



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM- RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib

Vom 19. April 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. März 2018 (BAnz AT 03.05.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tivozanib wie folgt ergänzt:**

*Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.*

Tivozanib

Beschluss vom: 19. April 2018

In Kraft getreten am: 19. April 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.08.2017):

Fotivda dient als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Cytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score \geq 3)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Temsirolimus

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Axitinib oder Sorafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sorafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

c) bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde

Ergebnisse der Studie TIVO-1 (Tivozanib vs. Sorafenib) für die Studienteilpopulation mit Zytokin-Vorbehandlung im metastasierten/ nicht rezidivierbaren Stadium:

Endpunkt	Interventionsgruppe Tivozanib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben	44	31,0 [15,8; n. b.] 20 (45,5)	52	32,0 [19,5; n. b.] 25 (48,1)	0,97 [0,54; 1,74] 0,913
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ¹	44	13,0 [9,2; 18,3] 24 (54,6)	52	7,5 [5,6; 9,3] 37 (71,2)	0,569 [0,335; 0,966] 0,0343
Symptomatik (FKSI-DRS) ^a - Zeit bis zur Verschlechterung	42	4,6 [1,9; 6,4] 32 (76,2)	51	2,8 [1,9; 3,6] 40 (78,4)	0,78 [0,49; 1,25] 0,300
Gesundheits- zustand (EQ-5D- VAS) - Zeit bis zur Verschlechterung ^b	42	3,7 [1,0; n. b.] 25 (59,5)	52	2,8 [1,1; 4,6] 36 (69,2)	0,75 [0,45; 1,26] 0,271
Gesundheits- zustand (EQ-5D- VAS) - Zeit bis zur Verschlechterung ^c	42	4,9 [1,1; n. b.] 24 (57,1)	52	3,7 [1,8; 5,6] 34 (65,4)	0,75 [0,44; 1,28] 0,295
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte					
Gesamtscore	42	1,9 [1,0; 3,8] 34 (81,0)	51	1,9 [1,8; 2,8] 39 (76,5)	0,94 [0,59; 1,52] 0,809
FACT-G Subskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
physisches Wohlbefinden	42	1,9 [1,0; 2,8] 38 (90,5)	52	1,1 [1,0; 1,9] 45 (86,5)	0,83 [0,53; 1,29] 0,396

¹ Daten aus dem Dossier Tivozanib Modul 4A

Endpunkt	Interventionsgruppe Tivozanib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
soziales Wohlbefinden	43	3,1 [1,8; 10,2] 30 (69,8)	52	2,8 [1,8; 3,7] 36 (69,2)	0,84 [0,51; 1,39] 0,503
emotionales Wohlbefinden	42	3,7 [1,9; 6,4] 32 (76,2)	51	3,7 [1,9; n. b.] 29 (56,9)	1,36 [0,81; 2,26] 0,241
funktionales Wohlbefinden	43	1,9 [1,0; 3,7] 35 (81,4)	51	1,9 [1,1; 3,7] 36 (70,6)	1,01 [0,63; 1,62] 0,968
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	43	0,5 [0,3; 0,9] 43 (100,0)	52	0,4 [0,3; 0,5] 51 (98,1)	–
SUE	43	36,3 [36,3; 39,8] 13 (30,2)	52	n. e. 13 (25,0)	0,82 [0,36; 1,87] 0,633
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	43	6,5 [3,5; 39,8] 29 (67,4)	52	2,8 [1,1; 9,0] 36 (69,2)	0,72 [0,43; 1,19] 0,193
Abbruch wegen UE	43	– 7 (16,3)	52	– 7 (13,5)	RR: 1,21 [0,46; 3,18] 0,718 ^d
<p>a: Verschlechterung um ≥ 3 Punkte während der Studie b: Verschlechterung um ≥ 7 mm während der Studie c: Verschlechterung um ≥ 10 mm während der Studie d: Berechnung des IQWiG von Effekt und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martin Andrés A et al, Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574)</p> <p>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 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)
ca. 2650 – 5690
- b) Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)
ca. 300 – 1430
- c) bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde
ca. 3-6

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fotivda® (Wirkstoff: Tivozanib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tivozanib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tivozanib	55 642,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sunitinib	55 821,02 €
Pazopanib	52 672,54 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<i>Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a</i>	
Bevacizumab	80 791,36 €
Interferon alfa-2a	14 979,95 €
Gesamt	95 771,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.04.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Bevacizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1846 €

b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score \geq 3)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tivozanib	55 642,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Temsirolimus	56 187,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.04.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Temsirolimus	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	52	4 212 €

- c) bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tivozanib	55 642,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Sorafenib	59 931,04 €
Axitinib	46 867,43 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.04.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. April 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken