

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

10. Mai 2022

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

**Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab
(Nierenzellkarzinom)**

veröffentlicht am 19. April 2022

Vorgangsnummer 2021-12-15-D-749

IQWiG Bericht Nr. 1327

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib (Kispalyx®)
 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 Pembrolizumab (Keytruda®) in Kombination mit Lenvatinib (Kisplyx®) ist ein weiteres Verfahren in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib ist zugelassen für die Erstlinientherapie von Patient*innen 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 Patient*innen mit günstigem Risikoprofil (IMDC-Score 0)	Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
nicht vorbehandelte Patient*innen mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil (IMDC-Score ≥ 1)	Avelumab / Axitinib <i>oder</i> Nivolumab / Ipilimumab <i>oder</i> Pembrolizumab + Axitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, es fehlt noch die zwischenzeitlich zugelassene Kombination Nivolumab + Cabozantinib. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Sunitinib entspricht nicht mehr dem aktuellen Therapiestandard.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 581/CLEAR, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom. Die Studie war dreiarmlig, der Arm mit Lenvatinib + Everolimus hat nicht zu einer Zulassung geführt.
- Lenvatinib/Pembrolizumab führte gegenüber Sunitinib bei Patient*innen aller Risikogruppen zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Lenvatinib/Pembrolizumab führte in der Gesamtgruppe und bei Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Lenvatinib/Pembrolizumab führte zur Stabilisierung der Lebensqualität und zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands.
- Die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 unter Lenvatinib/Pembrolizumab ist hoch. Dosisanpassungen sind häufig erforderlich. Die Nebenwirkungen sind substanzklassenspezifisch.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Lenvatinib/Pembrolizumab in der Erstlinientherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Die Wirksamkeit von Lenvatinib/Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut. Damit stehen jetzt eine weitere hochwirksame Immuncheckpoint-/Multikinase-Inhibitor-Kombination zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber den anderen Kombinationstherapien ist nicht belegt.

Die Auswertung unterschiedlicher Datenschnitte in den Dossiers der beiden pharmazeutischen Unternehmer und die divergierenden Vorschläge zum Zusatznutzen erschweren die Bewertung.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigeren malignen Tumoren des Erwachsenen [1]. 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.

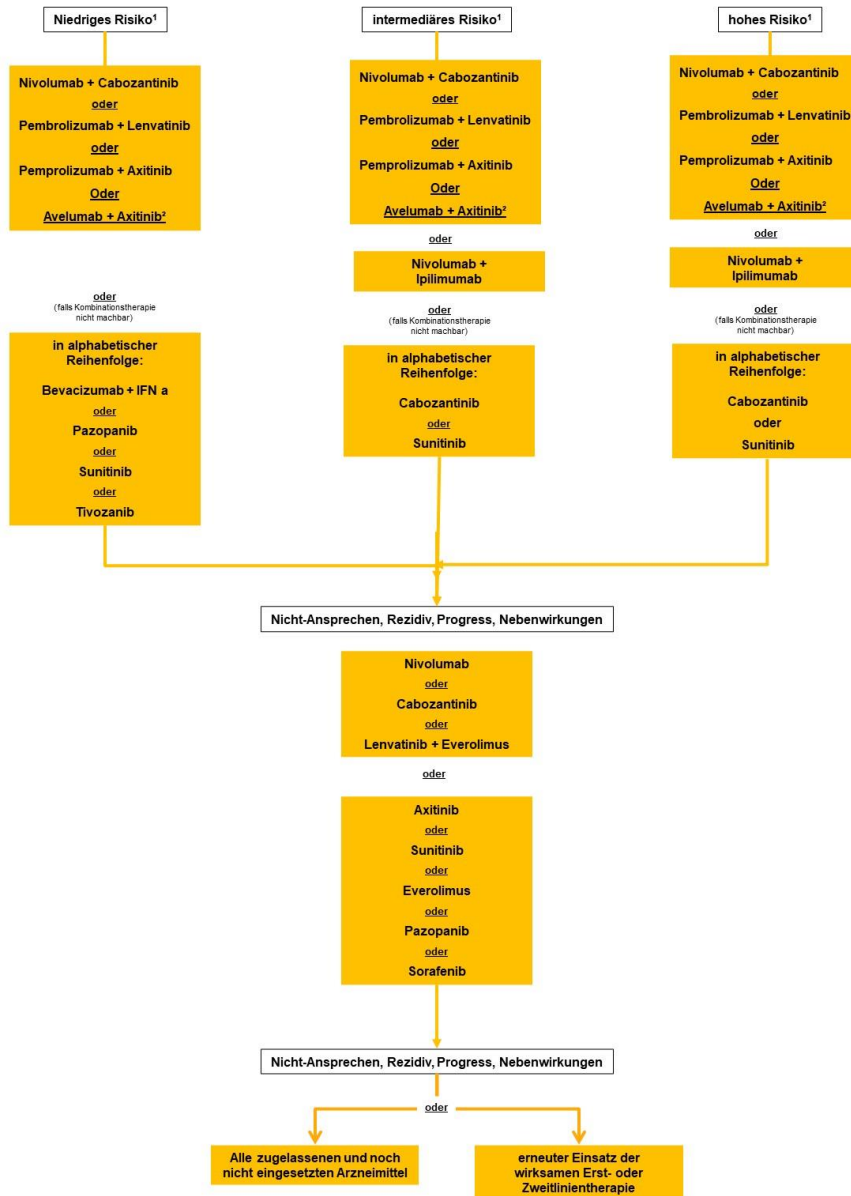
3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms hat bei den meisten Patient*innen keinen kurativen Anspruch. Allerdings wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein deutlicher Fortschritt mit signifikanter Verlängerung der progressionsfreien sowie auch der Gesamtüberlebenszeit durch die Einführung der Multikinase-Inhibitoren und der Immuncheckpoint-Inhibitoren erzielt, besonders ausgeprägt durch die neueren Kombinationstherapien. Die aktuellen Therapieempfehlungen orientieren sich am IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) [2]. Die Empfehlungen der aktuellen S3 Leitlinie zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms sind [3]:

- Empfehlung 7.6
 Die Kombination Pembrolizumab plus Axitinib soll bei allen Risikogruppen gegeben werden.
- Empfehlung 7.7
 Die Kombination Avelumab plus Axitinib sollte bei allen Risikogruppen gegeben werden.
- Empfehlung 7.8
 Für Patient*innen mit intermediärem oder schlechtem Risiko soll die Kombination Pembrolizumab + Axitinib oder die Kombination Ipilimumab + Nivolumab gegeben werden.
- Empfehlung 7.9
 Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollen bei Patient*innen mit günstigem Risiko Bevacizumab + Interferon, Pazopanib, Sunitinib, oder Tivozanib verwendet werden.
- Empfehlung 7.10 und 7.11
 Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patient*innen mit intermediärem Risikoprofil Cabozantinib, Pazopanib, Sunitinib, oder Tivozanib, oder kann als individuelle Therapiestrategie Bevacizumab + Interferon angeboten werden.
- Empfehlung 7.12
 Wenn in der Erstlinie eine Checkpoint-basierte Kombinationstherapie nicht durchgeführt werden kann, sollte bei Patient*innen mit ungünstigem Risikoprofil Pazopanib oder Temsirolimus angeboten werden.

Ein aktueller Therapiealgorithmus für Patient*innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom ist graphisch in Abbildung 1 dargestellt [4].

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [4]



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

1 Risiko-Scores

2 Axitinib Avelumab (OS Vorteil gegenüber Sunitinib ist nur in der Untergruppe von Patient*innen mit hohem Risiko gezeigt),

Daten randomisierter Studien zur Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Erstlinientherapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
Motzer et al., 2018 [5] Dossier	Erstlinie, günstige Prog- nose	Sunitinib	Nivolumab + Ipilimumab	249	52 vs 29 ⁶ p < 0,001	25,1 vs 15,3 2,18 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. ⁹ 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. ⁸	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 [6] 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/inter- mediäre Prog- nos	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 [7, 8] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	861	40 vs 60 p < 0,001	11,1 vs 15,7 0,68 p < 0,001	48,5 vs 57,5 0,73 p < 0,001
	Erstlinie, günstige Prog- nose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	269	57 vs 69	17,8 vs 20,7 0,76 (0,56-1,03)	73,0 vs 72,3 1,17 (0,76-1,18)
	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Pembrolizumab + Axitinib	592	35 vs 57	8,2 vs 13,8 0,67 (0,55-0,81)	37,6 vs 50,6 0,64 (0,52-0,80)
Choueiri et al., 2021 [9] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	651	28 vs 55	8,3 vs 16,6 0,52 p < 0,0001	29,5 vs n.e. 0,66 p = 0,0034
	Erstlinie, günstige Prog- nose	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	146	44 vs 66	12,8 vs 24,7 0,61 p = 0,0441	n.e. vs n.e. 0,97 n. s.
	Erstlinie, intermediäre / ungünstige Prognose	Sunitinib	Nivolumab + Cabozantinib	505	24 vs 51	7,0 vs 16,5 0,51 p < 0,0001	29,5 vs n.e. 0,62 p = 0,0017

Motzer et al., 2021 [10] Dossier	Erstlinie, alle	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	712	36,1 vs 71	9,2 vs 22,1 0,41 p < 0,0001	n.e. vs n.e. 0,66 p = 0,0052
	Erstlinie, günstige Prog- nose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	234		0,41	n.e. vs n.e. 1,15 n. s.
	Erstlinie, intermediäre Prognose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	402		0,39	n. e. vs n.e. 0,72 p = 0,087
	Erstlinie, ungünstige Prognose	Sunitinib	Lenvatinib + Pembrolizumab	70		0,28	10,4 vs n.e. 0,30 p = 0,002

¹ N - Anzahl Patient*innen; 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 Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ⁹ n.e. – nicht erreicht;

Aufgrund dieser Studiendaten wurde die Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab von der FDA im August 2021, von der EMA im Oktober 2021 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Lenvatinib + Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Zu ergänzen ist die Kombination Nivolumab + Cabozantinib [9].

Der Therapiestandard hat sich seit der Planung der Zulassungsstudie KEYNOTE 581/CLEAR geändert. Standard ist heute eine Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen unter Berücksichtigung der im Kapitel 3 aufgeführten Optionen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie KEYNOTE 581/CLEAR. Diese Studie ist dreiarstig:

1. Lenvatinib + Pembrolizumab
2. Everolimus + Lenvatinib
3. Sunitinib

Insgesamt wurden 1069 Patient*innen rekrutiert. Inhalt des Dossiers sind nur die Daten aus den Studienarmen 1 und 3. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch die Kombination Everolimus + Lenvatinib gegenüber Sunitinib nicht signifikant verlängert (p = 0,30).

Die Aufteilung der Patient*innen nach dem IMDC Score ist:

- günstig 33%

- intermediär 57%
- ungünstig 10%

Die Studie war offen. Dieses Studiendesign ist sinnvoll, da es sich bei Pembrolizumab um intravenöse Infusionen handelt. Es ist schwer vertretbar, den Patient*innen im Placebo-Arm eine solche Scheininfusion regelmäßig über einen längeren Zeitraum zu geben. Dazu kommt, dass die charakteristischen Nebenwirkungen häufig auftreten, was eine Verblindung erschwert.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Für das Dossier wurden der Datenschnitt vom 28. August 2020 verwendet.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patient*innen mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie.

In der Gesamtgruppe und in der Gruppe der Patient*innen mit ungünstiger Prognose wurde die Gesamtüberlebenszeit durch die Kombination von Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib signifikant verlängert. Eine Quantifizierung des Medians ist nicht möglich, da der Median im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm noch nicht erreicht wurde.

Bei der Folgetherapie im Progress zeigte sich eine deutliche Imbalance. Im Sunitinib-Arm erhielten 54,9% der Patient*innen eine Folgetherapie, 40,9% erhielten einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm erhielten nur 31,8% der Patient*innen eine Folgetherapie, 8,2% einen Immuncheckpoint-Inhibitor.

4. 3. 2. Morbidität

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

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtpopulation wurde der Median der progressionsfreien Überlebenszeit mehr als verdoppelt. Der relative Unterschied zugunsten des Pembrolizumab/Lenvatinib-Arms stieg mit dem Risiko (IMDC-Score) an.

Die Remissionsrate wurde durch Lenvatinib + Pembrolizumab ebenfalls verdoppelt.

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

Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen/Skalen EORTC QLQ-C30, FKS-DRS und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Rücklaufquoten waren hoch. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS) zeigte sich für Lenvatinib + Pembrolizumab eine Überlegenheit bei der Zeit bis zur ersten relevanten Verschlechterung, in den anderen Parametern ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede für einen der beiden Behandlungsarme.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Insgesamt traten Nebenwirkungen in beiden Studienarmen häufig auf, Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren häufiger im Lenvatinib/Pembrolizumab- (82,4%) als im Sunitinib-Arm (71,8%). Die Rate an Therapieabbrüchen lag für Lenvatinib bei 25,6% und für Pembrolizumab bei 28,7%, bei Sunitinib lag sie bei 14,4%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient*innen und häufiger

im Lenvatinib/Pembrolizumab-Arm auftraten, waren Hypertonie (27,6%), Diarrhoe (9,7%), Gewichtsverlust (8,0%) und Proteinurie (7,7%) [10].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ knapp. Er fokussiert auf die fehlenden Daten aus der Studie KEYNOTE 581/CLEAR zu den Ergebnissen in den IMDC-definierten Risikogruppen und damit auf die fehlende Vergleichbarkeit zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Lenvatinib/Pembrolizumab 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 Lenvatinib/Pembrolizumab: 4

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination von Multikinase-Inhibitoren mit Immuncheckpoint-Inhibitoren war eine konsequente Weiterentwicklung der gezielten Therapien der letzten 20 Jahre beim Nierenzellkarzinom. Auch die Optimierung der Immuntherapie durch Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren war konsequent. Mit der Kombination Lenvatinib + Pembrolizumab stehen jetzt vier Multikinase-/Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination zur Verfügung (alphabetisch):

- Avelumab / Axitinib
- Nivolumab / Cabozantinib
- Pembrolizumab / Axitinib
- Lenvatinib / Pembrolizumab

Dazu kommt die Kombination von 2 Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Nivolumab + Ipilimumab.

Im Kontext von KEYNOTE 581/CLEAR sind vor allem diese Aspekte zu diskutieren:

Vergleich mit Sunitinib

Zum Zeitpunkt der Studienplanung war Sunitinib ein anerkannter Standard und damit auch ein angemessener Kontrollarm. In KEYNOTE 581/CLEAR zeigte sich für Lenvatinib + Pembrolizumab gegenüber Sunitinib eine Erhöhung der Remissionsrate sowie eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Auch in den anderen Zulassungsstudien war Sunitinib der Vergleichsarm. Dabei ergaben sich z. T. etwas unterschiedliche Ergebnisse in allen drei dieser Endpunkte. Die Unterschiede sind vermutlich auf etwas unterschiedliche Kollektive zurückzuführen, zeigen aber auch die Schwierigkeiten indirekter Vergleiche auf.

Wirksamkeit bei allen Nierenzellkarzinomen

Die Zulassungsstudie schloss nur Patient*innen mit klarzelligem Nierenzellkarzinom ein. Die Zulassung umfasst alle histologischen Entitäten. Bei Patient*innen mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom können sowohl Multikinase-Inhibitoren als auch Immuncheckpoint-Inhibitoren zu Remissionen führen.

Was ist die beste Kombination in der Erstlinie?

Diese Frage aus der Versorgung ist auch Basis dieses Verfahrens der frühen Nutzenbewertung. Basierend auf den aktuellen Leitlinien und auch der Einbindung der Fachgesellschaften in die Beratungen hat der G-BA den neuen Standard der Kombinationstherapien als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, nur Nivolumab + Cabozantinib fehlt noch. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für den indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + Axitinib entschieden. Hier zeigen sich weder positive noch negative, statistisch signifikante Unterschiede von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib.

Die nächste große Aufgabe sind direkt vergleichende Studien zur Festlegung eines einheitlichen Standards und/oder zur Selektion der Patient*innen, die für die eine oder andere Kombinationstherapie besonders gut geeignet sind.

Die Wirksamkeit von Lenvatinib + Pembrolizumab beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist sehr gut, bei Patient*innen mit intermediärer und ungünstiger Prognose ist diese Kombination dem Sunitinib bei fast allen patientenrelevanten Endpunkten überlegen. Das Nebenwirkungsspektrum erfordert ein sorgfältiges Monitoring und ggf. eine Dosisanpassung.

Die „Luxussituation“ einer Auswahl zwischen mehreren, hochwirksamen Therapien wurde um eine weitere, effektive Option erweitert.

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. 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)
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge, November 2021 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2020. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html
5. 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)
6. 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)
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al.: Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. ASCO 2021, Abstract 4500; <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/195569>

9. Choueiri TK, Powles T, Burotto M et al.: Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 384:829-841, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2026982](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982)
10. Motzer RJ, Alekseev B, Rha SY et al.: Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 384:1289-1300, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2035716](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035716)
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)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard 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. Christian Doehn (Urologikum Lübeck), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Universitätsklinikum Essen, Innere Klinik, Tumorforschung, Essen), Prof. Dr. Susanne Krege (Urologie, KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.