



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

Vom 19. April 2018

### Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tivozanib (Fotivda®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten .....	12
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tivozanib ist der 1. November 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. November 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG

vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tivozanib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tivozanib (Fotivda®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tivozanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist:

- a) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)  
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib
- b) Zur Erstlinientherapie von Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ )  
Temsitrolimus
- c) Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde  
Axitinib oder Sorafenib

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms der monoklonale Antikörper Bevacizumab, der mTOR-Inhibitor Temsirolimus sowie die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI), Sunitinib und Pazopanib und die Zytokine Interferon alfa-2a und Aldesleukin (Interleukin-2) zur Verfügung. Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Versagen einer vorherigen Zytokin-Therapie kommen grundsätzlich die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib infrage. Nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin stehen der Tyrosin-Kinase-Inhibitor Axitinib zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper Nivolumab ist als Zweitlinientherapie indiziert.

zu 2.

Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Operation und/oder eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) in Frage kommen und die Behandlung palliativ erfolgt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

zu 3.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA zu Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentösen Behandlungen vor:

- Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V
- Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V
- Inhalatives Interleukin-2: Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI-Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sogenannter Off-Label-Use), Stand 7.12.2017; Teil B: Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Inhalatives Interleukin-2 (Proleukin®) zur Therapie des Nierenzellkarzinoms

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Nivolumab lautet: „OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.“

Der Beschluss zu Nivolumab bezieht sich auf die Patientenpopulationen „Patienten nach antiangiogenetischer Vortherapie“ sowie „Patienten nach Vortherapie mit Temezirolimus“ entsprechend der diesem Beschluss zugrunde liegenden Evidenz. Aufgrund der Vortherapien wird der Beschluss in Bezug auf die Vortherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet – Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie – für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß aktueller Leitlinien (S3-, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-, European Association of Urology (EAU)- sowie Belgian Health Care Knowledge Center (KCE)-Leitlinie) werden Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alfa-2a oder Temezirolimus als mögliche Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen. Temezirolimus wird entsprechend dem Zulassungsstatus insbesondere für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil empfohlen. Die Monotherapie mit Interferon alfa-2 hat heutzutage nach der Etablierung weiterer Therapien (z.B. Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon-alfa-2a oder Temezirolimus) keine Bedeutung mehr.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz sieht es der G-BA als sachgerecht an, die Patientenpopulation in der Erstlinientherapie laut zugelassenem Anwendungsgebiet von Tivozanib in zwei relevante Patientengruppen in Bezug auf deren Prognose (MSKCC-Score 0-2 sowie MSKCC-Score  $\geq 3$ ) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.

Für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass von den in Betracht kommenden Therapieoptionen eine Therapie der anderen regelhaft zu präferieren ist. Im Ergebnis wurden daher sowohl Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a als auch eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Temezirolimus wird insbesondere für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ) als Therapieoption empfohlen, dementsprechend wird Temezirolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bestimmt.

Für die Therapiesituation nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin wird in den aktuellen Leitlinien hauptsächlich Axitinib als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Als weitere Therapieoptionen kommen gemäß aktuellen Leitlinien die Wirkstoffe Pazopanib und Sorafenib in Betracht. Auf Basis der pivotalen klinischen Studien zu Sorafenib und Pazopanib – die jeweils versus Placebo durchgeführt wurden – wird Sorafenib im Vergleich zu Pazopanib als der Wirkstoff mit der insgesamt deutlich robusteren Evidenz angesehen.

Für Axitinib wurde in der Nutzenbewertung ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Sorafenib für Patienten nach vorheriger Zytokin-Therapie festgestellt (Beschluss des G-BA vom 21. September 2017). Allerdings lässt sich nicht ableiten, dass ausschließlich Axitinib den derzeitigen Therapiestandard in der Behandlung von Patienten nach vorheriger

Zytokin-Therapie adäquat abbilden würde. Im Ergebnis wurden daher sowohl Axitinib als auch Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten nach vorangegangener Zytokin-Therapie bestimmt.

Hinsichtlich der Patientenpopulation mit vorangegangener Therapie mit einem Zytokin ist generell anzumerken, dass eine Zytokin-Therapie aktuell im deutschen Versorgungskontext kaum noch angewandt wird. Da das zugelassene Anwendungsgebiet von Tivozanib diese Teilpopulation jedoch umfasst und nicht ausgeschlossen werden kann, dass in Einzelfällen eine Erstlinien-Therapie mit Zytokinen durchgeführt werden könnte, wurde dementsprechend eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tivozanib wie folgt bewertet:

#### **a) Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)**

Für Tivozanib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) keine direkt vergleichenden Daten vor. Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tivozanib gegenüber Sunitinib über den Brückenkomparator Sorafenib ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. In den beiden eingeschlossenen Studien (TIVO-1/ SWITCH) sind für den indirekten Vergleich ausschließlich Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verfügbar. Es können somit keine Aussagen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden, so dass eine Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Bei der eingeschlossenen SWITCH Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie in welcher Therapiesequenzen verglichen werden (Sunitinib - Sorafenib versus Sorafenib - Sunitinib). Aufgrund dieses Studiendesigns sind aus der SWITCH Studie keine Aussagen zur Gesamtmortalität unter Therapie mit Sunitinib oder des potentiellen Brückenkomparators Sorafenib ableitbar.

In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib vor und ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

#### **b) Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score $\geq 3$ )**

Für Tivozanib als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ) keine Daten vor.

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

Für Tivozanib als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse einer Teilpopulation (Zytokin-Vorbehandelte) der Zulassungsstudie TIVO-1 heran.

Die Studie TIVO-1 (n=517) ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte multizentrische Phase-3- Studie in welcher Tivozanib (n= 260) gegenüber Sorafenib (n=257) verglichen wird. In diese Studie wurden erwachsene Patienten mit klarzelligem rezidiviertem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und keine oder maximal eine systemische Therapie für das metastasierte Nierenzellkarzinom erhalten haben.

Die Behandlung jeweils mit Tivozanib oder Sorafenib wurde in beiden Studienarmen durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand, keine inakzeptable Toxizität, Therapieversagen oder Krankheitsprogression auftrat und ein Abbruch auf Wunsch der Patienten nicht erforderlich war. In der TIVO-1 Studie war der Wechsel vom Kontrollarm in den Interventionsarm möglich (Cross-over). Es wechselten etwa 61 % Patienten nach Krankheitsprogression vom Sorafenib-Arm auf eine Tivozanib-Behandlung. Die hohe Cross-over-Rate führt zu einer eingeschränkten Bewertbarkeit des Gesamtüberlebens. Insgesamt erhielten 64% der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 34% der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie.

Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom und Patienten im nur lokal fortgeschrittenen Stadium ohne Fernmetastasierung wurden in der Studie nicht eingeschlossen. Des Weiteren wurden durch den Ausschluss der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit thromboembolischen oder vaskulären Störungen keine Daten für dieses relevante Patientenkollektiv im zugelassen Anwendungsgebiet erhoben.

Für die Nutzenbewertung wird lediglich die Teilpopulation der Zytokin-Vorbehandelten Patienten berücksichtigt. Der pharmazeutische Unternehmer legte in dem Dossier Auswertungen zu Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung vor. Diese Teilpopulation (n=154) umfasst 79 Patienten im Tivozanib- Arm und 75 Patienten im Sorafenib-Arm.

Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tivozanib sollen Patienten die Zytokin-Vorbehandlung für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom erhalten und daraufhin einen Progress erlitten haben. Die vorgelegte Teilpopulation umfasst auch Patienten, welche die Zytokintherapie nicht für das fortgeschrittene Krankheitsstadium sondern im Rahmen einer neo- oder adjuvanten Therapie erhalten haben. Somit ist die Übertragbarkeit der im Dossier vorgelegten Ergebnisse der TIVO-1 Teilpopulation auf die relevante Population C nicht gegeben.

Im Zuge des schriftlichen Stellungnahme-Verfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulation vor, welche die Zytokintherapie ausschließlich im metastasierten/nicht reserzierbaren Stadium erhielten (n=96).

Aufgrund der fehlenden Dokumentation der erfolgten Krankheitsprogression nach Vortherapie in der TIVO-1 Studie bestehen hinsichtlich der Umsetzung dieses Kriteriums Unsicherheiten. Der G-BA geht in der vorliegenden Bewertung trotzdem von einer hinreichenden

Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorgelegten Teilpopulation aus, so dass die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt werden.  
Die nachgereichten Daten zur Teilpopulation umfassen 44 Patienten im Tivozanib-Arm und 52 Patienten im Sorafenib-Arm.

Den primären Endpunkt der Studie bildete das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die nicht-präspezifizierten Datenschnitte vom Juli 2013 (Endpunkt Gesamtüberleben, patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität) und vom Januar 2015 (Nebenwirkungen) herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben wurde in der TIVO-1 Studie als sekundärer Endpunkt erhoben. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Endpunktkategorie Mortalität liegen auf Grund der deutlichen Unterschiede der Anzahl der Patienten, die eine Folgetherapien erhalten haben, ausschließlich Daten mit einem hohen Verzerrungspotential vor.

Ein Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

#### Morbidität

##### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wurde als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache operationalisiert.

Für den Endpunkt PFS zeigte sich in der relevanten Teilpopulation der TIVO-1-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tivozanib gegenüber Sorafenib. Im Tivozanib-Arm lag das PFS für die relevante Teilpopulation im Median bei 13 Monaten, im Kontroll-Arm bei 7,5 Monaten (Hazard Ratio (HR) 0,57; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,34; 0,97];  $p < 0,034$ ). Im Tivozanib-Arm hatten 24% der Patienten ein Progressions-Ereignis. Dem stehen 37% im Sorafenib-Arm gegenüber.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass Unsicherheiten in der Aussagekraft des vorliegenden Ergebnisses zum PFS bestehen, insbesondere da eine dokumentierte Krankheitsprogression kein Einschlusskriterium der Studie war. Zudem liegt über den statistisch signifikanten Effekt auf das PFS hinaus bei keinem anderen Endpunkt in der Gesamtbewertung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes

auf das PFS nicht als hinreichend bewertet um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

#### *Symptomatik (FKSI-DRS)*

Die krankheitsbedingte Symptomatik wurde anhand des Fragebogens FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Symptoms), einer Subskala des FKSI-15, erhoben. Dieser umfasst 9 Fragen, welche auf die spezifischen Symptome von Patienten mit Nierenzellkarzinom abzielen.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen nicht herangezogen, da das für diese Analyse verwendete Responsekriterium – die MID – als nicht hinreichend validiert bewertet wird. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte Validierungsstudie zur MID für den Fragebogen FKSI-DRS wird vom IQWiG aufgrund aktueller wissenschaftlicher Diskussionen als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität der MID zu belegen. Diese Beurteilung fußt insbesondere darauf, dass der Gesundheitszustand der Studienpopulation im Studienverlauf als zu stabil eingeschätzt wird, um daraus eine ankerbasierte MID für die Veränderung der Symptomatik abzuleiten.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)*

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Auf dieser schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Es wird die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 7 mm als auch 10 mm betrachtet.

In keiner der beiden Operationalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, womit ein Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands kein Vorteil einer Tivozanib-Behandlung gegenüber einer Sorafenib-Behandlung festgestellt werden.

#### Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mittels des Fragebogens FACT-G. Der Fragebogen besteht aus 27 Fragen, welche jeweils anhand einer Skala von 0 bis 5. Für den FACT-G Gesamtscore wird die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte betrachtet.

Der FACT-G enthält die vier generischen Subskalen physische Komponente, soziale Komponente, emotionale Komponente und funktionale Komponente, für die jeweiligen Subskalen wird die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 2 Punkte betrachtet.

Weder für den FACT-G Gesamtscore noch für die vier FACT-G Subskalen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Vorteil einer Tivozanib-Behandlung gegenüber einer Sorafenib-Behandlung festgestellt werden.

### Nebenwirkungen

Da unerwünschte Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auftraten, werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

In den Behandlungsgruppen ergeben sich zwischen dem Tivozanib- und dem Sorafenib-Arm keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Endpunkt SUE.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)*

In den Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Abbruch wegen UE*

In den Behandlungsgruppen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Spezifische UE*

Der pharmazeutische Unternehmer legt lediglich Daten für eine sehr kleine Auswahl der bevorzugten Begriffe (PT) – für Hypertonie, Fatigue, Lipase, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom und Diarrhö - vor. Ergebnisse zu weiteren Systemorganklassen (SOC) und PT fehlen für die nachgereichte Teilpopulation. Aufgrund dieser selektiven Auswahl werden die Ergebnisse zu den spezifischen UE für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Tivozanib gegenüber Sorafenib.

Mit den durch den pharmazeutischen Unternehmer dargelegten Sensitivitätsanalysen zu der relevanten Teilpopulation der TIVO-1 Studie ist eine Bewertung von spezifischen unerwünschten Nebenwirkungen nicht möglich.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tivozanib als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam, liegen aus der TIVO-1 Studie Ergebnisse im Vergleich zu Sorafenib zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich, anhand der vorgelegten Daten zu der Gesamtmortalität, der Symptomatik, dem Gesundheitszustand, der Lebensqualität und den Nebenwirkungen weder vorteilhafte Effekte noch nachteilige Effekte für Tivozanib gegenüber Sorafenib.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Tivozanib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet und zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar. Die Unsicherheiten basieren zum einen auf der Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass das Stadium IV im Wesentlichen metastasierte Erkrankungen und Patienten mit einem nicht bzw. nicht vollständig resezierbaren Primärtumor umfasst und diese somit nicht für eine Operation, sondern ausschließlich für eine systemische Therapie infrage kommen. Dies lässt jedoch unberücksichtigt, dass das Stadium IV auch Patienten einschließt, bei denen unklar ist, ob sie für eine systemische Therapie oder auch zunächst für eine operative Therapie infrage kommen. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung ohne Fernmetastasen oder ohne Nachweis von regionären Lymphknotenmetastasen.

Diese Vorgehensweise führt zu einer tendenziellen Überschätzung der GKV-Zielpopulation. Im Zusammenhang mit der Bestimmung der Obergrenze der Zielpopulation in der GKV liegen weitere Unsicherheiten vor. Für die Bestimmung der Obergrenze werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Summe aus der Inzidenz sowie die 1-Jahres-Prävalenz des Jahres 2016 herangezogen. Dabei wird bei der 1-Jahres-Prävalenz des Vorjahres nicht berücksichtigt, welcher Anteil der Patienten bereits vortheraapiert war. Dieser Anteil kommt für eine Erstlinientherapie jedoch nicht mehr infrage, so dass die Werte der Teilpopulationen a) und b) tendenziell überschätzt sind.

Des Weiteren führt das Vorgehen, die gleichen Patientenanteile auf die Inzidenz sowie auf die Summe aus Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz zu übertragen, zu einer Überschätzung der Zielpopulation in Bezug auf den Anteil der Patienten im fortgeschrittenen Stadium. Denn ein fortgeschrittenes Stadium ist mit einer ungünstigeren Prognose verbunden, womit für die Inzidenz ein höherer Anteil anzunehmen ist als für die Prävalenz. Bei der Berechnung der GKV-Zielpopulation ist daher von einer tendenziellen Überschätzung der Obergrenze auszugehen. Insgesamt können die beschriebenen Unsicherheiten zu einer Überschätzung der Anzahl der Patienten in allen Teilpopulationen führen.

## **2.3 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](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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2018).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

#### a) Patienten, mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tivozanib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
Interferon-alpha2a	3 x wöchentlich	156	1	156
Pazopanib	kontinuierlich, 1x täglich	kontinuierlich	365	365
Sunitinib	28x pro 42-Tage-Zyklus	8	28	224

b) Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ )

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tivozanib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Temsirolimus	1x wöchentlich	52	1	52

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tivozanib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13	21	273
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sorafenib	kontinuierlich, 2 x täglich,	kontinuierlich	365	365
Axitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tivozanib	1340 µg	1340 µg	1 x 1340 µg	273	273 Hartkapseln mit 1340 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bevacizumab	10 mg/kg KG	763 mg	2 x 400 mg	26	52 Durchstechflaschen mit 400 mg/ 16 ml
Interferon alpha 2a	9 Mio I.E	9 Mio I.E.	1 x 9 Mio I.E.	156	156 Fertigspritzen mit 9 Mio.I.E.
Pazopanib	2 x 400 mg	800 mg	2 x 400 mg	365	730 Filmtabletten mit 400 mg
Sunitinib	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	224	224 Hartkapseln mit 50 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tivozanib	1340 µg	1340 µg	1 x 1340 µg	273	273 Hartkapseln mit 1340 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Temsirolimus	1 x 25 mg	25 mg	1 x 30 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 30 mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tivozanib	1340 µg	1340 µg	1 x 1340 µg	273	273 Hartkapseln mit 1340 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sorafenib	2 x 400 mg	800 mg	4 x 200 mg	365	1460 Filmtabletten mit 200 mg
Axitinib	2 x 5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 Filmtabletten mit 5 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tivozanib	4537,86 € 1340 µg, 21 Hartkapseln	4280,20 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 255,89 € <sup>3</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bevacizumab	1683,06 € 400 mg, 1 Durchstechflasche	1553,68 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 127,61 € <sup>3</sup> ]
Interferon-alpha2a	3053,65 € 9 Mio.I.E., 30 Fertigspritzen	2880,76 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 171,12 € <sup>3</sup> ]
Pazopanib	4589,88 € 400 mg, 60 Filmtabletten	4329,25 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 258,86 € <sup>3</sup> ]
Sunitinib	7214,01 € 50 mg, 30 Hartkapseln	6645,36 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 566,88 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2018

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>3</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

b) Patienten, mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ )

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tivozanib	4537,86 € 1340 µg, 21 Hartkapseln	4280,20 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 255,89 € <sup>3</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Temsirolimus	1145,08 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1080,52 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 62,79 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2018

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

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tivozanib	4537,86 € 1340 µg, 21 Hartkapseln	4280,20 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 255,89 € <sup>3</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sorafenib	4874,32 € 200 mg, 112 Filmtabletten	4597,45 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 275,10 € <sup>3</sup> ]
Axitinib	3597,08 € 5 mg, 56 Filmtabletten	3595,31 € [1,77 € <sup>2</sup> ; 0,00 € <sup>3</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten

Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. Juli 2017, eingegangen am 21. Juli 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 27. September 2017 statt.

Am 1. November 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tivozanib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. November 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tivozanib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Januar 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Februar 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. März 2018 statt.

Mit Schreiben vom 5. März 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. März 2018 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. April 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	27. Februar 2018	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. März 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. März 2018 27. März 2018 04. April 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken