

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

23. März 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Avelumab in Kombination mit Axitinib
(Nierenzellkarzinom)**

veröffentlicht am 2. März 2020

Vorgangsnummer 2020-12-01-D-504

IQWiG Bericht Nr. 885

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avelumab (Bavencio®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Avelumab (Bavencio®) in Kombination mit Axitinib (Inlyta®) ist ein weiteres Verfahren in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Avelumab in Kombination mit Axitinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patienten aller Risikogruppen. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
nicht vorbehandelte Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil (IMDC-Score 0-2)	IFN- α + Bevacizumab oder Pazopanib oder Sunitinib	nicht quantifizierbar	Hinweis	nicht belegt	-
nicht vorbehandelte Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 3)	Temsirolimus oder Sunitinib	erheblich	Hinweis	nicht quantifizierbar	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte und vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählte ZVT ist eine zugelassene, häufig eingesetzte und anerkannte Therapie im Anwendungsgebiet dar. Sie entspricht dennoch nicht mehr vollständig den aktualisierten Empfehlungen zur Erstlinientherapie. Diese sind:
 - günstig IFN- α + Bevacizumab, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib
 - intermediär Nivolumab + Ipilimumab
 - ungünstig Nivolumab + Ipilimumab
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist Javelin renal 101, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie bei 886 Patienten mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom.
- Avelumab/Axitinib führt gegenüber Sunitinib bei Patienten aller Risikogruppen zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, bei Patienten mit ungünstiger Prognose auch zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in beiden Studienarmen mit 71% gleich hoch. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Avelumab/Axitinib in der Erstlinientherapie den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Wirksamkeit von Avelumab + Axitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Wir haben damit jetzt die „Luxussituation“ einer Auswahl zwischen mehreren, hochwirksamen Therapieoptionen. Insbesondere bei Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose ist eine längere Nachbe-

obachtungszeit erforderlich. Im indirekten Vergleich steht die Kombination Avelumab/Axitinib beim aktuellen Stand des Wissens auf der zweiten Position der Empfehlungen, hinter Nivolumab/Ipilimumab und Pembrolizumab/Axitinib.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen. In Europa sind Männer mit einer Inzidenz von ca.26/100.000 deutlich häufiger als Frauen mit einer Inzidenz von ca. 12/100.000 betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multikinase-Inhibitoren (TKI), mTOR – Inhibitoren, der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab erreicht werden [2, 3].

Eine neue Therapieoption ist die Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Erstlinientherapie führt die Kombination Nivolumab + Ipilimumab bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risikoscore [4] zur Verlängerung der Überlebenszeit und zur Steigerung der Überlebensrate.

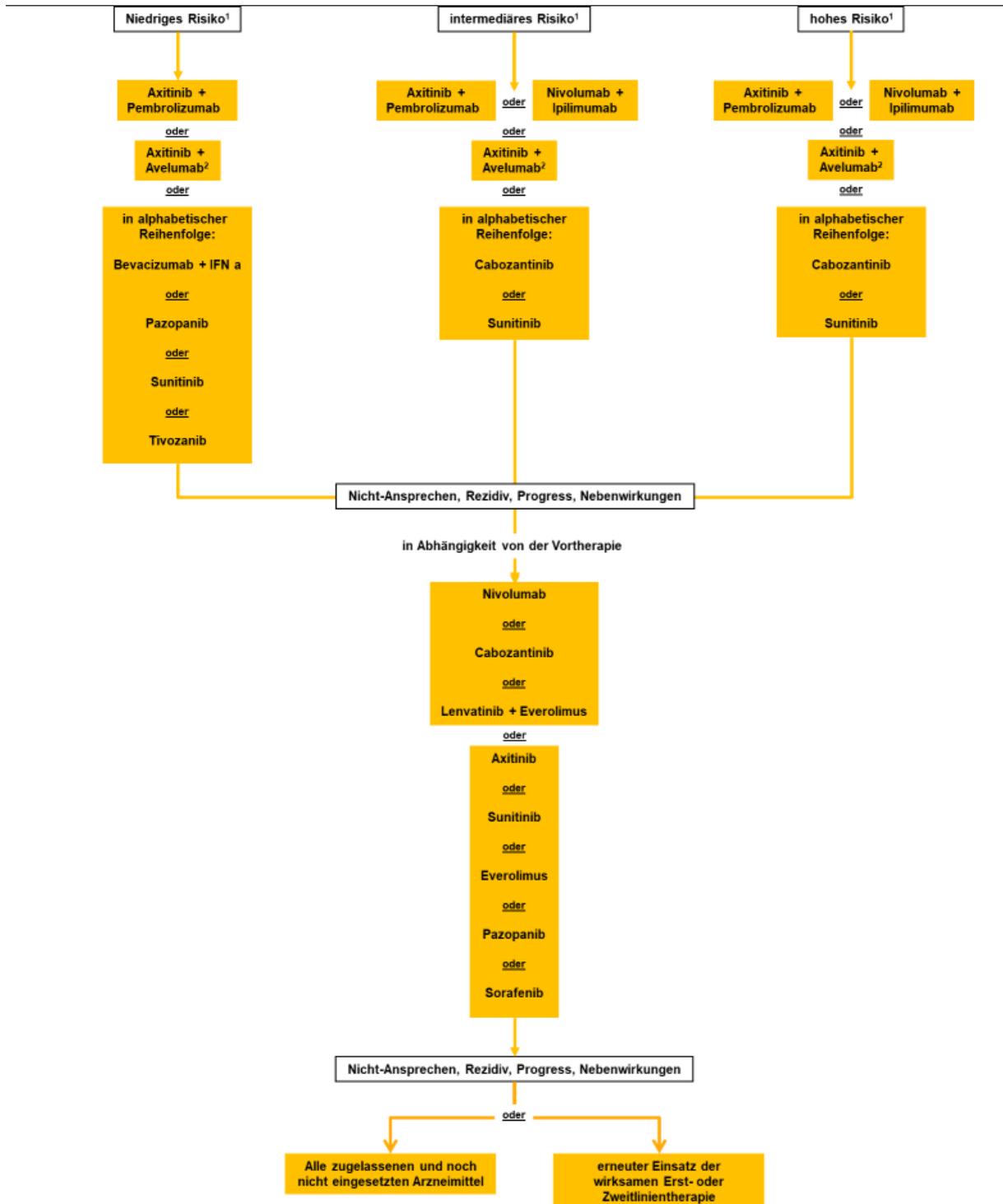
Jetzt liegen neue Daten zur Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren und Multikinase-Inhibitoren vor.

Avelumab ist ein Anti-PD-L1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Avelumab war der fünfte, von der EMA zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitor, mit Atezolizumab der zweite PD-L1 Inhibitor. Er wurde zuerst für die Therapie des metastasierten Merkelzellkarzinoms zugelassen.

Axitinib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor. Durch die Hemmung der Signalübertragung von VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 und PDGFR beeinflusst es die Neoangiogenese. Axitinib ist zugelassen zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen oder mit Sunitinib.

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [2]



Legende:  kurative Intention;  palliative Intention;

1 Risiko-Scores nach IMDC

2 OS Vorteil ist bisher nur für die Kombination mit Pembrolizumab gezeigt

Daten randomisierter Studien zur Erstlinientherapie sind in [Tabelle 2](#) zusammengestellt.

Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Hudes et al., 2007 [5]	Erstlinie, ungünstige Prognose	Interferon	Temsirolimus	416	4,8 vs 8,6	1,9 vs 3,8	7,3 vs 10,9 0,73 p = 0,008
Motzer et al., 2013, TIVO-1 [6] Dossier	Erstlinie, klar-zellig	Sorafenib	Tivozanib	517	23 vs 33 p = 0,014	9,1 vs 11,5 0,795 ⁷ p = 0,039	30,8 vs 28,2 n. s.
Choueiri et al., 2017, 2018 [7,8] Dossier	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Cabozantinib	157	9 vs 20	5,3 vs 8,6 0,48 ⁷ p = 0,0008	21,2 vs 26,6 n. s.
Motzer et al., 2018 [9] Dossier	Erstlinie, günstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 p < 0,001	25,1 vs 15,3 2,18 p < 0,001	n.e. vs n.e. 1,45 P = 0,27
	Erstlinie, intermediäre Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	667	30 vs 42 p = 0,0014	9,8 vs 12,5 0,89 n. s.	34,8 vs n.e. 0,697 p = 0,0025
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	180	15 vs 42 p < 0,0001	5,4 vs 9,8 0,53 p = 0,0002	9,7 vs 21,5 0,582 p = 0,0028
Motzer et al., 2019 [10] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	886	27 vs 53 p < 0,0001	5,6 vs 8,6 0,69 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,80 p = 0,0784
	Erstlinie, günstige/intermediäre Prognos	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	737	30 vs 57 p < 0,001	6,9 vs 11,1 0,72 p = 0,0016	n.e. vs n.e. 0,87 p = 0,3777
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Avelumab + Axitinib	143	13 vs 32 p = 0,0049	2,8 vs 5,4 0,54 p = 0,0049	9,5 vs 14,8 0,50 p = 0,0045
Rini et al., 2019 [11] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	861	39 vs 60 p < 0,001	11,1 vs 17,1 0,69 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,59 p < 0,001

	Erstlinie, günstige/inter- mediäre Prog- nose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	753	42 vs 63 p < 0,001	12,5 vs 18,0 0,70 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,57 p = 0,001
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	108	14 vs 39 p = 0,006	2,9 vs 4,9 0,57 p = 0,022	10,1 vs 21,8 0,50 p = 0,015

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ n.s. – nicht signifikant; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Avelumab + Axitinib von der FDA im Mai 2019, von der EMA im Oktober 2019 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Avelumab + Axitinib

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat mehrere Arzneimittel als mögliche ZVT identifiziert, entsprechend den Therapieempfehlungen aus früheren Leitlinien. Ein gemeinsamer Nenner ist Sunitinib, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Das entsprach auch unserem vorherigen Standard. Derzeit ist allerdings Sunitinib nur noch eine Standardtherapie bei Patienten mit günstiger Prognose. Die aktuellen Empfehlungen sind:

- Günstige Prognose IFN- α + Bevacizumab, Pazopanib, Sunitinib oder Tivozanib
- Intermediäre Prognose Nivolumab + Ipilimumab
- Ungünstige Prognose Nivolumab + Ipilimumab

4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie Javelin renal 101 zum Vergleich von Avelumab + Axitinib versus Sunitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Die Studie schloss 886 Patienten aller Risikogruppen ein.

Die Aufteilung der Patienten nach dem IMDC Score ist:

- günstig 21%
- intermediär 62%
- ungünstig 16%

Die Studie war offen. Dieses Studiendesign ist sinnvoll, da es sich bei Avelumab um intravenöse Infusionen mit Infusionsdauern von 60 Minuten handelt. Es ist nicht vertretbar, den Patienten im Placebo-Arm eine solche Scheininfusion regelmäßig über einen längeren Zeitraum zu geben. Dazu kommt, dass die charakteristischen Nebenwirkungen häufig auftreten, und auch eine Verblindung nicht möglich ist.

Zugelassen wurde Nivolumab/Ipilimumab für Patienten mit intermediärem und ungünstigem Risiko. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Für das Dossier wurde der Datenschnitt der primären PFS- und der zweiten Interimanalyse vom 28. Januar 2019 verwendet.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war einer der primären Endpunkte der Zulassungsstudie.

In der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patienten mit günstiger und intermediärer Prognose war der Median der Überlebenszeit zum Datenschnitt nicht erreicht. Bis zum Datenschnitt waren 20% der Patienten im Avelumab + Axitinib- und 23% der Patienten im Sunitinib-Arm verstorben, der Unterschied ist nicht signifikant. Bei Patienten mit ungünstiger Prognose wurde die mediane Überlebenszeit um 5,3 Monate verlängert, der Unterschied ist signifikant (HR 0,50).

Bei der Folgetherapie im Progress zeigt sich eine deutliche Imbalance. Im Sunitinib-Arm erhielten 51,1% der Patienten eine Folgetherapie, etwa 40% einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Im Avelumab/Axitinib-Arm erhielten nur 31,2% der Patienten eine Folgetherapie, etwa 10% einen Immuncheckpoint-Inhibitor.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Patienten war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Sowohl in der PD-L1 positiven Population, der Gesamtpopulation als auch in den beiden Subpopulationen (gutes vs. intermediäres/ungünstiges Risiko) wurde die progressionsfreie Überlebenszeit verlängert. Der Unterschied war relativ stärker bei Patienten mit ungünstiger Prognose ausgeprägt (Hazard Ratio 0,54; Median 2,6 Monate).

Die Remissionsrate wurde durch Avelumab + Axitinib etwa verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FKSI (Kidney Symptom Index (FKSI-19)), FKSI-DRS (im Rahmen des FKSI-19) und EQ-5D VAS erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch.

Hier zeigten sich bei Patienten mit ungünstiger Prognose im FKSI signifikante Änderungen zugunsten von Avelumab + Axitinib. In den weiteren Skalen und Parametern zeigten sich keine durchgehenden, signifikanten Unterschiede.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen häufig auf, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren ebenfalls gleich häufig im Sunitinib- (71,5%) wie im Avelumab/Axitinib-Arm (71,2%). Die Rate an Dosisreduktionen lag für Sunitinib bei 42,6 und für Axitinib bei 42,2%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Avelumab/Axitinib-Arm auftraten, waren Hypertonie (25,6%), Diarrhoe (6,7%) und Erhöhung der SGOT (6,0%) [10]. Bei 38,2% der Patienten im Avelumab/Axitinib-Arm traten immunvermittelte Ereignisse auf, am häufigsten Hypo- bzw. Hyperthyreose. Dysphonie trat bei 30,6% der Patienten im Avelumab/Axitinib-Arm auf, fast immer im Grad 1-2.

Häufiger unter Sunitinib traten vor allem hämatologische Nebenwirkungen auf. Aufgrund von Nebenwirkungen wurde die Therapie im Avelumab/Axitinib bei 7,6%, im Sunitinib-Arm bei 13,4% der Patienten abgebrochen.

Insgesamt wurde die vor allem durch die Multikinase-Inhibitoren bedingte Nebenwirkungsrate durch die Kombination mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor nicht verstärkt.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen und einer Selbsthilfegruppe erstellt. Das IQWiG übernimmt die vom G-BA festgelegten Subgruppen und die ZVT. Bei den Endpunkten sieht der IQWiG-Bericht keinen Zusatznutzen bei Patienten mit günstigem/intermediärem Risiko. Problem ist hier die fehlende Methodik zur Bewertung von Remissionsrate und progressionsfreiem Überleben.

Bei Patienten mit ungünstiger Prognose wird ein Vorteil zugunsten von Avelumab/Axitinib bei der Mortalität festgestellt, aufgrund einer Effektmodifikation (Region) aber eingeschränkt bewertet. Die Gruppe der Patienten, auf die sich diese Effektmodifikation bezieht, umfasst 18 Patienten. Hier besteht das hohe Risiko eines zufälligen Effektes aufgrund der sehr kleinen Zahl.

Die Daten zur Lebensqualität wurden aus methodischen Gründen nicht ausgewertet.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Avelumab/Axitinib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [11, 12].

ESMO-MCBS v1.1 Nivolumab/Ipilimumab: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination eines Multikinase-Inhibitors in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ist eine konsequente Weiterentwicklung der gezielten Therapien der letzten 20 Jahre beim Nierenzellkarzinom. Das Nierenzellkarzinom gehört seit mehr als 30 Jahren zu den Zielen der Immuntherapie. Im Kontext von Javelin renal 101 sind verschiedene Aspekte zu diskutieren:

Histologie

Die Zulassungsstudie schloss nur Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ein. Die Zulassung umfasst alle histologischen Entitäten. Bei Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom können sowohl Multikinase-Inhibitoren als auch Immuncheckpoint-Inhibitoren zu Remissionen führen. Formal ist der Zusatznutzen von Avelumab + Axitinib bei Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom nicht belegt.

Kombinationstherapie

Die Kombinationstherapie Avelumab + Axitinib kann das Beste aus zwei Welten kombinieren: den kurzfristig krankheitskontrollierenden Effekt des Multikinase-Inhibitors Axitinib mit dem langfristig krankheitskontrollierenden Effekt des Immuncheckpoint-Inhibitors Avelumab.

Axitinib war bisher nur für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die Zulassungsstudie Agile 1051 zum Vergleich von Axitinib versus Sorafenib in der Erstlinientherapie zeigte zwar eine Überlegenheit zugunsten von Axitinib beim progressionsfreien Überleben (10,1 vs 6,5 Monate), erreichte aber nicht das präspezifizierte Signifikanzniveau [13]. Der Vergleich der Nebenwirkungsraten zeigt etwa gleiche Belastungen.

Avelumab ist ein PD-L1-Inhibitor, unterschiedlich von den PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab. Ergebnisse großer, randomisierter Studien zum Vergleich von Avelumab vs einem PD-1-Inhibitor liegen bisher nicht vor. Die etwas schlechteren Langzeitüberlebensdaten in Javelin renal 101 könnten auf regionalen Unterschieden bzw. unterschiedlichen Charakteristika der Patientenpopulation beruhen. Die Wirksamkeitsdaten aus KN426 und Javelin renal 101 unterstützen das Prinzip der Kombinationstherapie mit sehr ähnlichen Effektivitätsdaten, auch wenn eine geringere Wirksamkeit des PD-L1 Antikörpers nicht ausgeschlossen werden kann. Angesichts der sehr guten Langzeitüberlebensdaten mit Nivolumab/Ipilimumab bei Patienten mit intermediärer und ungünstiger Prognose und mit Pembrolizumab/Axitinib in allen drei Risikogruppen haben wir die Kombination Avelumab/Axitinib aufgrund des bisher nur in Subgruppen erkennbaren Effekts beim Gesamtüberleben jeweils an die zweite Position in der Priorisierung der Empfehlungen gesetzt.

Die Wirksamkeit von Avelumab + Axitinib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Wir haben damit jetzt die „Luxussituation“ einer Auswahl zwischen mehreren, hochwirksamen Therapieoptionen.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 14:141-148, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)
5. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 356:2271-2281, 2007. DOI: [10.1056/NEJMoa066838](https://doi.org/10.1056/NEJMoa066838)
6. Motzer RJ, Nosov D, Eisen D et al.: Tivozanib Versus Sorafenib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results From a Phase III Trial *J Clin Oncol* 31:3791-3799, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940)
7. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL et al.: Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 35:591-597, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2016.70.7398](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398)
8. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S et al.: Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 94:115-125, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.012)
9. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al.: Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378:1277-1290, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1712126](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126)

10. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al.: Avelumab Plus Axitinib Versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 380:1103-1115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1816047](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816047)
11. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
13. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP et al.: Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. Clin Genitourin Cancer 15:72-76, 2017. DOI: [10.1016/j.clgc.2016.05.008](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2016.05.008)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand