

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tivozanib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit VEGFR (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)- und mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)-Signalweg-inhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome zur Krankheitsprogression kam.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Tivozanib.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tivozanib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> eine Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> Sunitinib
2	Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score \geq 3)	Temsirolimus
3	Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde	Axitinib <i>oder</i> Sorafenib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 1 wählt er aus den vom G-BA benannten Optionen Sunitinib und für Fragestellung 3 Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Allerdings definiert der pU Fragestellung 3 als „Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen“. Gemäß Fachinformation beinhaltet

das Anwendungsgebiet für Fragestellung 3 Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome zur Krankheitsprogression kam. Grundlage für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist das durch die Zulassung formulierte Anwendungsgebiet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2)

Studienpool des pU

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center]-Score 0–2) liegen keine direkt vergleichenden Daten vor.

Daher legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Tivozanib gegenüber Sunitinib über den Brückenkomparator Sorafenib vor. Auf der Interventionsseite schließt der pU die RCT TIVO-1 ein, die Tivozanib mit Sorafenib vergleicht und mit einer Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung entspricht. Auf der Seite der Vergleichstherapie schließt er die RCT SWITCH ein. Die Studie SWITCH vergleicht 2 Therapiesequenzen, Sunitinib gefolgt von Sorafenib versus Sorafenib gefolgt von Sunitinib. Der pU zieht für den indirekten Vergleich die Daten zur Erstlinientherapie (Sunitinib versus Sorafenib) heran.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Im Folgenden werden die vom pU eingeschlossenen Studien näher beschrieben und begründet, warum der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studien

Studie TIVO-1 zu Tivozanib

Die Studie TIVO-1 ist eine offene RCT zum Vergleich von Tivozanib (N = 260) versus Sorafenib (N = 257). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und keine oder maximal 1 vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Nierenzellkarzinom hatten. Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU eine Teilpopulation der Studie TIVO-1 heran (je Studienarm N = 181 Patientinnen und Patienten).

Studie SWITCH zu Sunitinib

Die Studie SWITCH ist eine randomisierte, kontrollierte, sequenzielle Studie. In der Studie wurde Sunitinib gefolgt von Sorafenib (N = 183) mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib (N = 182) verglichen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom ohne vorherige systemische Therapie und die nicht für eine Zytokintherapie geeignet waren. Entsprechend der Angaben in der Publikation hatten 97 % der Patientinnen und Patienten eine gemäß Fragestellung günstige oder intermediäre Prognose nach MSKCC-Score. Die in der Intervention festgelegte Zweitlinientherapie (Sorafenib oder Sunitinib) folgte nach Progression oder inakzeptabler Toxizität unter der Erstlinientherapie (Sunitinib oder Sorafenib). Der pU zieht für den indirekten Vergleich nur die Daten zur Erstlinientherapie heran.

Begründung für die fehlende Eignung des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs

Es liegen keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor

Der pU legt für den adjustierten indirekten Vergleich von Tivozanib mit Sunitinib zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich die in beiden Studien verfügbaren Ergebnisse zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben liegen in der Studie SWITCH für den vom pU dargestellten adjustierten indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor, da Daten zum Gesamtüberleben in der Publikation nur für die Therapiesequenzen (Sunitinib-Sorafenib bzw. Sorafenib-Sunitinib), nicht aber für die Erstlinientherapie vorliegen.

Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Publikation zur Studie SWITCH nicht berichtet.

Für den vom pU präsentierten adjustierten indirekten Vergleich liegen somit nur zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen relevante Daten vor. Es können keine Aussagen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden. Eine Gesamtabwägung und Aussage zum Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht möglich und der adjustierte indirekte Vergleich nicht verwertbar.

Weitere Aspekte

- Das Verzerrungspotenzial der vom pU herangezogenen UE-Endpunkte (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und schwere unerwünschte Ereignisse [UE]) wird zumindest in der Studie TIVO-1 als hoch eingestuft. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich besteht aus je nur 1 Studie pro direktem Vergleich (Tivozanib versus Sorafenib und zweckmäßige Vergleichstherapie versus Sorafenib). Da für 1 der einbezogenen Studien und somit 1 der direkten Vergleiche ausschließlich Ergebnisse mit hohem

Verzerrungspotenzial vorliegen, wird die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunkts beim vorgelegten indirekten Vergleich nicht erfüllt.

- Die ausreichende Ähnlichkeit der ausgewerteten Studienpopulationen von TIVO-1 und SWITCH ist fraglich:
 - Die mittlere Behandlungszeit mit Sorafenib (Brückenkomparator) unterscheidet sich zwischen den beiden Studien deutlich.
 - Für den Endpunkt SUE zeigt sich zwischen den beiden Studien ein auffälliges Ungleichgewicht in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis in den jeweiligen Brückenkomparator-Armen.
 - Es ist unklar, welche Definition des MSKCC-Score in der Studie SWITCH und für die vom pU in Modul 4 A präsentierten Daten zur Studie TIVO-1 zugrunde gelegt wurde.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3) liegen keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden

Studienpool des pU

Der pU legt für Fragestellung 3 die RCT TIVO-1 vor. Die RCT ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam, abzuleiten.

Im Folgenden wird die vom pU eingeschlossene Studie näher beschrieben und begründet, warum die Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wird.

Studie TIVO-1

Die Studie TIVO-1 ist eine offene RCT zum Vergleich Tivozanib (N = 260) versus Sorafenib (N = 257). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und keine oder maximal 1 vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Nierenzellkarzinom hatten. Der pU legt für

Fragestellung 3 Auswertungen einer Teilpopulation der Studie TIVO-1 vor (Tivozanib-Arm: N = 79, Sorafenib-Arm: N =75).

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TIVO-1 auf Fragestellung 3 der Nutzenbewertung nicht gegeben

Die für die Fragestellung 3 relevante Population umfasst gemäß Fachinformation von Tivozanib Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam. Das Kriterium der Krankheitsprogression nach Zytokintherapie war kein Einschlusskriterium der Studie TIVO-1. Die Information zur Krankheitsprogression nach Zytokintherapie wurde in der Studie auch nicht erhoben. Darüber hinaus ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten die Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom erhalten haben. Somit lässt sich die für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation der vorgelegten RCT anhand der Informationen aus den Studienunterlagen nicht bestimmen. Der pU äußert sich im Dossier nicht zu der Thematik. Er definiert in Modul 4 A aus der Studie TIVO-1 die Population „Patienten nach Zytokinvorbehandlung“, ohne die Einschränkungen der vorherigen Krankheitsprogression und dass die Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom erfolgen sollte, zu berücksichtigen. Der pU diskutiert auch nicht, ob die ausgewertete Population der des Anwendungsgebietes entspricht.

Da die Übertragbarkeit der in Modul 4 A vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation der Studie TIVO-1 auf die relevante Population gemäß Fragestellung 3 nach den vorliegenden Informationen nicht gegeben ist, werden die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Eine genauere Prüfung der Übertragbarkeit ist aber auch nicht relevant, da eine Zytokintherapie aktuell im deutschen Versorgungskontext kaum noch angewandt wird.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib.

Tabelle 3: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> eine Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> Sunitinib	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score \geq 3)	Temsirolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde	Axitinib <i>oder</i> Sorafenib	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.