassifizierung AE nach CTCAE V3.0, Beendigung der Therapie wegen AE: 38% (IFN+Beva), 12% (Sun); Dosisred.: nicht berichtet
Motzer et al. 2015a	Klassifizierung AE nach CTCAE V4.0, Beendigung der Therapie wegen AE: 8% (Nivo), 13% (Eve), Dosisred.: nicht erlaubt (Nivo), 26% (Eve)

AE - unerwünschtes Ereignis, CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events, IFN- Interferon, Sun- Sunitinib, Tems-Temsirolimus, Beva-Bevacizumab, Nivo-Nivolumab, Eve-Everolimus,

Tab. 18: Primäre Endpunkte – Daten zum Gesamtüberleben und Ein-Jahres-Mortalität

	Gesamtüberleben Intervention vs. Vergleich		Ein-Jahres- Mortalität (%)	Behandlung nach Progress
	Median Monate; 95%KI	HR, 95% KI		
Vergleich 1: IFN- α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) IFN- α /Tems	7,3 (6,1; 8,8) vs. 10,9 (8,6; 12,7)	1,37 (1,09;1,72)	70 vs. 53	nicht berichtet
Motzer et al. 2007 IFN- α /Sun	21,8 (17,9;26,9) vs. 26,4 (23;32,9)	1,22 (1,00;1,49)	12,3 vs. 10,1	25 Pat. - cross-over nach Primäranalyse vor Progress, 56 vs. 59% Second-Line-Beh.
Hudes 2007 (GLOBAL ARCC) IFN- α +Tems/ Tems	8,4 (6,6-10,3) vs. 10,9 (8,6;12,7)	1,20 (0,97;1,49)	60 vs. 53	nicht berichtet
Vergleich 2: IFN- α + Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, nicht vorbehandelt				
Escudier 2007 (AVOREN) IFN- α +Beva/IFN+PI.	23,3 vs. 21,3 (p=0,1291)	0,91(0,76;1,1)	26 vs. 32	15 Pat. - cross-over vor Progress wegen Vorteil Gr.1; 55 vs. 63% weitere Beh. nach Progress
Rini 2010 (CALGB 90206) IFN- α +Beva/IFN- α	18,3 (16,5;22,5) 17,4 (14,4;20) p=0,097	0,86 (0,73;1,01) p=0,069	34 vs. 39	49 vs. 57% weitere Beh. nach Progress
Vergleich 3: IFN- α + Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Negrier 2011 (TORAVA) IFN- α +Beva/Sun	nicht berichtet	nicht berichtet	10 vs. 26	48 vs. 68% weitere Beh. nach Progress
Vergleich 4: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, vorbehandelt				
Motzer et al. 2015a (CheckMate 025) Nivo/Eve	25,0 (21,8-nicht erreicht) 19,6 (17,6;23,1)	0,73 (0,60;0,89)	24 vs 34	nicht berichtet

IFN- α - Interferon- α , Tems-Temsirolimus, Sun-Sunitinib, Beva-Bevacizumab, Nivo-Nivolumab, Eve-Everolimus

Tab. 19: Primäre Endpunkte - Gesamtüberleben relevanter Subgruppen

Studie	Subgruppe	Teilnehmer pro Subgruppe	Gesamtüberleben HR; 95% KI	Kommentar
Vergleich 1: IFN-α Monotherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Hudes 2007	Nephrektomie ja	278	HR 1,2; 0,9;1,6	
Motzer 2007		674	HR 1,2; 0,95;1,5	
gepoolt		952	HR 1,2; 1,0;1,43	I²=0%
Hudes 2007	Nephrektomie nein	138	HR 1,7; 1,1;2,5	
Motzer 2007		76	HR 1,23; 0,8;2,1	
gepoolt		214	HR 1,48;1,1;2,0	I²=1%
Performance Status				
Hudes 2007	KPS>70	75	HR 0,93; 0,53;1,67	
Hudes 2007	KPS≤70	340	HR 1,39; 1,11;1,75	
Motzer 2007	ECOG=0	460	HR 1,1; 0,87;1,5	
Motzer 2007	ECOG=1	290	HR 1,4; 1,05;1,7	
MSKCC Score				
Motzer 2007	ungünstig	48	HR 1,15; 0,83;2,78	
Motzer 2007	intermediär	421	HR 1,27; 1,00;1,62	
Histologie				
Hudes 2007	klarzellig	339	HR 1,21; 0,94;1,56	
Hudes 2007	nichtklarzellig	73	HR 2,04; 1,18;3,45	
Vergleich 2: IFN-α + Bevacizumab vs. IFN-α Monotherapie, nicht vorbehandelt				
Rini 2010	Nephrektomie ja	620	HR 0,91; 0,76;1,08	
Rini 2010	Nephrektomie nein	112	HR 0,65; 0,44;0,98	
MSKCC Score				
Escudier 2007	gut	180	HR 0,92; 0,62;1,37	
Rini 2010		192	HR 0,90; 0,64;1,25	
gepoolt		372	HR 0,91; 0,70;1,17	I²=0%
Escudier 2007	intermediär	392	HR 0,82; 0,65;1,05	
Rini 2010		465	HR 0,87; 0,71;1,06	
gepoolt		857	HR 0,85; 0,73;0,99	I²=0%
Escudier 2007	ungünstig	59	HR 0,85; 0,49;1,47	
Rini 2010		75	HR 0,75; 0,49;1,22	
gepoolt		124	HR 0,79; 0,55;1,14	I²=0%
Vergleich 4: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, vorbehandelt				
Anzahl der anti-angiogenetischen Vortherapien				
Motzer 2015a	eine	591	HR 0,71; 0,56;0,9	
Motzer 2015a	zwei	230	HR 0,89; 0,61;1,29	
MSKCC Score				
Motzer 2015a	gut	293	HR 0,89; 0,59;1,32	
Motzer 2015a	intermediär	404	HR 0,76; 0,58;0,99	
Motzer 2015a	ungünstig	124	HR 0,47; 0,30;0,73	

Tab. 20: Sekundäre Endpunkte (PFS, Tumorremission)

	Progressionsfreies Überleben (PFS) Intervention vs. Vergleich		Tumorremission	
	Median Monate, 95% KI	HR, 95% KI	ORR (CR + PR) %; 95% KI	RR, 95% KI
Vergleich 1: IFN- α Monotherapie oder kombiniert vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) IFN- α /Tems	zentral: 3,1 (2,2;3,8) 5,5 (3,9;7,0) (p<0,001)	1,93 (1,32;2,84)	4,8 (1,9; 7,8) 8,6 (4,8;12,4)	0,52 (0,22;1,21)
Motzer et al. 2007 IFN- α /Sun	zentral: 5,0 (4;6) vs. 11,0 (10; 12)	2,38 (1,83;3,09)	zentral: 6,1 (4;9) vs. 30,7 (26;36)	0,2 (0,13;0,31)
Hudes et al. 2007 (GLOBAL ARCC) IFN- α +Tems/ Tems	zentral: 4,7 (3,9;5,8) 5,5 (3,9;7,0)	1,09 (0,9; 1,31)	8,1 (5,2; 12,3) vs. 8,6 (4,8;12,4)	0,92 (0,46;1,83)
Vergleich 2: IFN- α + Bevacizumab vs. IFN- α Monotherapie, nicht vorbehandelt				
Escudier et al. 2007 (AVOREN) IFN- α +Beva/ IFN+Plazebo	10,2 vs. 5,4	0,63 (0,52; 0,75)	31 vs 13 (p=0,0001)	0,63 (0,52;0,76)
Rini et al. 2010 (CALGB 90206) IFN- α +Beva/ IFN- α	8,5 (7,5-9,7) vs. 5,2 (3,1;5,6)	0,72 (0,61;0,83)	25,5 (20,9;30,6) 13,1 (9,5;17,3)	0,67 (0,57;0,79)
Vergleich 3: IFN- α + Bevacizumab vs. zielgerichtete Standardtherapie, nicht vorbehandelt				
Negrier et al. 2011 (TORAVA) IFN- α +Beva/Sun	zentral: 16,8 (6,0;26,0) vs. 8,2 (5,5;11,7)	0,66 (0,38;1,14)	zentral: 43 vs. 29	1,49 (0,82;2,71)
Vergleich 4: Zielgerichtete Immuntherapie vs. zielgerichtete Standardtherapie, vorbehandelt				
Motzer et al. 2015a (CheckMate 025) Nivo/Eve	4,6 (3,7;5,4) vs. 4,4 (3,7;5,5)	0,88 (0,75;1,03)	25 vs. 5	5,62 (3,46;9,14)

ORR (Overall Response Rate), CR (complete remission) and PR (partial remission) (nach RECIST 1.1)
 IFN- α - Interferon- α , Tems-Temsirolimus, Sun-Sunitinib, Beva-Bevacizumab, Nivo-Nivolumab,
 Eve-Everolimus

Anlage 4: Übersicht über die nach Volltextbeurteilung ausgeschlossenen Studien

Ausschlussgrund	Referenz
Keine randomisierten Studien	(Amin et al. 2015), (Amato et al. 2009), (Bromwich et al. 2002), (Harlin et al. 2004), (Yang et al. 2007), (Wang et al. 2015)
Studienteilnehmer nicht überwiegend mNZK (Stadium IV)	(Atzpodien et al. 2005), (Clark et al. 2003), (Fenton et al. 1996), (Galligioni et al. 1996), (Jocham et al. 2004), (Majhail et al. 2006), (Passalacqua et al. 2014), (Pizzocaro et al. 2001), (Messing et al. 2003), (Soret und Escudier 1996), (Wood et al. 2008), (Zhan et al. 2012)
Studien mit Einschluss verschiedener Tumorentitäten ohne separate Auswertung der Patienten mit mNZK	(Dillman et al. 2003) (Du Bois, J. S. et al. 1997) (Margolin et al. 1997) (Smith, Ii J. W. et al. 2003)
Keine immuntherapeutische Intervention	(Keefe et al. 2015), (Negrier et al. 2010), (Powles et al. 2015), (Rini et al. 2012), (Sternberg et al. 2013)
Kein Vergleich zur aktuellen Standardtherapie lt. Review-Protokoll	(Aass et al. 2005), (Adler et al. 1987), (Atkins et al. 1993), (Atzpodien et al. 2001), (Atzpodien et al. 2004), (Atzpodien et al. 2006), (Boccardo et al. 1998), (Borden et al. 1990), (Bracarda et al. 2013), (Brinkmann und Hertle 2004), (Buzogany et al. 2001), (Choueiri et al. 2014), (Creagan et al. 1991), (de Mulder et al. 1995), (Dexeus et al. 1989), (Donskov et al. 2006), (Dudek et al. 2008), (Dutcher et al. 2003), (Edsmyr et al. 1985), (Elkord et al. 2015), (Escudier et al. 2009), (Figlin et al. 1999), (Flanigan et al. 2001), (Foon et al. 1988), (Fossa et al. 1992), (Fossa et al. 2004), (Fujita und Fukushima 1992), (Gleave et al. 1998), (Gore et al. 2010), (Henriksson et al. 1998), (Jayson et al. 1998), (Jonasch et al. 2010), (Kempf et al. 1986), (Kinouchi et al. 2006), (Kirkwood et al. 1985), (Koretz et al. 1991), (Kriegmair et al. 1995), (Law et al. 1995), (Lissoni et al. 1993), (Lissoni et al. 2000), (Liu et al. 2012), (Lummen et al. 1996), (McCabe et al. 1991), (McDermott et al. 2005), (Mickisch et al. 2001), (Motzer et al. 2000), (Motzer et al. 2001), (Motzer et al. 2015c), MRCRCC (Ritchie et al. 1999), (Muss et al. 1987), (Naglieri et al. 1998), (Negrier et al. 1998), (Negrier et al. 2000), (Negrier et al. 2007), (Negrier et al. 2008), (Neidhart et al. 1991), (Osband et al. 1990), (Otto et al. 1990), (Passalacqua et al. 2010), (Patel et al. 2008), (Pedersen et al. 1980), (Porzsolt et al. 1988), (Procopio et al. 2011), (Pyrhonen et al. 1999), (Quesada et al. 1985), (Radosavljevic et al. 2000), (Ravaud et al. 2015), (Rini et al. 2014), (Rosenberg et al. 1993), (Rossi et al. 2010), (Sagaster et al. 1995), (Scardino et al. 1997), (Schwaab et al. 2000), (Steineck et al. 1990), (Tannir et al. 2006), (Tsavaris et al. 2000), (Walter et al. 2012), (Weiss et al. 1992), (Witte et al. 1995), (Yang et al. 1995), (Yang et al. 2003b), (Zhao et al. 2015)
Kein protokolldefinierter Endpunkt	(NCT00352859), (NCT00678288), (Simons et al. 1997)

Anlage 5: Übersicht zu laufenden Studien mit zielgerichteten Immuntherapien

Tab. 21: Übersicht laufender Studien

Stand: März 2016 (nur randomisierte Studien)

Studien-Nr. (clinicaltrials.gov) Studienbez.	Immun- therapie	Target	Intervention (Therapielinie)	Patienten- anzahl geplant	Primärer Endpunkt	Results expeted
Hammers et al. 2015 NCT02231749 CheckMate 214 (Phase III)	Nivolumab Ipilimumab	PD-1 + CTLA-4	Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib (Erstlinie)	1070	OS, PFS (co- primary)	Mai 19
NCT01984242 IMmotion 150 (Phase II)	Atezolizumab	PD-L1	Atezolizumab+Bevacizumab vs. Atezolizumab (post progression) vs. Sunitinib (post progression) (Erstlinie)	305	PFS	Sep 18
NCT02014636 (Phase I/II)	Pembrolizumab	PD-1	Pembrolizumab + Pazopanib vs. Pembrolizumab vs. Pazopanib (Erstlinie)	228	PFS	Mai 21
NCT02089685 KEYNOTE 029 (Phase I/II)	Pembrolizumab Ipilimumab PEG IFN-2b	PD-1 CTLA-4 Zytokin	Pembrolizumab + PEGIFN-2b vs Pembrolizumab+Ipilimumab vs Pembrolizumab (Zweitlinie)	343	PFS	Apr 17
NCT02420821 IMmotion 151 (Phase III)	Atezolizumab	PD-L1	Atezolizumab+Bevacizumab vs. Sunitinib (Erstlinie)	830	OS, PFS	Jun 20
NCT02684006 JAVELIN RENAL 101 (Phase III)	Avelumab	PD-L1	Avelumab + Axitinib vs. Sunitinib (Erstlinie)	583	PFS	Jun 18
NCT02210117 (Phase I/II)	Nivolumab Ipilimumab	PD-1 CTLA-4	Nivolumab vs. Nivolumab + Bevacizumab vs. Nivolumab + Ipilimumab vor zytored. Nephrektomie	60	Sicherheit	Nov 18

PD-1 - Programmed Death 1, PD-L1 - Programmed Death Ligand 1, CTLA-4 - Cytotoxisches Lymphozytenantigen-4
PEG IFN - pegyliertes Interferon, OS - Overall Survival (Gesamtüberleben), PFS - Progressionsfreies Überleben

Anlage 6: Beurteilung der Verzerrungsrisiken

Studie/Referenz	Selektionsbias		Durchführungsbias (Verblindung Patienten und Personal)		Messungsbias (Verblindung bei der Erhebung der Zielkriterien)		Verlustbias (incomplete Daten für Zielkriterien)				Publikationsbias	sonstige Verzerrungsrisiken
	Generierung der Zufallsfolge	verdeckte Therapie-zuteilung	subjektive Zielkriterien	objektive Zielkriterien	subjektive Zielkriterien	objektive Zielkriterien	OS und PFS	Sicherheit (AE)	Tumorremission	QOL		
Escudier et al. 2007	Randomisierungslisten	zentrale Zuteilung über IVRS, Liste für Studienpersonal nicht zugänglich	doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bis zur Interimanalyse	doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bis zur Interimanalyse	doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bis zur Interimanalyse	doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie bis zur Interimanalyse	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet	alle Patienten mit messbarer Erkrankung bei Aufnahme eingeschlossen	nicht erhoben	alle geplanten Zielkriterien berichtet	cross-over von 4% (Gr.0), Second-Line-Therapie nach Progress: 15% (Gr.1) vs. 20% (Gr.0)
Hudes et al. 2007	stratifizierte Block-Randomisierung	nicht berichtet	open-label Studie	kein Bias erkennbar	verblindete, zentrale, unabhängige Auswertung der Bildgebung	kein Bias erkennbar	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet	Unterschiede in post-baseline Tumorevaluation (74% vs.: 80% vs.:92%)	Auswertbarkeit IFN- α Gr. 55% vs. Sunitinib-Gr. 74%	nahezu alle Zielkriterien berichtet	vorzeitiger Studienabbruch aus ethischen Gründen wegen Vorteil für Interventionsgruppe
Motzer et al. 2007	stratifizierte Randomisierung in Viererblöcken	nicht berichtet	open-label Studie	kein Bias erkennbar	verblindete, zentrale, unabhängige Auswertung der Bildgebung bei open-label-Studie	kein Bias erkennbar	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet	Bildgebung von 12% der Pat. nicht zentral ausgewertet bei Interim-Analyse (Erg. nicht in Ausw. einbezogen)	Rücklauf der Fragebögen mit 95% hoch, etwas niedriger in der IFN- α Gruppe	alle geplanten Zielkriterien berichtet	nach Interimanalyse, cross-over für Patienten der IFN-Gr. erlaubt - 25 Patienten machten davon Gebrauch
Motzer et al. 2015a	stratifizierte Block-Randomisierung	zentrale Randomisierung	open-label Studie	kein Bias erkennbar	keine verblindete, zentrale, unabh. Auswertung der Bildgebung bei open-label-Studie	kein Bias erkennbar	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet	Unterschiede in Anzahl der nicht evaluierten Pat. (6% Nivolumab vs. 12% Everolimus)	hohe Rücklauf-rate ($\geq 80\%$ im ersten Jahr) ohne Unterschiede zw. den Gruppen	alle geplanten Zielkriterien berichtet	vorzeitiger Studienabbruch aus ethischen Gründen wegen Vorteil für Interventionsgruppe
Negrier et al. 2011	unabhängig generierte Randomisierungslisten	zentrale Randomisierung	open-label Studie	kein Bias erkennbar	verblindete, zentrale, unabh. Auswertung der Bildgebung bei 88% der Pat.	kein Bias erkennbar	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet	verblindete, zentrale, unabh. Auswertung der Bildgebung bei 88% der Pat.	nicht erhoben	keine Publ. der vollständigen Überlebensdaten	Unterschiede in Second-line Beh. nach Beend. der Studientherapie - Sunitinib-Gr. 48% vs. IFN- α -Gr. 68%
Rini et al. 2010	stratifizierte Block-Randomisierung	nicht berichtet	open-label Studie, keine Placebo-Kontrolle für Beva	kein Bias erkennbar	keine verblindete, zentrale, unabh. Auswertung der Bildgebung bei open-label-Studie	kein Bias erkennbar	ITT-Analyse	Daten für alle behandelten Patienten berichtet (1 Patient fehlt in IFN-Gruppe)	keine verblindete, zentrale, unabh. Auswertung der Bildgebung bei open-label-Studie	nicht erhoben	alle geplanten Zielkriterien berichtet	Unterschiede in Second-line Beh. nach Progress (IFN-Gr. 62% vs. 54% der Bevacizumab plus IFN- α -Gruppe)

IFN- α - Interferon- α ; ITT - Intention-to-Treat

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten, es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Halle, den 19.10.2016

Dr. Ines Moldenhauer

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med. unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung des akademischen Grades eingereicht zu haben.

Halle, den 19.10.2016

Dr. Ines Moldenhauer

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dr. rer. nat. Ines Moldenhauer, geb. Rafler
Geburtsdatum/ -ort: 28.06.1967, Anklam
Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung/ Studium

Seit Oktober 2012 Studium der Humanmedizin, MLU Halle-Wittenberg
1992 Approbation als Apothekerin
1991 Erlangung des akademischen Grades „Diplompharmazeutin“
1986-1990 Studium der Pharmazie, MLU Halle-Wittenberg
1985-1986 Vorpraktikum zum Studium, Zentralapotheke Halle
1983-1985 Erweiterte Oberschule „Karl Marx“ Halle, Abitur
1973-1985 Polytechnische Oberschule, Halle

Beruflicher Werdegang

Seit 2008 freiberufliche Tätigkeit im Bereich Klinische Forschung
2005-2007 AstraZeneca GmbH – Unternehmensbereich Medizin:
Medizinisch-wissenschaftlicher Dienst Onkologie,
Projektmanagement klinischer Prüfungen
2003-2004 Projektmanagement, Koordinierungszentrum für
Klinische Studien der MLU Halle-Wittenberg
1998-2002 Chefapothekerin, Apotheke des Klinikums Mansfelder Land
1996-1997 Apothekerin, Waisenhausapotheke Halle
1994-1995 Apothekerin, Universitätsapotheke der MLU Halle-Wittenberg
1990-1993 Forschungsstudium, Fachbereich Pharmazie, Institut
Pharmakologie für Naturwissenschaftler der MLU Halle-
Wittenberg
➤ Promotion Dr. rer. nat. - „Untersuchungen zur
Megadosen-Applikation von Glucocortikoiden“

Berufliche Weiterbildung

2005-2009 Qualifikation im Bereich klinischer Prüfungen, Zertifikate
2001-2004 Qualifikation Onkologische Pharmazie, Zertifikat
1995-1998 Fachapothekerin für Klinische Pharmazie

Halle, 19.10.2016

Danksagung

Hiermit möchte ich allen herzlich danken, die am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting für die Bereitstellung des Themas und sein Interesse am Fortgang der Arbeit.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Paola Fornara danke ich für die anregende Diskussion und die wertvollen Hinweise beim Anfertigen der Arbeit.

Großer Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. rer. nat. Susanne Unverzagt für die hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit. Mit wertvollen Ratschlägen und angeregten Diskussionen hat Sie den Fortgang der Arbeit intensiv und professionell begleitet.

Ein liebevolles und ganz besonders herzliches Dankeschön gilt meiner Familie.