

IQWiG-Berichte – Nr. 591

**Tivozanib  
(Nierenzellkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A17-58  
Version: 1.0  
Stand: 29.01.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tivozanib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.11.2017

**Interne Auftragsnummer:**

A17-58

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Sascha Abbas
- Elena Bardach
- Simone Johner
- Marco Knellingen
- Miriam Luhn
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Tivozanib, Karzinom – Nierenzell, Nutzenbewertung, NCT01030783

**Keywords:** Tivozanib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT01030783

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2)</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	14
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	14
<b>2.4 Fragestellung 2: Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score <math>\geq</math> 3)</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	15
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	16
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	16
<b>2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden</b> .....	<b>17</b>
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	20
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	20
2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	20
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>20</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>22</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	22

2.7.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22
2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	23
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.2	Studienpool .....	26
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	27
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	27
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	27
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	27
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	27
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	27
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	29
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	29
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	29
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	29
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	29
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	30
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	30
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	30
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	35
3.2.2	Verbrauch .....	35

3.2.3	Kosten.....	35
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	36
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6	Versorgungsanteile .....	36
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>38</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>38</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>38</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>39</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>40</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
<b>Anhang A – Fragestellung 3: Ergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1 .....</b>		
<b>47</b>		
<b>Anhang B – Fragestellung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1.....</b>		
<b>54</b>		
<b>Anhang C – Fragestellung 3: Ergebnisse zu Nebenwirkungen der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1.....</b>		
<b>59</b>		
<b>Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		
<b>63</b>		

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tivozanib .....	3
Tabelle 3: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tivozanib .....	9
Tabelle 5: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	21
Tabelle 6: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	38
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	39
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	40
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	47
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	48
Tabelle 11: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	49
Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	50
Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	51
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	52
Tabelle 15: Häufige schwere UE (CTCAE $\geq 3$ ) (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ <sup>a</sup> in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	59
Tabelle 16: Häufige SUE (in der SOC und im PT $\geq 2\%$ <sup>a</sup> in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	60
Tabelle 17: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	61

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studiendesign der Studie SWITCH und vom pU herangezogene Daten.....	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	54
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	54
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	55
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	55
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G physisches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	56
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G soziales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	56
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	57
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	57
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	58
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	58



### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tivozanib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.11.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den

Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungsverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li><li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li></ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li></ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li></ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 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 <sup>a</sup>
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> <b>Sunitinib</b>
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> <b>Sorafenib</b>

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 $\geq 3$ )**

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  $\geq 3$ ) 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 <sup>a</sup>	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> <b>Sunitinib</b>	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> <b>Sorafenib</b>	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 <b>fett</b> 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.

## 2.2 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 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Tivozanib.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tivozanib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
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> <b>Sunitinib</b>
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> <b>Sorafenib</b>

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 [3] 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 (siehe Abschnitt 2.7.2.1). 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.

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

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tivozanib (Stand zum 21.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Tivozanib (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 21.08.2017)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suchen in Studienregistern zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 21.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 10.11.2017)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center]-Score 0–2).

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

#### **Studienpool des pU**

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für Fragestellung 1 keine direkt vergleichenden Studien von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund führt der pU eine Informationsbeschaffung für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich durch.

Der pU identifiziert dabei auf der Interventionsseite die RCT TIVO-1 [4,5], die Tivozanib mit Sorafenib vergleicht und mit einer Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung entspricht. Da die Studie TIVO-1 die einzige relevante RCT zu Tivozanib ist, in die Patienten eingeschlossen wurden, die der vorliegenden Fragestellung entsprechen, stellt Sorafenib den einzig möglichen Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich dar.

Auf der Seite der Vergleichstherapie identifiziert der pU 2 RCTs (SWITCH [6,7] und ASSURE [8-10]), die für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib infrage kommen könnten. Die Studie ASSURE vergleicht Sunitinib mit Sorafenib. Da in den zur Studie ASSURE vorliegenden Publikationen keine Angaben zum Prognosestatus nach dem MSKCC-Score vorliegen und somit keine Einteilung der Patientenpopulation gemäß Fragestellung 1 möglich ist, zieht der pU die Studie ASSURE für einen indirekten Vergleich nicht heran. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber Sunitinib legt der pU somit einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib unter Verwendung einer Teilpopulation der Studie TIVO-1 und einem Teil der Beobachtungszeit der Studie SWITCH vor.

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. Zur Charakterisierung der Studie siehe Anhang A (Tabelle 9 und Tabelle 10).

Für den adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU eine Teilpopulation der Studie TIVO-1 heran (je Studienarm N = 181 Patientinnen und Patienten). Der pU macht keine weiteren Angaben zur Bildung der Teilpopulation, aus den in Modul 4 A dargestellten Patientencharakteristika geht jedoch hervor, dass es sich um nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einem MSKCC-Score von 0–2 handelt.

#### ***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 [7] 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) (siehe Abbildung 1).

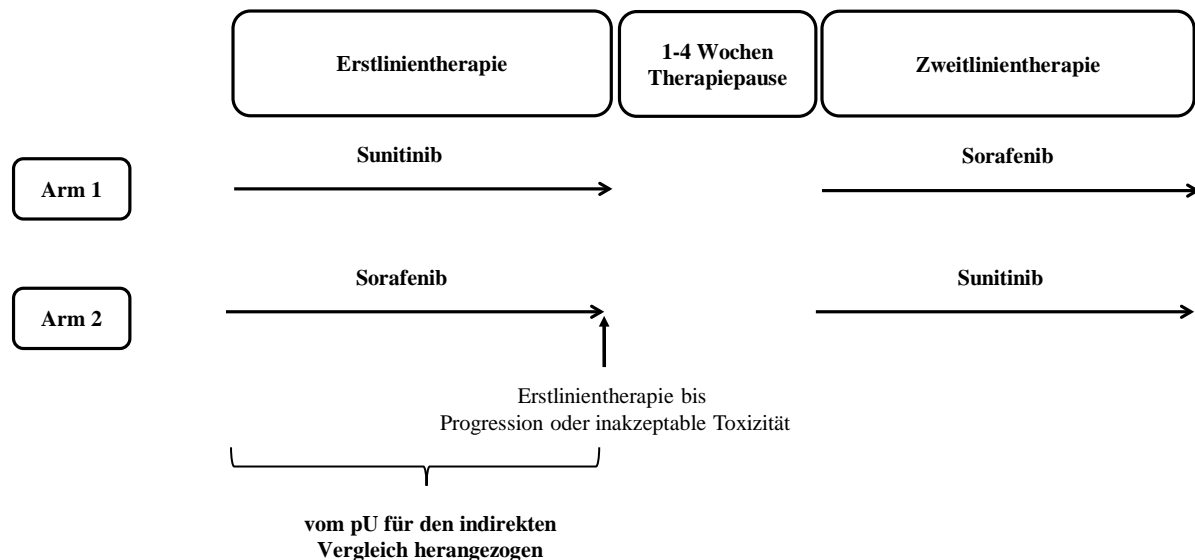


Abbildung 1: Studiendesign der Studie SWITCH und vom pU herangezogene Daten

Der pU zieht für den indirekten Vergleich nur die Daten zur Erstlinientherapie heran, da der Vergleich der Therapiesequenzen (Sunitinib-Sorafenib versus Sorafenib-Sunitinib) für den vorliegenden indirekten Vergleich nicht von Bedeutung ist. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich nachvollziehbar, die Konsequenzen, die sich jedoch hieraus ergeben, werden im Folgenden beschrieben.

### **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 Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben (PFS) und die in beiden Studien verfügbaren Endpunkte zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben liegen in der Studie SWITCH [6,7] für den vom pU dargestellten adjustierten indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor, da Daten zum Gesamtüberleben in der Publikation [7] nur für die Therapiesequenzen (Sunitinib-Sorafenib bzw. Sorafenib-Sunitinib), nicht aber für die Erstlinientherapie vorliegen. Die Einschätzung des pU, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Therapiesequenzen für die vorliegende Fragestellung nicht relevant sind, ist sachgerecht. Selbst die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Erstlinientherapie allein würden aufgrund der fehlenden Nachbeobachtung keinen adäquaten Vergleich mit der Studie TIVO-1 ermöglichen.

Der pU verzichtet darüber hinaus auf eine Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die von ihm ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1. Aufgrund des erlaubten Behandlungswechsels in der Studie (gemäß pU wechselten über 60 % der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation nach Behandlungsende von Sorafenib auf Tivozanib) lägen keine verwertbaren Daten vor. Diese Einschätzung des pU ist insbesondere deshalb nicht nachvollziehbar, da er für Fragestellung 3 die Ergebnisse der Studie TIVO-1 zum Gesamtüberleben als verwertbar einschätzt, obwohl auch in der Teilpopulation für diese Fragestellung 61 % der Patientinnen und Patienten die Behandlung von Sorafenib auf Tivozanib gewechselt haben.

Endpunkte zur Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren in der Publikation nicht als Endpunkte der Studie SWITCH definiert.

Die vom pU vorgelegten Daten zum PFS sind nicht verwertbar, da in beiden vom pU eingeschlossenen Studien PFS ausschließlich auf Basis bildgebender Verfahren bestimmt und nicht über eine von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik erhoben wurde. Daher wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

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, da sich die medianen Behandlungszeiten in der Gesamtpopulation deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden (52 Wochen im Tivozanib-Arm versus 41 Wochen im Sorafenib-Arm). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wirkt sich das offene Studiendesign potenziell verzerrend aus. 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.

Darüber hinaus ist die ausreichende Ähnlichkeit der ausgewerteten Studienpopulationen von TIVO-1 und SWITCH fraglich:

- Die mittlere Behandlungszeit mit Sorafenib (Brückenkomparator) unterscheidet sich zwischen den beiden Studien deutlich: während die Patientinnen und Patienten in der Studie SWITCH im Mittel 37,5 Wochen mit Sorafenib behandelt wurden, lag die mittlere Behandlungszeit in der Studie TIVO-1 bei 54,8 Wochen (Angabe für die Gesamtpopulation, für die Teilpopulation liegen keine entsprechenden Angaben vor). In beiden Studien war die Behandlungszeit abhängig vom Zeitpunkt der Progression oder inakzeptabler Toxizität.
- Für den Endpunkt SUE zeigt sich zwischen den beiden Studien ein auffälliges Ungleichgewicht in den jeweiligen Brückenkomparator-Armen: 21 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU für die Fragestellung 1 ausgewerteten Teilpopulation der Studie TIVO-1 versus 50 % der Patientinnen und Patienten in der Studie SWITCH hatten ein SUE unter der Behandlung mit Sorafenib.
- 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. Im Studienbericht zur Studie TIVO-1 finden sich verschiedene Definitionen des MSKCC-Scores. Der pU äußert sich hierzu nicht.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2) vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der 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-Score 0–2) keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tivozanib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.4 Fragestellung 2: Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score $\geq 3$ )**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tivozanib (Stand zum 21.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Tivozanib (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 21.08.2017)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 10.11.2017)

Mit seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU für Fragestellung 2 keine direkt vergleichenden Studien von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auch durch die eigene Vollständigkeitsprüfung wurden keine direkt vergleichenden RCTs von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Fragestellung identifiziert.

Für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU die Studie TIVO-1 zum Vergleich Tivozanib versus Sorafenib. Der pU identifiziert allerdings keine Studien zur für Fragestellung 2 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Temsirolimus, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib eignen, sodass er keinen indirekten Vergleich vorlegt. Darüber hinaus beschreibt der pU an anderer Stelle, dass für diese Fragestellung in der Studie TIVO-1 nur 1 Patientin oder Patient vorlag. Ein indirekter Vergleich wäre somit aufgrund fehlender Daten zu Tivozanib ohnehin nicht sinnvoll möglich gewesen. Weitere Untersuchungen legt der pU ebenfalls nicht vor.

### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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



### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU 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  $\geq 3$ ) keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tivozanib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung entspricht der des pU.

### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

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

### **2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tivozanib (Stand zum 21.08.2017)
- bibliografische Recherche zu Tivozanib (letzte Suche am 15.08.2017)
- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 21.08.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Tivozanib (letzte Suche am 10.11.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

### **Studienpool des pU**

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT TIVO-1 [4,5].

Die vom pU vorgelegte 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.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen weitgehend gemäß den Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen [3,11]. Die Behandlung mit Tivozanib oder Sorafenib sollte bis zum Tod, inakzeptabler Toxizität, bestätigter Krankheitsprogression, Therapieversagen gemäß Entscheidung des Arztes, Abbruch auf Wunsch des Patienten oder der Patientin oder Ende der Studie erfolgen. Die Behandlungsdauer sollte maximal 2 Jahre betragen.

Patientinnen und Patienten, die 2 Jahre die randomisierte Behandlung erhalten haben und einen klinischen Nutzen und akzeptable Toleranz zeigten, konnten im Rahmen einer Anschlussstudie (Studie AV-951-09-902 [12]) die Behandlung fortführen. Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm konnten nach Progression im Rahmen der Anschlussstudie auf Tivozanib wechseln. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass in der für die vorliegende Fragestellung ausgewerteten Teilpopulation (Beschreibung siehe nächster Abschnitt) 34 % der Patientinnen und Patienten im Tivozanib-Arm und 64 % der Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm eine Folgetherapie hatten. 61 % der Patientinnen und Patienten im Sorafenib-Arm hatten einen Behandlungswechsel auf Tivozanib.

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie TIVO-1 sind im Anhang A dargestellt (Tabelle 9 und Tabelle 10).

### ***Vom pU ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1***

Der pU legt für Fragestellung 3 Auswertungen einer Teilpopulation der Studie TIVO-1 vor (Tivozanib-Arm: N = 79, Sorafenib-Arm: N = 75). Er bezeichnet die Population als „Patienten nach Zytokinvorbehandlung“, macht aber keine weiteren Angaben zur Bildung dieser Teilpopulation. Es ist davon auszugehen, dass der pU alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Vortherapie in die Teilpopulation eingeschlossen hat (1 Patientin oder Patient im Tivozanib-Arm hatte 2 Vortherapien). Gemäß Einschlusskriterien der Studie TIVO-1 war die Vortherapie nicht auf Zytokine eingeschränkt. Aus den Studienunterlagen und dem European Public Assessment Report (EPAR) [13] geht jedoch hervor, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine andere Vortherapie als Zytokine hatten, vernachlässigbar war.

### **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 [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.

In Übereinstimmung hierzu wurden in der Studie TIVO-1 nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden.

Allerdings war zum einen das Kriterium der Krankheitsprogression nach Zytokintherapie kein Einschlusskriterium der Studie. Die Information zur Krankheitsprogression nach Zytokintherapie wurde in der Studie auch nicht erhoben. Es ist also möglich, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen es nach der Zytokintherapie nicht zu einer Krankheitsprogression gekommen ist.

Zum anderen ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten die Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom erhalten haben. Gemäß Einschlusskriterien der Studie

TIVO-1 wurden auch postoperativ oder adjuvant therapierte Patientinnen und Patienten als vortherapiert für die metastasierte Erkrankung gewertet, wenn ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung auftrat. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten ihre Vortherapie im adjuvanten Stadium erhalten haben.

Somit lässt sich die für Fragestellung 3 relevante Teilpopulation der vorgelegten RCT anhand der Informationen aus der 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 Einschränkung der vorherigen Krankheitsprogression nach Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zu berücksichtigen und diskutiert 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. Auch der pU sieht diese Fragestellung in Zukunft als nicht mehr relevant an.

Die Ergebnisse der vom pU ausgewerteten Teilpopulation der Studie TIVO-1 („Patienten nach Zytokinvorbehandlung“) sind im Anhang A dargestellt.

### **Anmerkungen zu den vom pU präsentierten Ergebnissen**

In der Studie TIVO-1 wurden zu mehreren Zeitpunkten Auswertungen durchgeführt:

- Datenschnitt Dezember 2011: geplant als Analyse des primären Endpunkts PFS (geplant nach 310 Ereignissen) und Interimsanalyse für das Gesamtüberleben
- Datenschnitt August 2012: geplant als finale Analyse für das Gesamtüberleben (2 Jahre nach Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten)
- Datenschnitt Juli 2013 (Post-hoc-Analyse)

Der pU gibt in Modul 4 A an, dass die vorgelegten Analysen für die vom ihm ausgewertete Teilpopulation (Population C, „Patienten nach Zytokinvorbehandlung“) für alle Endpunkte zum Datenschnitt Januar 2015 sind. Im Studienbericht sind als Datenschnitte jedoch längstens Juli 2013 für patientenberichtete Endpunkte und Gesamtüberleben angegeben. Für patientenberichtete Endpunkte war eine Erhebung über diesen Zeitpunkt hinaus auch nicht geplant. Aus dem Abgleich der Daten zur Gesamtpopulation zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht geht auch hervor, dass die Ergebnisse zu Gesamtüberleben in Modul 4 A auf dem Datenschnitt Juli 2013 basieren; lediglich UE-Auswertungen basieren nach Studien-

berichtangaben auf Daten, die bis Januar 2015 erhoben wurden. Weder der Datenschnitt Juli 2013 noch der Zeitpunkt der UE-Nacherhebung bis Januar 2015 waren präspezifiziert.

### **2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für 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, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur 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, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Tivozanib für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der ausgewerteten Teilpopulation der Studie TIVO-1 („Patienten nach Zytokinvorbehandlung“) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

### **2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom dar.

Tabelle 5: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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> <b>Sunitinib</b>	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> <b>Sorafenib</b>	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.</p> <p>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.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tivozanib in Abhängigkeit der Vortherapie sowie des Prognosestatus der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Für Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie mit guter oder intermediärer Prognose benennt der pU Pazopanib oder Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Sunitinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU beschreibt im Folgenden, dass der Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden soll, für die die beste Evidenz vorliegt, dies sei für diese Fragestellung Sunitinib. Für Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie mit ungünstiger Prognose benennt der pU Temsirolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie, für Patientinnen und Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung Sorafenib.

Der pU folgt damit grundsätzlich der Festlegung des G-BA. Einschränkungen, die sich aus der Benennung der Populationen ergeben, werden im Folgenden beschrieben.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

#### **Fragestellung**

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des therapeutisch bedeutsamen medizinischen Zusatznutzens von Tivozanib in der Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie zur Krankheitsprogression kam.

Der pU formuliert im Dossier die folgenden 3 Patientengruppen:

- Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit gutem oder intermediärem Risikoprofil
- Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit ungünstigem Risikoprofil
- Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen

Die Aufteilung der 3 Patientengruppen orientiert sich an der Aufteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Abschnitt 2.2). Die vom pU definierten Populationen A und B entsprechen den Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung. In der Definition der Population C des pU fehlen jedoch die gemäß Zulassung notwendigen Kriterien, dass es nach einer vorherigen Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam und noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde (siehe auch folgender Abschnitt „Einschlusskriterien“). Somit entspricht die vom pU definierte Population C nicht der Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung. Grundlage für die Fragestellung der Nutzenbewertung ist das durch die Zulassung formulierte Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 2.2).

### **Einschlusskriterien**

Den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf die folgenden Aspekte weitgehend gefolgt.

#### ***Population***

Der pU benennt zwar als Einschlusskriterium eine vorherige Zytokintherapie, benennt jedoch nicht die gemäß Zulassung notwendigen Kriterien, dass es nach einer vorherigen Zytokintherapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam und noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde. Der pU selektiert durch die fehlende Konkretisierung des Einschlusskriteriums die Studie TIVO-1 und damit eine für diese Nutzenbewertung nicht geeignete Studie (siehe Abschnitt 2.5.1).

#### ***Endpunkte***

Die Bewertung des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfolgen. Der pU nennt aus den angeführten Endpunktkategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergab sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Da keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorliegt, wird die Auswahl des pU nicht kommentiert.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib für keine der Fragestellungen geeignete Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.1 und 2.5.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.



### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [14,15].

Zudem hat der pU zur Strukturierung der Suchstrategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT.

### **Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU hat für Tivozanib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten.

### ***Studienliste des pU***

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

### ***Bibliografische Recherche***

Zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs hat der pU separate bibliografische Recherchen für die Fragestellung 1 zu Pazopanib, zu Bevacizumab + Interferon und zu Sunitinib sowie für Fragestellung 2 zu Temsirolimus durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

### ***Suche in Studienregistern***

Zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs hat der pU separate Suchen in Studienregistern für die Fragestellung 1 zu Pazopanib, zu Bevacizumab + Interferon und zu Sunitinib sowie für Fragestellung 2 zu Temsirolimus durchgeführt.

Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet im ClinicalTrials.gov in den Suchen zu Pazopanib und Sunitinib den booleschen Operator „OR“ in Kleinschreibung, der in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt wird. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU zu Pazopanib ergab beispielsweise 11 Treffer, im Gegensatz dazu ergab die Suche mit der korrekten Schreibweise des booleschen Operators 16 Treffer.

Des Weiteren hat der pU für die Suchen nach Wirkstoffen nur die Wirkstoffnamen, nicht aber die Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP

Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen sollte neben dem Wirkstoffnamen auch den Wirkstoffcode beinhalten [14].

Der pU verwendet zudem im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [14,15].

Darüber hinaus hat der pU zur Strukturierung der Suchstrategie im ICTRP Search Portal Klammern verwendet, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden.

### ***Zusammenfassung***

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Tivozanib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine weitere RCT.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Pazopanib, zu Bevacizumab + Interferon, zu Sunitinib und zu Temsirolimus ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für indirekte Vergleiche wurde verzichtet, da der pU keinen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib geeigneten indirekten Vergleich vorlegt.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU legt für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der beiden RCTs SWITCH und TIVO-1 vor. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1).

Für Fragestellung 3 legt der pU Ergebnisse auf Basis einer Teilpopulation der RCT TIVO-1 vor. Die Ergebnisse sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.5.1).

Darüber hinaus beschreibt der pU in Modul 4 A, die gesamte Studienpopulation der Studie TIVO-1 zur „Darstellung des medizinischen Nutzens“ heranzuziehen. Dies wird nicht weiter kommentiert, da die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Für Fragestellung 2 legt der pU keine Studien vor (siehe Abschnitt 2.4.1).

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt für keine der 3 Fragestellungen eine geeignete RCT vor (siehe Abschnitte 2.3.1, 2.4.1 und 2.5.1). Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU legt für Fragestellung 1 einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von 2 RCTs vor. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3.1). Die Angaben zu den Ergebnissen des von ihm vorgelegten indirekten Vergleichs auf Basis randomisierter kontrollierter Studien werden daher nicht kommentiert.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tivozanib herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tivozanib herangezogen.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 A auf die von ihm für den direkten Vergleich (Fragestellung 3) und indirekten Vergleich (Fragestellung 1) eingeschlossenen RCTs. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.5.1). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1**

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Tivozanib zur Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose beruht auf dem vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich unter Verwendung der Ergebnisse der Studien TIVO-1 und SWITCH. Der pU leitet auf Basis eines signifikanten Vorteils von Tivozanib für das UE palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. In allen anderen vom pU untersuchten Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Tivozanib und Sunitinib.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3.1).

#### **Fragestellung 2**

Gemäß pU liegen zur Beantwortung der Fragestellung 2 für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie mit ungünstiger Prognose keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein Zusatznutzen belegt werden könne. Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 2 wird geteilt.

#### **Fragestellung 3**

Der pU leitet auf Basis von Ergebnissen einer Teilpopulation der RCT TIVO-1 für „Patienten nach Zytokinvorbehandlung“ einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

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 nicht herangezogen, um eine Aussage zum Zusatznutzen bezüglich der relevanten Population abzuleiten (siehe Abschnitt 2.5.1). Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird daher nicht geteilt.

## **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers. Der pU begründet die Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleichs für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung damit, dass keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliege.

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar, die für Fragestellung 1 vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib nicht relevant (siehe Abschnitt 2.3.1).

### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Tivozanib herangezogen.

### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte wird verzichtet, da keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorliegen.

### 3 Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Nierenzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation beschreibt der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tivozanib [3]. Demnach ist Tivozanib indiziert als

- Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als
- Therapie bei erwachsenen 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.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 unterschiedliche Patientengruppen.

- Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2, Fragestellung 1)
- Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ , Fragestellung 2)
- bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde (Fragestellung 3)

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht hervor, dass eine Operation und / oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf an weiteren zielgerichteten Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die eine höhere Selektivität, eine höhere Potenz und eine bessere Verträglichkeit aufweisen.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Fragestellungen 1 und 2 erfolgt in 4 Schritten. Der pU beschreibt, dass er sich bei der Herleitung weitgehend am Nutzendossier für Axitinib aus dem Jahr 2017 orientiert [16].

### 1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom

Die GKV-Zielpopulation wird auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) abgeleitet. Ausgangspunkt ist die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision (ICD-10 C64 = bösartige Neubildung der Niere – ausgenommen Nierenbecken).

Als Untergrenze verwendet der pU die vom RKI prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2016 [17] und als Obergrenze die Summe aus der vom pU prognostizierten 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2015 und der prognostizierten Inzidenz des Jahres 2016. Der Anteil der Patientengruppe mit einem Nierenzellkarzinom an allen Patientinnen und Patienten mit einem Nierenkarzinom wird vom pU mit 90 % angenommen [17].

Der pU geht von 14 850 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 aus [17]. Zur Bestimmung der 1-Jahres-Prävalenz für 2015 geht der pU davon aus, dass der Anteil der Prävalenten an der Gesamtbevölkerung weitgehend konstant bleibt. Er berechnet diesen Anteil unter Zugrundelegung der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) berichteten 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2013 [18] und der Angaben des Statistischen Bundesamtes (Bevölkerungsstand zum 31.12.2013 und Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2: Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung) [19,20]. So ermittelt der pU eine 1-Jahres-Prävalenz des Nierenzellkarzinoms im Jahr 2015 von 12 078 Patientinnen und Patienten.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Nierenzellkarzinom im Jahr 2016 liegt laut pU zwischen 14 850 und 26 928.

Der pU erläutert, dass die Prävalenzdaten Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren enthalten, die nicht zuverlässig herausgerechnet werden können. Bei den Inzidenzdaten machten Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom  $\geq 20$  Jahre einen Anteil von über 99 % aus. Somit sei der darin enthaltene Anteil von Kindern und Jugendlichen sehr klein und wird vom pU nicht weiter berücksichtigt.

### 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Der pU geht davon aus, dass ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom im Wesentlichen dem Stadium IV nach der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) zuzuordnen ist. Er ist der Ansicht, dass in diesem Stadium keine vollständige Resektion des Tumors mit kurativer Intention mehr möglich ist, da die Tumorerkrankung zu weit fortgeschritten ist und / oder Metastasen vorliegen und nur noch eine systemische Therapie infrage kommt.

Weiterhin geht der pU davon aus, dass die in Schritt 1) ermittelte Anzahl zum einen Patientinnen und Patienten umfasst, die sich bei Erstdiagnose im Stadium IV befinden. Zum anderen sind Patientinnen und Patienten enthalten, die aus den Stadien I bis III in das Stadium IV progredieren.



Auf Basis einer deutschlandweiten Auswertung von Daten klinischer Krebsregister (n = 4807 Patientinnen und Patienten mit Nierenzellkarzinom) der Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren aus dem Jahr 2011 [21] ermittelt der pU zunächst die Verteilung der Patientinnen und Patienten nach Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose. Demnach werden bei Erstdiagnose 13,5 % dem Stadium IV zugeordnet. 3,9 % der Patientinnen und Patienten konnten keinem Stadium zugeordnet werden [21].

Zum anderen werden von den 86,5 % der Patientinnen und Patienten in Stadium I bis III bei Erstdiagnose, diejenigen berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in Stadium IV progredieren. Die Grundlage dafür ist das Ergebnis einer Auswertung von Wolff et al. aus dem Jahr 2016 aus einer internationalen Datenbank, die für diese Patientengruppe einen Anteil von 15,2 % ausweist [22]. In dieser Auswertung wurden 8873 Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Operation bis zum Auftreten eines Rezidivs der Erkrankung über einen Zeitraum im Median von 53 Monaten nachbeobachtet. Ein Rezidiv wurde dabei definiert als systemisches Rezidiv (Fernmetastasen und / oder nicht regionale Lymphknotenmetastasen) und / oder lokales Rezidiv (ipsilaterale adrenale Metastasen oder regionale Lymphknotenmetastasen) [22].

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom addiert der pU die Anteile der Patientengruppe mit Erstdiagnose im Stadium IV (13,5 %) sowie mit Progression in Stadium IV aus Stadium I bis III und aus einem nicht zuordenbaren Stadium ( $86,5 \% * 15,2 \%$ ). Er wendet die so berechneten Anteile auf die Inzidenz (Untergrenze) sowie auf die Summe aus Inzidenz und Prävalenz (Obergrenze) aus Schritt 1 an und berechnet so eine Spanne von 3957 bis 7176 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

### 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und guter / intermediärer Prognose beziehungsweise ungünstiger Prognose

Zur Aufteilung der Zielpopulation nach Prognose verwendet der pU eine Publikation von Marschner et al. aus dem Jahr 2016 [23]. Darin werden Daten aus Deutschland von 732 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom im Hinblick auf eine Erstlinienbehandlung im Zeitraum 2007 bis 2014 betrachtet. Demnach weisen 32 % der Patientinnen und Patienten eine günstige Prognose (MSKCC-Score 0) auf, 45,1 % eine intermediäre Prognose (MSKCC-Score 1–2) und 8,7 % eine ungünstige Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ). Für 14,2 % lagen keine Informationen über die Prognose vor. Der pU bildet auf Basis dieser Anteile für die Gruppe mit günstiger und intermediärer Prognose eine Spanne von 77,1 % bis 91,3 % sowie für die Gruppe mit ungünstiger Prognose von 8,7 % bis 22,9 %. In der oberen Spanne werden jeweils die 14,2 % der Patientinnen und Patienten ohne Angabe der Prognose berücksichtigt.

Der pU berechnet ausgehend von 3957 bis 7176 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Schritt 3) eine Anzahl von 3051 bis 6552 für Fragestellung 1 und eine Anzahl von 344 bis 1643 für Fragestellung 2.

#### 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Zugrundelegung eines GKV-Anteils von 86,79 % [19,24] ermittelt der pU eine Anzahl von 2648 bis 5687 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstiger oder intermediärer Prognose (Fragestellung 1) und eine Anzahl von 299 bis 1426 mit ungünstiger Prognose (Fragestellung 2).

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach Zytokin-Vorbehandlung (Fragestellung 3) sind laut pU keine verlässlichen Daten verfügbar, da diese Behandlung heutzutage kaum bis gar nicht mehr angewendet werde [25,26]. Aus diesem Grund verweist der pU auf das Nutzendossier von Axitinib aus dem Jahr 2017 [16] und übernimmt daraus eine Anzahl von 3 bis 6 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 3.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Für die Behandlung mit Tivozanib kommen grundsätzlich alle erwachsenen Patientinnen und Patienten infrage, die im betrachteten Jahr an einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom leiden (z. B. die sich im Stadium IV befinden, inoperabel sind und für eine systemische Therapie infrage kommen), und entweder eine Erstlinientherapie erhalten (Fragestellung 1 und 2) oder bei denen es zu einer Krankheitsprogression nach einer vorangegangenen Therapie mit Zytokin (Fragestellung 3) gekommen ist.

Der pU beschreibt, dass die Einordnung der Zielpopulation in das Stadium IV nach UICC mit Unsicherheit behaftet ist. Er führt aus, dass einerseits Patientinnen und Patienten bereits im Stadium III als fortgeschritten angesehen werden können, sofern der Tumor nicht mehr operabel ist. Daher ist eine Unterschätzung der Zielpopulation möglich. Andererseits umfasst das Stadium IV gemäß der UICC-Klassifikation auch Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Daher ist auch eine Überschätzung der Zielpopulation möglich.

Als Annäherung für die Untergrenze berechnet der pU in Schritt 1 die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die sich im Jahr 2016 „neu“ im Stadium IV befinden (d. h. neu erkrankte Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Erstdiagnose plus Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2016 in Stadium IV progredieren, aber bereits in den Vorjahren erkrankt sind) und somit für eine systemische Erstlinientherapie infrage kommen.

Zur Bestimmung der Obergrenze zieht der pU die Inzidenz sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres heran, um die in den Vorjahren erkrankten Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. Die methodische Vorgehensweise des pU ist allerdings aus folgenden Gründen nicht nachvollziehbar:

Für Fragestellung 1 und 2 berücksichtigt der pU bei der 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres nicht, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten bereits vortherapiert ist. Dieser Anteil kommt nicht mehr für eine Erstlinientherapie infrage, wodurch die Werte vermutlich überschätzt sind. Zudem setzt der pU sowohl für die Inzidenz als auch für die Obergrenze aus der Inzidenz plus der 1-Jahres-Prävalenz die gleichen Anteile der Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium an (Schritt 2). Dies ist nicht plausibel, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigeren Prognose verbunden ist und daher für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz. Dieses Vorgehen führt somit tendenziell ebenfalls zu einer Überschätzung der Zielpopulation hinsichtlich der Obergrenze.

Der pU verweist im Schritt 3 für die Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Vorbehandlung mit einem Zytokin (Fragestellung 3) auf das Nutzendossier von Axitinib aus dem Jahr 2017 [16]. Dies ist nachvollziehbar, da es sich um vergleichbare Patientengruppen handelt. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Zielpopulation für Fragestellung 3 um eine sehr kleine Patientengruppe handelt [26].

Die vom pU berechnete Untergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für alle Teilpopulationen weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund der genannten Unklarheiten mit Unsicherheiten versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für alle Teilpopulationen, u. a. weil nicht alle Patientinnen und Patienten aus der 1-Jahres-Prävalenz für eine Erstlinientherapie infrage kommen, tendenziell überschätzt.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU prognostiziert unter Annahme einer konstanten altersstandardisierten Neuerkrankungsrate die Inzidenz und Prävalenz des Nierenzellkarzinoms bis zum Jahr 2022. Aufgrund der Bevölkerungsentwicklung geht er von einem leichten Anstieg der Inzidenz und einer weitestgehend gleichbleibenden Prävalenz aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der pU stellt entsprechend der Festlegung des G-BA die Kosten für folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen dar:

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

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [3,11,27-32]. Der pU geht bei Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Temsirolimus, Sorafenib und Axitinib von einer kontinuierlichen Therapie aus. Für Tivozanib geht der pU von einer zyklischen Therapie über 21 Tage aus, gefolgt von einer 7-tägigen Pause.

Der pU geht für Sunitinib von einer zyklischen Therapie über 4 Wochen aus, gefolgt von 2 Wochen Pause. Dies entspricht laut pU einer Anzahl von 9 Zyklen beziehungsweise 252 Behandlungstagen pro Jahr. Unter Berücksichtigung von kompletten Zyklen ergeben sich jedoch lediglich 8 Zyklen von jeweils 6 Wochen pro Jahr beziehungsweise 224 Behandlungstage mit Sunitinib.

### 3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tivozanib, Pazopanib, Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Sunitinib, Temsirolimus, Sorafenib und Axitinib entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [3,11,27-32].

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ [33] gibt der pU den Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt mit 800 mg pro Behandlungstag an.

Für Sunitinib setzt der pU eine Dosis von 50 mg bis 75 mg pro Gabe an. Laut Fachinformation [30] beträgt die empfohlene Dosierung 50 mg. Jedoch ist abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit eine Anpassung der Tagesdosis auf 25 mg bis 75 mg möglich.

### 3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tivozanib, Pazopanib, Bevacizumab, Interferon alfa-2a, Sunitinib, Temsirolimus, Sorafenib und Axitinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2017 wieder.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Tivozanib, Pazopanib, Sunitinib, Sorafenib und Axitinib setzt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Laut Fachinformationen werden jedoch einige regelmäßige Laboruntersuchungen empfohlen, wie bei Axitinib [32] beispielsweise die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion und bei Tivozanib [3] die Untersuchung auf Proteinurie.

Der pU setzt für die Infusionstherapie mit Bevacizumab und Temsirolimus Kosten gemäß einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an.

Bei Temsirolimus setzt der pU zudem die Kosten einer Prämedikation mit Diphenhydramin an. Gemäß Fachinformation [31] wird dies oder ein ähnliches Antihistaminikum intravenös in einer Dosis von 25 mg bis 50 mg vor Beginn der Behandlung mit Temsirolimus verabreicht. Der pU berechnet lediglich die maximale Dosis von 50 mg. Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass das vom pU angesetzte Präparat zum 01.09.2017 außer Vertrieb gesetzt wurde.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient mit 55 642,73 € für Tivozanib, mit 52 672,54 € für Pazopanib, mit 97 773,31 € für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, mit 55 821,02 € bis 84 316,34 € für Sunitinib, mit 60 845,61 € für Temsirolimus, mit 59 931,04 € für Sorafenib und mit 46 867,43 € bis 75 785,60 € für Axitinib. Die angegebenen Jahrestherapiekosten stellen die Arzneimittelkosten dar. Für Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sowie für Temsirolimus entsprechen die Jahrestherapiekosten den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tivozanib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Sorafenib, Axitinib und Temsirolimus sind in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Sunitinib sind überschätzt. Unter Berücksichtigung von 8 kompletten Zyklen pro Jahr ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temsirolimus und Bevacizumab sind nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt unter anderem aufgrund der hohen Dynamik der Versorgungssituation und der Vielfalt an Therapieoptionen im Markt für das vorliegende Anwendungsgebiet keine quantitative Abschätzung bezüglich des Versorgungsanteils von Tivozanib.

Für die Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung (Fragestellung 3) geht er in Zukunft davon aus, dass diese nicht mehr relevant ist, da Zytokine im Versorgungsalltag nicht mehr angewendet werden.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU berechnete Untergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für alle 3 Fragestellungen ist weitestgehend nachvollziehbar, aber mit Unsicherheiten versehen. Die vom pU angegebene Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für alle 3 Fragestellungen ist nicht nachvollziehbar und stellt tendenziell eine Überschätzung dar.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tivozanib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a, Sorafenib, Axitinib und Temsirolimus sind in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Sunitinib sind überschätzt. Unter Berücksichtigung von 8 kompletten Zyklen ergeben sich niedrigere Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temsirolimus und Bevacizumab sind nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tivozanib dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Therapie bei erwachsenen 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.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	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> <b>Sunitinib</b>	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> <b>Sorafenib</b>	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 <b>fett</b> markiert.</p> <p>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.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tivozanib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, davon:		Die vom pU berechnete Untergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist weitestgehend nachvollziehbar, aber aufgrund einiger Unklarheiten insbesondere bei der Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Unsicherheit versehen. Sowohl der methodische Ansatz als auch die Vorgehensweise des pU zur Ermittlung der Obergrenze der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist nicht nachvollziehbar und führt tendenziell zu einer Überschätzung der GKV-Zielpopulation.
	Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose zur Erstlinientherapie (MSKCC-Score 0–2) (Fragestellung 1)	2648–5687	
	Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose zur Erstlinientherapie (MSKCC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2)	299–1426	
	Patientinnen und Patienten bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde (Fragestellung 3)	3–6	

a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;  
mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor



#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Tivozanib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, davon Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose für die Erstlinientherapie (MSKCC-Score 0–2) (Fragestellung 1)	55 642,73	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tivozanib, Pazopanib und Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a sind in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Sunitinib sind überschätzt. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe von Bevacizumab sind nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Pazopanib		52 672,54	
Bevacizumab + Interferon alfa-2a		97 773,31 <sup>b</sup>	
Sunitinib		55 821,02– 84 316,34	
Tivozanib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, davon Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose für die Erstlinientherapie (MSKCC-Score ≥ 3) (Fragestellung 2)	55 642,73	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tivozanib und Temezirolimus sind in der Größenordnung plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Temezirolimus sind nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Temezirolimus		60 845,61 <sup>b</sup>	
Tivozanib	erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde (Fragestellung 3)	55 642,73	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Tivozanib, Sorafenib und Axitinib sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Sorafenib		59 931,04	
Axitinib		46 867,43– 75 785,60	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.  b: Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten gemäß Hilfstaxe.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor</p>			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung präsentiert.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fachinformation sowie im Risikomanagementplan von Tivozanib (Fotivda®) beschrieben. Alle identifizierten Arzneimittelrisiken sind ausreichend über die Produktinformationen abgedeckt; es sind derzeit keine zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen erforderlich, die über die Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten hinausgehen.*

*Die Behandlung mit Fotivda® sollte von einem Arzt übernommen werden, der in der Anwendung von Krebstherapien erfahren ist.*

##### **Dosierung:**

*Die empfohlene Dosis Tivozanib beträgt 1.340 Mikrogramm einmal täglich über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause (= ein kompletter Behandlungszyklus von 4 Wochen). Dieser Behandlungsrhythmus sollte fortgesetzt werden, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt. Wenn eine Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen notwendig ist, kann die Dosis auf 890 Mikrogramm einmal täglich gesenkt werden, wobei der normale Behandlungsrhythmus über 21 Tagen gefolgt von einer 7-tägigen Pause beibehalten wird.*

*Fotivda®-Hartkapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Kapseln müssen als Ganzes mit einem Glas Wasser geschluckt werden und dürfen nicht geöffnet werden.*

##### **Gegenanzeigen:**

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Hartkapseln.*
- *Gleichzeitige Einnahme von pflanzlichen Arzneimitteln, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.*

##### **Risiken:**

*Die wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Hypertonie.*

*Zu den häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades gehörten Hypertonie (47,6 %), Dysphonie (26,9 %), Ermüdung (25,8 %) und Diarrhö (25,5 %).*

*Die Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf:*

- *Hypertonie*
- *Arterielle thromboembolische Ereignisse*
- *Venöse thromboembolische Ereignisse*
- *Herzinsuffizienz*
- *Hämorrhagie*
- *Proteinurie*
- *Hepatotoxizität*
- *posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)*
- *Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom)*
- *Verlängerung des QT-Intervalls*
- *Gastrointestinale Perforation/Fistel*
- *Wundheilungsstörungen*
- *Hypothyreose*
- *Nierenfunktionsstörung*
- *Leberfunktionsstörung*

*Außerdem wird darauf hingewiesen, dass bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ein höheres Risiko für Nebenwirkungen besteht, eine Dosisanpassung ist aber nicht erforderlich.*

*Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind Sicherheit und Wirksamkeit von Tivozanib nicht erwiesen.*

*Zudem wird gewarnt, dass die 890-Mikrogramm-Kapseln Fotivda® Tartrazin enthalten, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.*

***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:***

*Tivozanib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.*

*Es besteht die Möglichkeit, dass Tivozanib in die Muttermilch übertritt. Frauen unter Tivozanib-Therapie sollten daher nicht stillen.*

*Es ist bisher nicht bekannt, ob Tivozanib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigt.*

*Die weibliche und männliche Fertilität kann durch die Tivozanib-Therapie beeinträchtigt werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. EUSA Pharma. Fotivda 890 Mikrogramm/- 1.340 Mikrogramm Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O 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* 2013; 31(30): 3791-3799.
5. AVEO Pharmaceuticals. A study to compare tivozanib (AV-951) to sorafenib in subjects with advanced renal cell carcinoma (TIVO-1): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.03.2014 [Zugriff: 20.11.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030783>.
6. Sequential study to treat renal cell carcinoma [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 07.08.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914>.
7. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C et al. 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* 2015; 68(5): 837-847.
8. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(9): 1249-1252.
9. Haas NB, Manola J, Ky B, Flaherty KT, Uzzo RG, Kane CJ et al. Effects of adjuvant sorafenib and sunitinib on cardiac function in renal cell carcinoma patients without overt metastases: results from ASSURE, ECOG 2805. *Clin Cancer Res* 2015; 21(18): 4048-4854.
10. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10032): 2008-2016.
11. Bayer. Nexavar 200 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

12. AVEO Pharmaceuticals. An extension treatment protocol for subjects who have participated in a phase 3 study of tivozanib versus sorafenib in renal cell carcinoma (protocol AV-951-09-301): full text view [online]. 23.06.2015. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076010>.
13. European Medicines Agency. Fotivda: European public assessment report [online]. 22.06.2017 [Zugriff: 08.01.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004131/WC500239035.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004131/WC500239035.pdf).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: [https://www.iqwig.de/download/GA14-01\\_Arbeitspapier\\_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf](https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf).
15. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf) [online]. [Zugriff: 10.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1831/2017-03-17\\_Modul3A\\_Axitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1831/2017-03-17_Modul3A_Axitinib.pdf).
17. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile).
18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: C64, 1- und 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen, für die Jahre 2009 bis 2013 [online]. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.12.2016 [online]. [Zugriff: 15.09.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 19.04.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060\\_5124202159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile).

21. Günther B, Wegener G. Versorgungssituation beim Nierenzellkarzinom in Deutschland [online]. 2014 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/DKK-Wegener-GuentherADT-Niere-2014.pdf).
22. Wolff I, May M, Hoschke B, Zigeuner R, Cindolo L, Hutterer G et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database. Eur J Surg Oncol 2016; 42(5): 744-750.
23. Marschner N, Staehler M, Müller L, Nusch A, Harde J, Koska M et al. Survival of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma in routine practice differs from that in clinical trials: analyses from the German Clinical RCC Registry. Clin Genitourin Cancer 2016; 15(2): e209-e215.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. [Zugriff: 10.08.2017]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).
25. Busch J, Erber B, Magheli A, Miller K. Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Status der Therapie 2015. Dtsch Ärztebl 2015; 112(37 Suppl "Perspektiven der Urologie"): 4-7.
26. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms [online]. [Zugriff: 01.08.2017]. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf).
27. Novartis Pharma. Votrient 200 mg Filmtabletten, Votrient 400 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Roche. Avastin: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Roche. Roferon-A: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Pfizer. SUTENT 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 04.2017 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Pfizer. Torisel 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2016 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Pfizer. Inlyta 1/3/5/7 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2017 [Zugriff: 10.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

33. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 28.08.2017]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
34. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007; 10(4): 285-293.
35. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

**Anhang A – Fragestellung 3: Ergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
TIVO-1 <sup>b</sup>	RCT, offen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom mit Klarzellkomponente, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden</li> <li>▪ therapienaiv oder maximal eine vorherige systemische Therapie</li> <li>▪ nach partieller oder kompletter Nephrektomie zur Entfernung des Primärtumors</li> <li>▪ ECOG-PS 0 oder 1</li> </ul>	Tivozanib (N = 260) Sorafenib (N = 257)  Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ für Fragestellung 1<sup>c</sup>: Tivozanib (n = 181) Sorafenib (n = 181)</li> <li>▪ für Fragestellung 3<sup>d</sup>: Tivozanib (n = 79) Sorafenib (n = 75)</li> </ul>	Screening: 21 Tage  Behandlung: bis zum Tod, inakzeptabler Toxizität, bestätigter Krankheitsprogression gemäß IRR, Therapieversagen gemäß Entscheidung des Arztes, Abbruch auf Wunsch des Patienten oder der Patientin oder Ende der Studie  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung	76 Zentren in Asien, Europa, Nord- und Südamerika 02/2010–06/2013 <sup>e</sup>  Datenschnitte: 15.12.2011 (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE) 27.08.2012 (Mortalität) 10.07.2013 (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE <sup>e</sup> )	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: Kurzbezeichnung der Studie AV-951-09-301</p> <p>c: Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie für die metastasierte Erkrankung</p> <p>d: Patientinnen und Patienten mit 1 Vortherapie für die metastasierte Erkrankung; gemäß Einschlusskriterien konnten Patientinnen und Patienten auch mit anderen systemischen Vortherapien als Zytokintherapien behandelt worden sein. Aus den Studienunterlagen und dem European Public Assessment Report (EPAR) [13] lässt sich ableiten, dass die Anzahl derer, die mit anderen Therapien als Zytokinen vortherapiert waren, vernachlässigbar ist.</p> <p>e: UE wurden bis Januar 2015 im Rahmen der Anschlussstudie AV-951-09-902 erfasst (siehe Abschnitt 2.5.1)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRR: unabhängiges radiologisches Review; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; n: ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus</p>						



Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie	Intervention	Vergleich
TIVO-1	<p>Tivozanib, 1,5 mg<sup>a</sup> 1-mal/Tag, oral 1 Zyklus: 3 Wochen Behandlung + 1 Woche ohne Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion auf 1,0 mg/Tag für UE CTCAE Grad <math>\geq 3</math> möglich</li> <li>▪ Therapieunterbrechung für maximal 2 Wochen möglich</li> </ul>	<p>Sorafenib, 400 mg 2-mal/Tag, oral 1 Zyklus: 4 Wochen Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion auf 400 mg/Tag oder auf 400 mg/alle 2 Tage für UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> möglich</li> <li>▪ Therapieunterbrechung für maximal 2 Wochen möglich</li> </ul>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine oder maximal 1 systemische Therapie für die metastasierte Erkrankung<sup>b</sup> (Immuntherapie einschließlich Interferon-alpha- oder Interleukin-2-Therapie, Chemotherapie, Hormontherapie oder eine Prüfmedikation)</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ VEGFR-Signalweginhibitoren (z. B. Bevacizumab, Sunitinib, Sorafenib, Axitinib, Pazopanib oder Aflibercept)</li> <li>▪ mTOR-Signalweginhibitoren (z. B. Temsirolimus, Everolimus)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Medikamente, die für das Wohlergehen der Patientin oder des Patienten notwendig sind und nicht zu erwarten ist, dass sie die Beurteilung der Prüfmedikation behindern</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie, biologische Therapie (einschließlich Zytokine, Signaltransduktionsinhibitoren oder monoklonale Antikörper), Immuntherapie oder jegliche andere Therapie zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms</li> <li>▪ Strahlentherapie (eine Strahlentherapie begrenzt auf <math>\leq 25</math> % des Knochenmarks für palliative Zwecke war erlaubt)</li> <li>▪ Behandlung mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren</li> <li>▪ Behandlung mit Antikoagulanzen in voller Dosierung (z. B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon)</li> </ul>		
<p>a: 1,5 mg Tivozanib als Hydrochloridmonohydrat entspricht 1340 <math>\mu</math>g Tivozanib b: postoperative oder adjuvante Therapie wurde nicht als Vorbehandlung gezählt, es sei denn es trat ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung auf CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrom P450; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; UE: unerwünschtes Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor; vs.: versus</p>		

Tabelle 11: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

<b>Studie</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Endpunktkategorie</b>	
<b>Endpunkt</b>	
TIVO-1	
Mortalität	
Gesamtüberleben	30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, danach alle 2 Monate bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung
Morbidität	
Symptomatik (FKSI-DRS)	bis zum Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Abbruch der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G)	bis zum Abbruch der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation, maximal 3 Monate für UE, welche als im Zusammenhang mit der Studienmedikation definiert wurden
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Tabelle 12: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie Charakteristika Kategorie	Tivozanib	Sorafenib
<b>TIVO-1</b>	N <sup>a</sup> = 79	N <sup>a</sup> = 75
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (10)	58 (8)
Geschlecht [w / m], %	35,4 / 64,6	30,7 / 69,3
ethnische Herkunft, n (%)		
kaukasisch	76 (96,2)	75 (100,0)
asiatisch	3 (3,8)	0 (0,0)
schwarz oder Afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Geografische Region, n (%)		
Zentral-/Osteuropa	75 (94,9)	72 (96,0)
Nordamerika/Westeuropa	3 (3,8)	3 (4,0)
Rest der Welt	1 (1,3)	0 (0,0)
Baseline ECOG-PS, n (%)		
0	31 (39,2)	43 (57,3)
1	48 (60,8)	32 (42,7)
Tumorstadium <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
Anzahl metastasenbildender Stellen / involvierter Organe, n (%)		
1	4 (5,1)	5 (6,7)
≥ 2	75 (94,9)	70 (93,3)
Anzahl vorangegangener Behandlungen wegen metastatischer Erkrankung, n (%)		
0	0 (0,0)	0 (0,0)
1	78 (98,7)	75 (100,0)
2	1 (1,3)	0 (0,0)
MSKCC-Score	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: keine Angaben für die vom pU ausgewertete Teilpopulation. In der Gesamtpopulation waren &gt; 99 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV (metastasiert).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe;  MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl vom pU eingeschlossener Patientinnen und Patienten;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Tabelle 13: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie	Tivozanib	Sorafenib
<b>Dauer Studienphase</b> <b>Endpunktkategorie</b>		
<b>TIVO-1</b>	N = 79	N = 75
Behandlungsdauer	k. A. <sup>a</sup>	k. A. <sup>a</sup>
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
<p>a: Behandlungsdauern für die gesamte Studienpopulation zum Datenschnitt Juli 2013: Median [Q1; Q3] = 365 [159; 834] für Tivozanib (N = 259) und Median [Q1; Q3] = 288 [168; 548] für Sorafenib (N = 257); UE wurden bis Januar 2015 erfasst. Zum Zeitpunkt Januar 2015 lagen keine Angaben zu Behandlungs- oder Beobachtungsdauern vor.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 25 %-Quantil; Q3: 75 %-Quantil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>TIVO-1</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	79	31,0 [17,7; n. b.] 36 (45,6)	75	33,2 [23,9; n. b.] 33 (44,0)	1,05 [0,65; 1,69]; 0,851
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ mm					
	77	3,7 [1,9; 15,9] 45 (58,4)	75	2,8 [1,1; 3,7] 54 (72,0)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,077
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ mm					
	77	4,9 [1,9; n. b.] 43 (55,8)	75	2,8 [1,8; 5,6] 50 (66,7)	0,73 [0,48; 1,09]; 0,124
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte					
Gesamtscore	77	2,8 [1,8; 4,6] 58 (75,3)	74	1,9 [1,8; 2,8] 58 (78,4)	0,81 [0,56; 1,17]; 0,256
FACT-G Subskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte					
physisches Wohlbefinden	77	1,9 [1,0; 1,9] 68 (88,3)	75	1,2 [1,0; 1,9] 61 (81,3)	0,92 [0,65; 1,31]; 0,659
soziales Wohlbefinden	78	2,8 [1,9; 3,8] 56 (71,8)	75	2,8 [1,8; 3,7] 52 (69,3)	1,05 [0,72; 1,54]; 0,793
emotionales Wohlbefinden	77	3,9 [2,8; 8,3] 55 (71,4)	74	5,6 [2,8; 10,6] 43 (58,1)	1,13 [0,75; 1,69]; 0,558
funktionales Wohlbefinden	78	2,8 [1,8; 5,6] 58 (74,4)	74	1,9 [1,8; 2,8] 54 (73,0)	0,88 [0,61; 1,29]; 0,521
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	78	0,5 [0,4; 0,9] 76 (97,4)	75	0,3 [0,3; 0,4] 74 (98,7)	–
SUE	78	35,7 [35,7; 39,8] 20 (25,6)	75	35,9 [n. b.; n. b.] 18 (24,0)	0,88 [0,45; 1,71]; 0,707
schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )	78	8,8 [4,6; 15,2] 50 (64,1)	75	2,7 [1,0; 6,0] 54 (72,0)	0,64 [0,43; 0,95]; 0,025
Abbruch wegen UE	78	– 9 (11,5)	75	– 11 (14,7)	RR <sup>c</sup> : 0,79 [0,35; 1,79]; 0,599

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

a: Cox-Regression und Log-Rank-Test, nicht stratifiziert  
b: Responsekriterium war nicht präspezifiziert; auf Basis der vom pU zitierten Quelle [34] kann keine valide MID abgeleitet werden. Für die stetigen Auswertungen fehlen Effektschätzungen bzw. Testungen.  
c: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [35]).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

### Anhang B – Fragstellung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1

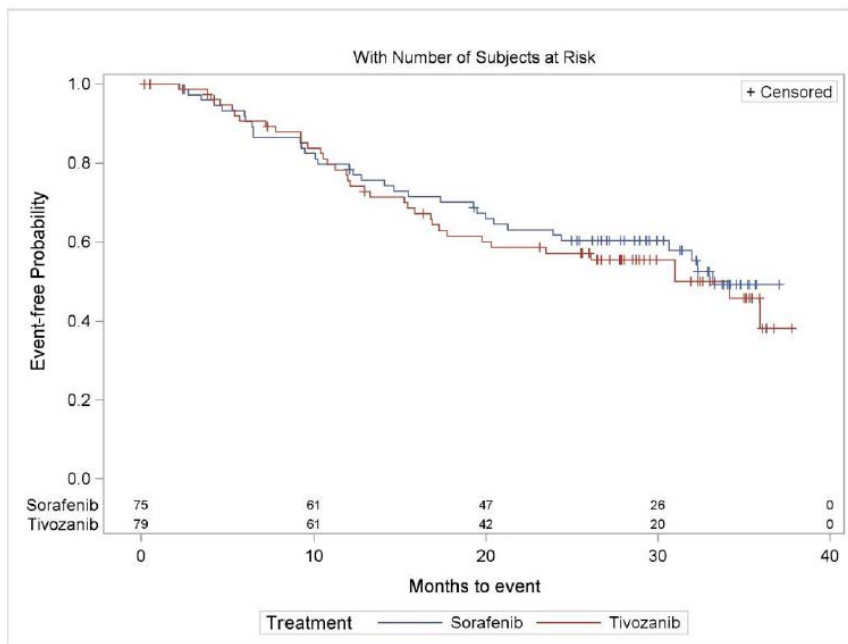


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

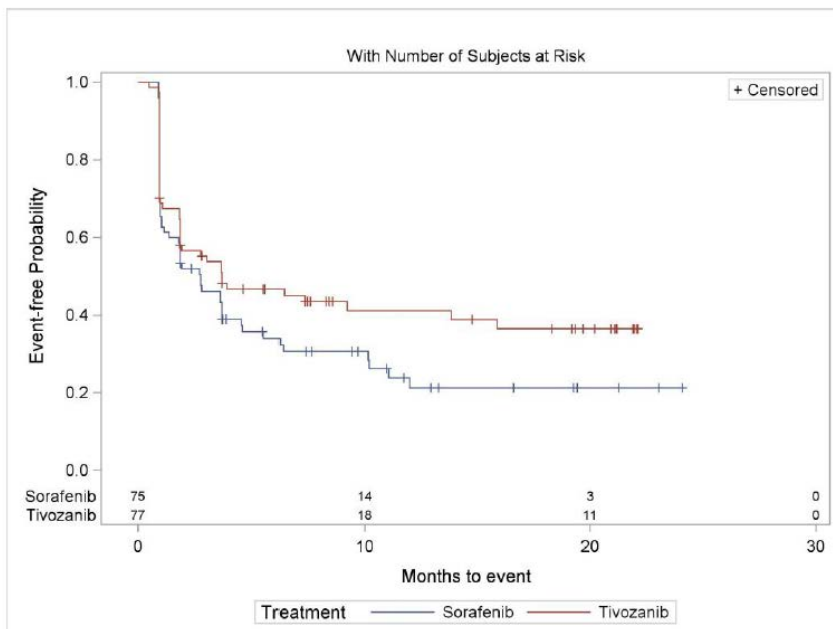


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

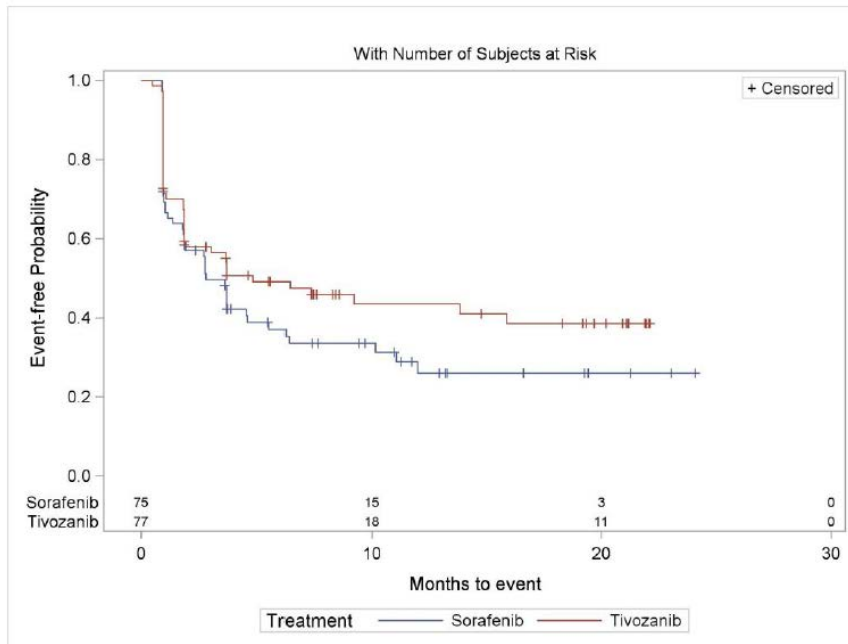


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

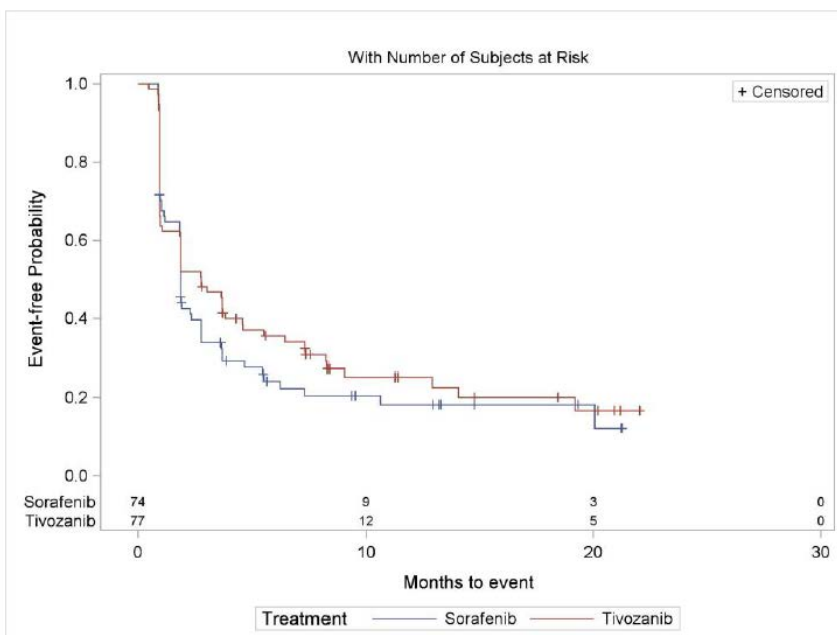


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib



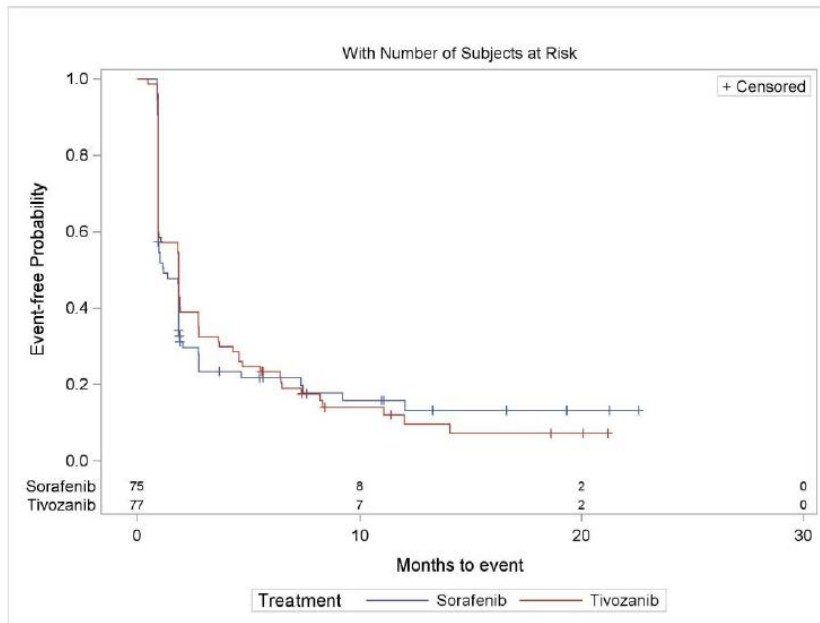


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G physisches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

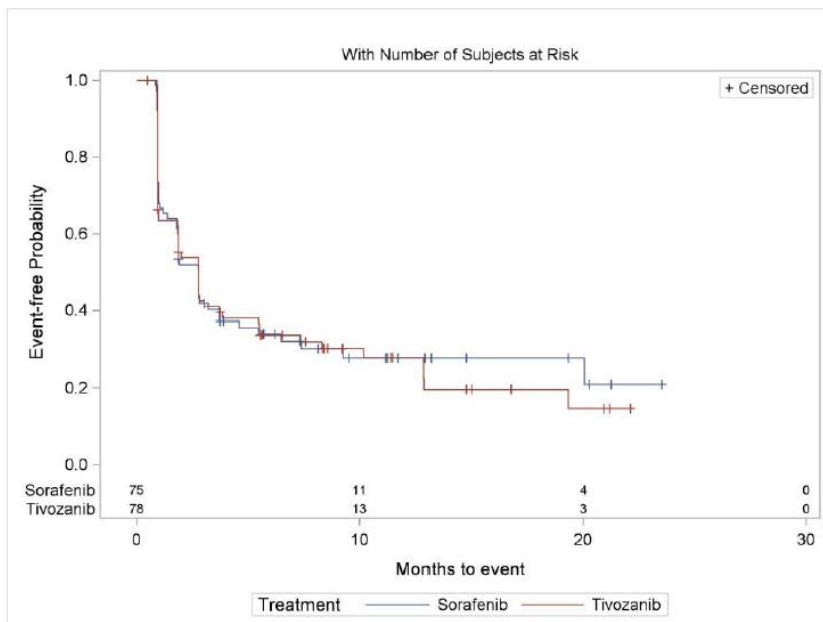


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G soziales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

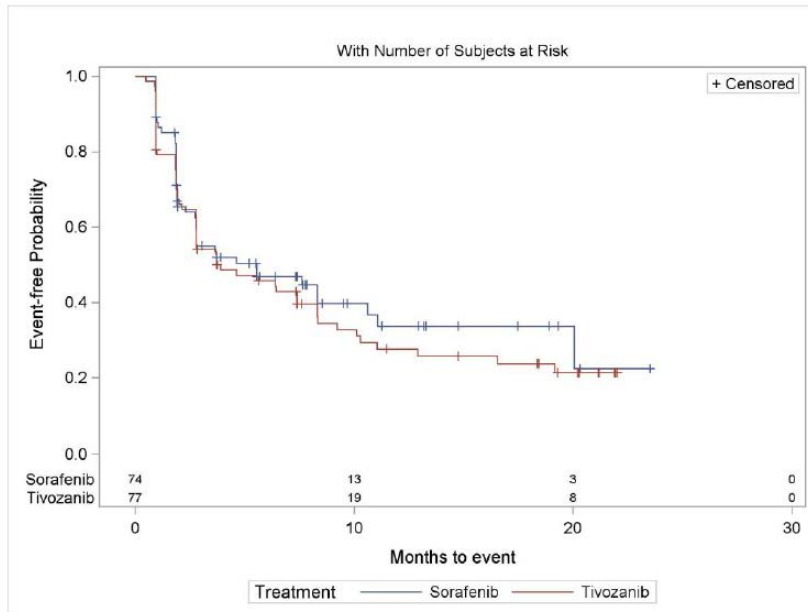


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

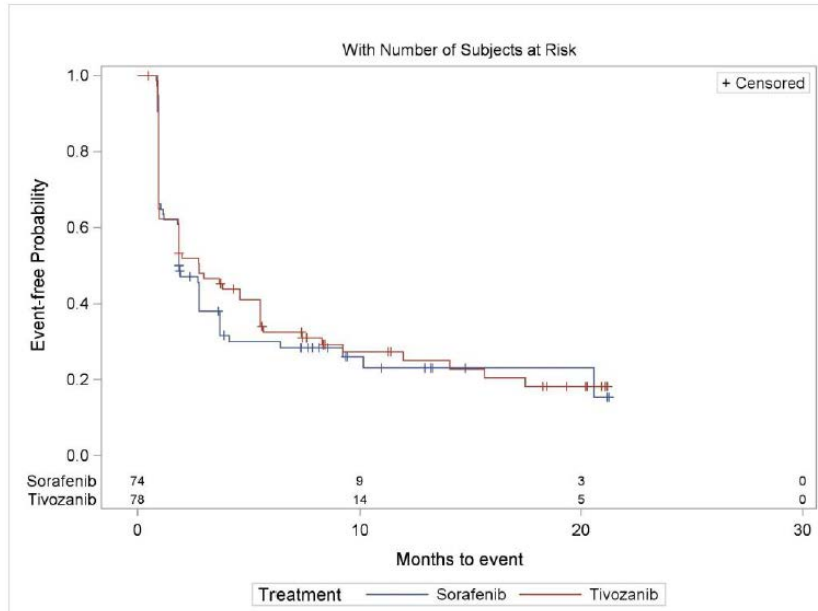


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

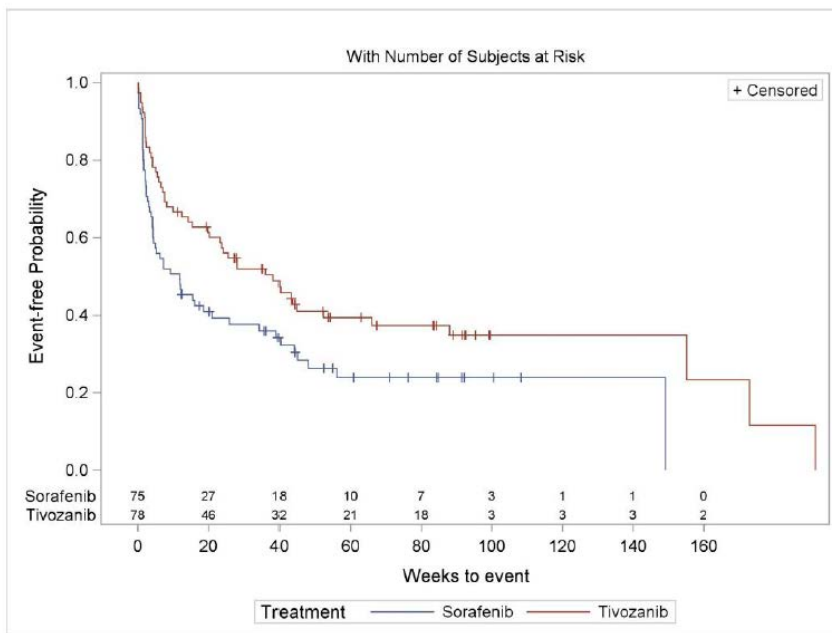


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

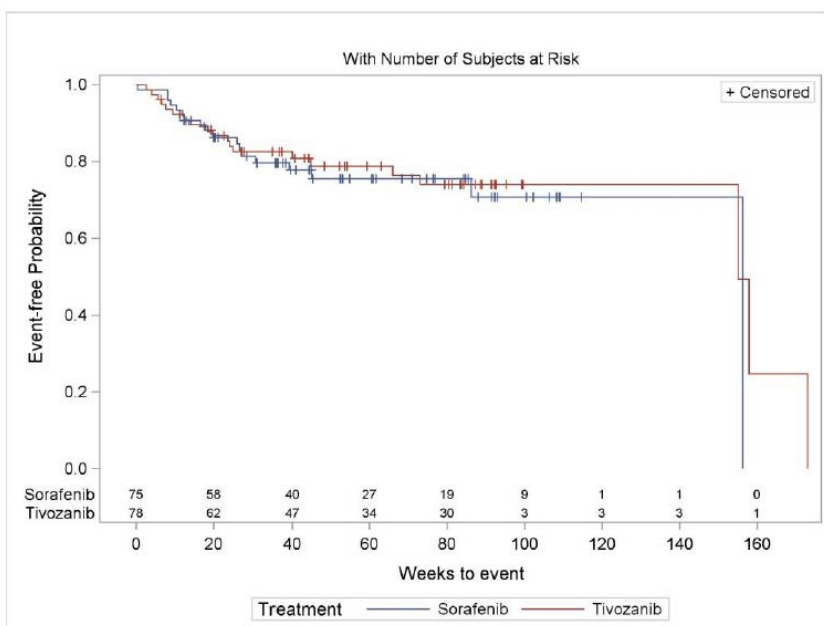


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

**Anhang C – Fragestellung 3: Ergebnisse zu Nebenwirkungen der vom pU eingeschlossenen Studie TIVO-1**

Tabelle 15: Häufige schwere UE (CTCAE  $\geq 3$ ) (in der SOC und im PT  $\geq 5\%$ <sup>a</sup> in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tivozanib N = 78	Sorafenib N = 75
<b>TIVO-1</b>		
<b>Gesamtrate schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>	50 (64,1)	54 (72,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (2,6)	4 (5,3)
Herzerkrankungen	2 (2,6)	4 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (7,7)	6 (8,0)
Diarrhoe	2 (2,6)	5 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (12,8)	4 (5,3)
Astenie	5 (6,4)	1 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	6 (8,0)
Untersuchungen	8 (10,3)	21 (28,0)
Phosphor im Blut erniedrigt	2 (2,6)	7 (9,3)
Lipase erhöht	1 (1,3)	9 (12,0)
Gewicht erniedrigt	1 (1,3)	5 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (3,8)	4 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (6,4)	2 (2,7)
Rückenschmerzen	4 (5,1)	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (5,1)	2 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,4)	2 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (3,8)	6 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (3,8)	18 (24,0)
palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	2 (2,6)	13 (17,3)
Gefäßerkrankungen	23 (29,5)	13 (17,3)
Hypertonie	21 (26,9)	13 (17,3)
<p>a: Auswahl des Trennwerts ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen  b: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen  CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 16: Häufige SUE (in der SOC und im PT  $\geq 2\%$ <sup>a</sup> in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Intervention N = 78	Vergleich N = 75
<b>TIVO-1</b>		
<b>Gesamtrate SUE</b>	20 (25,64)	18 (24,00)
Herzerkrankungen	2 (2,6)	4 (5,3)
Myokardinfarkt	1 (1,3)	2 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,6)	2 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,6)	0 (0,0)
Tod	2 (2,6)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	3 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0,0)	4 (5,3)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	2 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (5,1)	1 (1,3)
Progression einer Neubildung	3 (3,8)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (9,0)	1 (1,3)
apoplektischer Insult	3 (3,8)	1 (1,3)
ischämischer Schlaganfall	2 (2,6)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,6)	5 (6,7)
Lungenödem	2 (2,6)	0 (0,0)
a: Auswahl des Trennwerts ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen		
b: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 17: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT  $\geq 1\%$  in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tivozanib N = 78	Sorafenib N = 75
<b>TIVO-1</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UE</b>	9 (11,54)	11 (14,67)
Herzerkrankungen	1 (1,3)	3 (4,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (1,3)	0 (0,0)
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0 (0,0)	1 (1,3)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (1,3)
myokardiale Ischämie	0 (0,0)	1 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,3)	1 (1,3)
Abdominalschmerz	1 (1,3)	0 (0,0)
Dickdarmp perforation	0 (0,0)	1 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,3)	1 (1,3)
Fatigue	1 (1,3)	1 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)
Gallenblasenobstruktion	0 (0,0)	1 (1,3)
Ikterus	0 (0,0)	1 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	1 (1,3)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (1,3)
Ovarialmetastasen	0 (0,0)	1 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,4)	1 (1,3)
apoplektischer Insult	2 (2,6)	1 (1,3)
Koma	1 (1,3)	0 (0,0)
Grand mal Konvulsionen	1 (1,3)	0 (0,0)
ischämischer Schlaganfall	2 (2,6)	0 (0,0)
metabolische Enzephalopathie	1 (1,3)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,3)	3 (4,0)
akutes respiratorisches Distress - Syndrom	0 (0,0)	1 (1,3)
Pulmonalarterienthrombose	0 (0,0)	1 (1,3)
Lungenödem	1 (1,3)	0 (0,0)
respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (1,3)
Gefässerkrankungen	1 (1,3)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (1,3)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT  $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib  
(Fortsetzung)

a: MedDRA Version 15.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung vom pU aus Modul 4 A übernommen  
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;  
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Uwe Korst, PKD Familiäre Zystennieren e. V. / Bundesverband Niere e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein	nein



Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?