



## Zusammenfassende Dokumentation

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

#### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	18
4. Verfahrensablauf .....	18
5. Beschluss.....	20
6. Anhang.....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	27
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>33</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	33
2. Bewertungsentscheidung .....	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2 Nutzenbewertung.....	33
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...</b>	<b>34</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	41
5.1 Stellungnahme der EUSA Pharma Germany GmbH.....	41
5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	147
5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH .....	156
5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	160
5.5 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH .....	168
5.6 Stellungnahme der Eisai GmbH.....	174
5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	181

5.8	Stellungnahme der DGHO, DGU .....	191
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>211</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	211
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	227

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 Temsirolimus“ 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 Temsirolimus als mögliche Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen. Temsirolimus 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 Temsirolimus) 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.

Temsirolimus wird insbesondere für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score  $\geq 3$ ) als Therapieoption empfohlen, dementsprechend wird Temsirolimus 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 Erythrodyssäthesiesyndrom 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 vortherapiert 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<sup>®</sup> (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

5. Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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:**

## Tivozanib

Beschluss vom: 19. April 2018

In Kraft getreten am: 19. April 2018

BAnz AT 17.05.2018 B6

### **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**

- b) 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  $\geq 3$ )

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 resezierbaren 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
<b>Mortalität</b>					
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
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>1</sup>	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) <sup>a</sup> - 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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 5</math> Punkte</b>					
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
<b>FACT-G Subskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 2</math> Punkte</b>					
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

<sup>1</sup> 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
<b>Nebenwirkungen</b>					
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 <sup>d</sup>
<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 Martín 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  $\geq 3$ )

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](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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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:

**Tivozanib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. August 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  $\geq 3$ )

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 resezierbaren Stadium:

Endpunkt	Interventionsgruppe Tivozanib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Mortalität</b>					
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
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben <sup>1</sup>	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) <sup>a</sup> – 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
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>p</sup>	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
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung <sup>c</sup>	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
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte</b>					
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
<b>FACT-G Subskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</b>					
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
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
<b>Nebenwirkungen</b>					
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

<sup>1</sup> Daten aus dem Dossier Tivozanib Modul 4A



Endpunkt	Interventionsgruppe Tivozanib		Kontrollgruppe Sorafenib		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UE (CTCAE Grad $\geq$ 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 <sup>d</sup>

a: Verschlechterung um  $\geq$  3 Punkte während der Studie

b: Verschlechterung um  $\geq$  7 mm während der Studie

c: Verschlechterung um  $\geq$  10 mm während der Studie

d: Berechnung des IQWiG von Effekt und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés A et al, Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574)

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

## 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. 2 650 bis 5 690

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

ca. 300 bis 1 430

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

ca. 3 bis 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<sup>®</sup> (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.

## 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 €
Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a	
Bevacizumab	80 791,36 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Interferon alfa-2a	14 979,95 €
Gesamt	95 771,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. April 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	1 846 €

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-Steuer: 1. April 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-Steuer: 1. April 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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. November 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Tivozanib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 22. März 2018 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tivozanib](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tivozanib

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tivozanib
- **Handelsname:** Fotivda®
- **Therapeutisches Gebiet:** Nierenzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** EUSA Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.11.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2018
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-11-01-D-323)

- [Modul 1 \(805,8 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2159/2017-10-31\\_Modul1\\_Tivozanib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2159/2017-10-31_Modul1_Tivozanib.pdf))
- [Modul 2 \(843,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2160/2017-10-31\\_Modul2\\_Tivozanib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2160/2017-10-31_Modul2_Tivozanib.pdf))
- [Modul 3A \(1,5 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2161/2017-10-31\\_Modul3A\\_Tivozanib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2161/2017-10-31_Modul3A_Tivozanib.pdf))
- [Modul 4A \(7,6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2162/2017-10-31\\_Modul4A\\_Tivozanib.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2162/2017-10-31_Modul4A_Tivozanib.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,4 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/324/>

01.02.2018

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tivozanib (Fotivda®)

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.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Stand der Information: September 2017

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.02.2018 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (811,6 kB, PDF)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tivozanib\\_D-323.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tivozanib_D-323.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2018
- Mündliche Anhörung: 05.03.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 26.02.2018 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)  
(155,5 kB, Word)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

## Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für

die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tivozanib%20-%202017-11-01-D-323>) mit Betreffzeile

*Stellungnahme - Tivozanib - 2017-11-01-D-323*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.03.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 26.02.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.03.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tivozanib**

Stand: 26.02.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
EUSA Pharma Germany GmbH	22.02.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	14.02.2018
Bayer Vital GmbH	18.02.2018
PFIZER PHARMA GmbH	19.02.2018
Roche Pharma AG	21.02.2018
Eisai GmbH	22.02.2018
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.02.2018
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie	22.08.2018

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>EUSA Pharma Germany GmbH</b>						
Thaa, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Schwenke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Ehlers, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Heßler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Storck, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Staudigl, Hr. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<b>Bayer Vital GmbH</b>						
Gabriel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>PFIZER PHARMA GmbH</b>						
Strunz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Killer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Beck-Garcia, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Künzel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Eisai GmbH</b>						
Bonduelle, Fr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Plantör, Hr. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Roigas, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der EUSA Pharma Germany GmbH

Datum	22. Februar 2018
Stellungnahme zu	Tivozanib (Fotivda®)
Stellungnahme von	EUSA Pharma Germany GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: EUSA Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tivozanib ist ein selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zur Hemmung der Angiogenese und dient als 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 Zytokin-Therapie für ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam.</p> <p>Im Nutzendossier werden drei Teilpopulationen betrachtet (Kurzbezeichnungen):</p> <p>Population A: Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil (zweckmäßige Vergleichstherapie [zVT]: Sunitinib ODER Pazopanib ODER Bevacizumab + Interferon-alfa2a, hiervon ausgewählt: Sunitinib);</p> <p>Population B: Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (zVT: Temsirolimus);</p> <p>Population C: Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (zVT: Sorafenib ODER Axitinib, hiervon ausgewählt: Sorafenib)</p> <p><u>Population A:</u></p> <p>Für Population A wurde als bestverfügbare Evidenz ein adjustierter indirekter Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sunitinib vorgelegt. Für den indirekten Vergleich lagen bewertbare Daten</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: EUSA Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausschließlich zur Endpunktdimension „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) vor. Dabei ergab sich ein signifikanter Vorteil von Tivozanib für das UE palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom), woraus ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Nachteile zuungunsten von Tivozanib wurden nicht identifiziert. Das IQWiG akzeptierte den vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nicht, vornehmlich mit Hinweis auf das Fehlen von Daten zu den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, da zu diesen Dimensionen keine Daten für die zVT Sunitinib gegenüber dem Brückenkompator (Sorafenib) vorlagen. Das IQWiG hat den vorgenommenen indirekten Vergleich aber als „grundsätzlich nachvollziehbar“ eingestuft und auch die Auswahl der Studien als adäquat bewertet. Im Besonderen bestätigt das IQWiG, dass die bestverfügbare Evidenz verwertet wurde.</p> <p><u>Population B:</u></p> <p>Für Population B gibt es keine verwertbaren Daten. Ein Zusatznutzen kann daher nicht belegt werden.</p> <p><u>Population C:</u></p> <p>Für Population C wurde im Dossier anhand der Patienten aus der Zulassungsstudie TIVO-1, die eine Vortherapie erhalten hatten, in einem direkten Vergleich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib</p>	

Stellungnehmer: EUSA Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abgeleitet. In den Endpunktkategorien Morbidität und Verträglichkeit ergaben sich signifikante Vorteile zugunsten von Tivozanib; signifikante Nachteile zuungunsten von Tivozanib wurden nicht identifiziert.</p> <p>Das IQWiG zieht die vorgelegten Daten nicht heran und kritisiert die Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse. Die relevante Population umfasst Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie für ein fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression kam.</p> <p>Nach Ansicht von EUSA Pharma bildet die für Population C ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1 die relevante Population angemessen ab. In der Literatur ist belegt, dass nur 10 bis 15 % der Patienten auf eine Zytokin-Therapie ansprechen, weshalb belastbar davon ausgegangen werden kann, dass deutlich mehr als 80 % der TIVO-1-Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung eine Krankheitsprogression erlitten hatten. Die weiteren Kriterien für die relevante Population (Vortherapie für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, keine Vortherapie mit VEGFR- oder mTOR-Inhibitoren) sind bei den betrachteten Patienten über die Einschlusskriterien der Studie erfüllt. Dabei wurden nur diejenigen Patienten der TIVO-1-Studie selektiert, die bereits eine Vorbehandlung erhalten hatten. Dabei war für 143 Patienten (73 Patienten im Tivozanib-Arm und 70 Patienten im Sorafenib-Arm; 93 % der für Population C selektierten 154 Patienten) eine Zytokin-Vortherapie bestätigt. Der Anteil der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung wird lediglich die Teilpopulation der Zytokin-Vorbehandelten Patienten berücksichtigt.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: EUSA Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten mit anderer Vortherapie als Zytokinen ist vernachlässigbar, was auch das IQWiG bestätigt.</p> <p>Von den 143 Patienten mit Zytokin-Vortherapie erhielten 26 Patienten (18 %) diese Therapie im adjuvanten und 1 Patient (1 %) im neoadjuvanten Setting. Die Einschlusskriterien der Studie TIVO-1 sahen vor, dass die Patienten mit adjuvanter Zytokin-Therapie innerhalb von 6 Monaten seit Therapiebeginn ein Rezidiv erlitten haben mussten, um als „vortherapiert“ in die Studie eingeschlossen zu werden. Bei 96 Patienten mit Zytokin-Vortherapie (67 %) wurde diese Behandlung als Therapie im metastasierten/nicht resezierbaren Setting dokumentiert, für 20 Patienten (14 %) fehlt die Dokumentation des Settings.</p> <p>Da im metastasierten/nicht-resezierbaren Setting eine neue Therapie in der Regel erst dann begonnen wird, wenn eine Krankheitsprogression erfolgt, und weil die Patienten mit adjuvanter Zytokin-Therapie nur bei Rezidiv innerhalb von 6 Monaten eingeschlossen wurden, geht EUSA Pharma davon aus, dass die Selektion der 154 Patienten (Population C in Modul 4A) als Population für die Fragestellung 3 sachgerecht und hinreichend war und die Population C somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p> <p>Um dem Kritikpunkt des IQWiG zu begegnen, hat EUSA Pharma eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in die nur die TIVO-1-Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Zytokin-Therapie im metastasierten/nicht-resezierbaren Setting dokumentiert wurde. Die detaillierte Analyse findet sich in Anhang</p>	<p>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.</p> <p>Im Zuge des schriftlichen Stellungnahme-Verfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulation vor, welche die Zytokintherapie ausschließlich im metastasierten/nicht resezierbaren Stadium erhielten (n=96). Die nachgereichten Daten zur Teilpopulation umfassen 44 Patienten im Tivozanib-Arm und 52 Patienten im Sorafenib-Arm.</p>

Stellungnehmer: EUSA Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 und 2 dieser Stellungnahme. Eine Übersicht der Ergebnisse zu den Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit findet sich im Abschnitt zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung (Seite 22 ff.).</p> <p>In Kürze lässt sich die Sensitivitätsanalyse dieser 96 Patienten wie folgt zusammenfassen: Die Punktschätzer der Sensitivitätsanalysen sind in allen Endpunktdimensionen sehr ähnlich zu denen der in Modul 4A dargestellten Analysen der 154 Patienten (Population C). Da deutlich weniger Patienten in der Sensitivitätsanalyse enthalten sind, sind die 95%-Konfidenzintervalle breiter, sodass die Effektgrößen bezüglich der statistischen Signifikanz kleiner sind. In Anbetracht der sehr ähnlichen Punktschätzer ist EUSA Pharma der Auffassung, dass die Ergebnisse der Population C für die Fragestellung 3 relevant sind und – flankiert von der Sensitivitätsanalyse – den Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib bestätigen.</p> <p>Schließlich führt das IQWiG aus, eine genauere Prüfung der Population C sei nicht relevant, weil eine Zytokin-Therapie aktuell im deutschen Versorgungskontext kaum noch angewandt werde.</p> <p>EUSA Pharma sieht diese Population sehr wohl als relevant an, da die Zytokin-Therapie zwar selten, aber trotzdem noch angewandt wird. Im Nutzenbewertungsverfahren für Axitinib (2017) wurde eben diese Population als relevant betrachtet und vom G-BA berücksichtigt. Gleiches müsste im vorliegenden Verfahren gelten. Die Population C ist somit nach Auffassung von EUSA Pharma für die Nutzenbewertung als relevant zu erachten.</p>	<p>Aufgrund der fehlenden Dokumentation der erfolgten Krankheitsprogression nach Vortherapie in der TIVO-1 Studie bestehen hinsichtlich der Umsetzung dieses Kriteriums Unsicherheiten.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, S. 13	<p><b>Population A, adjustierter indirekter Vergleich, Gesamtüberleben:</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Wie in Modul 4A (Abschnitt 4.3.2.1.3.1) des Dossiers dargestellt, wurden im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs keine Daten für das Gesamtüberleben dargestellt, weil für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich möglich ist: Die Studie SWITCH</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>war eine sequentielle Studie (Sorafenib–Sunitinib vs. Sunitinib–Sorafenib), die Daten sind somit nicht für die Fragestellung verwertbar. Dieses Vorgehen bewertet das IQWiG als „sachgerecht“. (IQWiG-Bericht, Seite 12: „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.“)</p> <p>Eine Darstellung der Ergebnisse von Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator (Sorafenib) ist durch das erlaubte Cross-over in der Studie TIVO-1 nur bedingt aussagekräftig. Aussagen könnten dabei höchstens im Vergleich zum Brückenkomparator getroffen werden, nicht jedoch gegenüber der zVT (Sunitinib), da dafür bewertbare Ergebnisse fehlen. Daher wurde auf die Darstellung verzichtet.</p> <p>Für die Population C hingegen liegen Daten von Tivozanib gegenüber der zVT vor. Deshalb wurden bezüglich der Population C die Ergebnisse zum Gesamtüberleben dargestellt. Wegen des erlaubten Cross-over und des Ungleichgewichts im Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie ist von einer deutlichen Verzerrung zuungunsten von Tivozanib auszugehen. Da sich in der Population C im Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen den beiden Behandlungsarmen Tivozanib und Sorafenib zeigte, geht EUSA Pharma weiterhin davon aus, dass zumindest kein größerer Schaden vorliegt. Damit ist das Gesamtüberleben im direkten Vergleich verwertbar, wenn auch nur eingeschränkt: Es kann ein größerer Schaden ausgeschlossen, aber kein Zusatznutzen hergeleitet werden.</p> <p>EUSA Pharma sieht damit die Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Population C als sachgerecht an. Für die Population A dagegen ist die Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht zweckdienlich für die Herleitung des Zusatznutzens. Dies gilt auch für die übrigen Endpunkte in Population A zum Vergleich von Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator, wenn geeignete Daten für einen indirekten Vergleich fehlen.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Daten zur Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) können im adjustierten indirekten Vergleich Tivozanib gegen zVT Sunitinib nicht bewertet werden, da geeignete Daten für die zVT gegenüber dem Brückenkomparator fehlen.</p>	<p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib vor und ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5/6	<p><b>Population A, adjustierter indirekter Vergleich, Verzerrungspotential der UE-Endpunkte</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>EUSA Pharma geht hinsichtlich der Verträglichkeitsendpunkte in der Studie TIVO-1 generell von einem niedrigen Verzerrungspotential aus.</p> <p>Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt: Die Auswertung der Endpunkte erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die</p>	<p>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.</p> <p>In den beiden eingeschlossenen Studien (TIVO-1/ SWITCH) sind für den indirekten Vergleich ausschließlich Ergebnisse zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen verfügbar. Es können somit</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population C alle bis auf einen der Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach diese der ITT-Population.</p> <p>Durch das offene Studiendesign war der Endpunkterheber (= Patient) nicht verblindet. Für Abbrüche wegen UE mag ein höheres Verzerrungspotenzial vorliegen. Für die einzelnen UE, wie beispielsweise das Hand-Fuß-Syndrom, ist dieser Einschätzung aber nicht zu folgen: Die UE werden standardisiert in einem Fragebogen im Rahmen der Studie bei den Visiten erhoben und vom Prüfarzt in diesem Fragebogen dokumentiert. Eine Beeinflussung des Endpunkterhebers durch das offene Studiendesign kann dabei insbesondere für schwere UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> ausgeschlossen werden, da diese nicht nur für den Patienten deutlich spürbar, sondern auch durch den Prüfarzt objektiv bewertbar sind.</p> <p>Sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, lagen nicht vor.</p> <p>EUSA Pharma geht daher nach wie vor davon aus, dass für die Endpunktdimension „Unerwünschte Ereignisse“ ein Anhaltspunkt ableitbar ist, da die Mindestanforderung an die Ergebnissicherheit für die Ableitung eines Anhaltspunktes gegeben sind.</p>	<p>keine Aussagen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität getroffen werden, so dass eine Gesamtbewertung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib vor.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>EUSA Pharma bittet zu berücksichtigen, dass für die einzelnen UE und die Hauptkategorien (außer den Abbrüchen wegen UE) ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt und somit die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs die Mindestanforderungen für einen Anhaltspunkt erfüllen. Damit sind die Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p>	
S. 6	<p><b>Population A, adjustierter indirekter Vergleich, Ähnlichkeit der ausgewerteten Studienpopulationen</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>Die ausreichende Ähnlichkeit der ausgewerteten Studienpopulationen von TIVO-1 und SWITCH ist fraglich: 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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Der MSKCC-/Motzer-Score, das älteste und immer noch gebräuchlichste Prognosemodell beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, wurde ursprünglich 1999 publiziert [1] und seither überarbeitet. In der ursprünglichen Definition war „nicht erfolgte Nephrektomie“ eines der fünf Kriterien für erhöhtes Risiko</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[1]. In der Zwischenzeit wurde die Nephrektomie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zum Therapiestandard. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde im Rahmen einer Überarbeitung des MSKCC-Scores das Kriterium „nicht erfolgte Nephrektomie“ durch das Kriterium „Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie &lt;12 Monate“ ersetzt; zwischen diesen beiden Risikofaktoren war zuvor eine Korrelation ermittelt worden [2]. Die neuere Definition des MSKCC-Scores ist demnach als Anpassung der ursprünglichen Kriterien zu verstehen und nicht als grundsätzliche Veränderung der Definition im Ganzen. In Abgrenzung dazu gibt es weitere Prognosemodelle wie den IMDC-/Heng-Score, mit weiteren und anderen Kriterien [3]. Bei der Festsetzung der zVT forderte der G-BA explizit eine Risikostratifizierung nach MSKCC-Score (gutes oder intermediäres Risikoprofil vs. ungünstiges Risikoprofil, damit Unterteilung in die Populationen A und B), eine genauere Festlegung auf eine der Definitionen erfolgte hingegen nicht.</p> <p>In TIVO-1 wurde die Risikostratifikation gemäß Studienbericht [4] nach der ursprünglichen Definition des MSKCC-Scores vorgenommen [1], in der SWITCH-Studie [5] hingegen nach der überarbeiteten [2]. Alle Patienten in der SWITCH-Studie bis auf jeweils einen in jedem Behandlungsarm hatten ein gutes oder intermediäres Risikoprofil. In der TIVO-1-Studie (ITT-Population) wiesen &lt; 1% der Patienten (zwei Patienten im Tivozanib-Arm und ein Patient im Sorafenib-Arm) ein ungünstiges Risikoprofil nach der</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ursprünglichen Definition des MSKCC-Scores auf.</p> <p>In der Studie TIVO-1 war Nephrektomie ein Einschlusskriterium. Somit lag bei den TIVO-1-Patienten das Risikokriterium „nicht erfolgte Nephrektomie“ nicht vor – das Kriterium also, das nur in der ursprünglichen Definition des MSKCC-Scores vorkommt. Nach der überarbeiteten Definition kann somit für die Patienten in TIVO-1 die Risikoeinstufung nicht besser gewesen sein als nach der ursprünglichen Definition. Gemäß Tabelle 14.1.161 im Studienbericht zeigten insgesamt 27 der 517 Patienten in TIVO-1 (5%) eine ungünstige Prognose gemäß der überarbeiteten Definition des MSKCC-Scores. Somit hatten in TIVO-1 auch gemäß der überarbeiteten Definition 95% der Patienten ein gutes oder intermediäres Risikoprofil. Umgekehrt ist davon auszugehen, dass die meisten der Patienten in SWITCH auch nach der ursprünglichen Definition des MSKCC-Scores ein gutes oder intermediäres Risikoprofil aufwiesen: Zwar liegen keine entsprechenden Daten vor, aber es ist davon auszugehen, dass gemäß Therapiestandard bei den meisten Patienten eine Nephrektomie vorgenommen wurde. Somit dürfte das für die ursprüngliche Definition des MSKCC-Scores spezifische Risikokriterium „nicht erfolgte Nephrektomie“ bei den meisten Patienten nicht vorgelegen haben.</p> <p>Die Unterschiede in der Definition des MSKCC-Scores haben mithin keinen wesentlichen Einfluss auf die Zusammensetzung der Patientenpopulationen. Entsprechend können die</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenpopulationen in TIVO-1 und SWITCH hinsichtlich des Risikoprofils als hinreichend ähnlich erachtet werden. Damit sind die Populationen für einen indirekten Vergleich geeignet.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u> Die für Population A herangezogenen Patienten aus den Studien TIVO-1 und SWITCH sind hinsichtlich ihrer Prognose nach MSKCC-/Motzer-Score hinreichend vergleichbar.</p>	<p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tivozanib gegenüber Sunitinib über den Brückenkompator Sorafenib ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.</p>
S. 23	<p><b>Population C, Definition der Population:</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u> <i>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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u> Bei der Definition der im Dossier betrachteten Populationen wurde der Festsetzung durch den G-BA gefolgt, die das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung abbildet (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1). Population C umfasst demnach erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom „bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie,</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde“. Im Dossier wird durchgängig eine Kurzform hiervon verwendet („nach Zytokin-Vorbehandlung“). Dies ist aber im Sinne der Festsetzung durch den G-BA zu verstehen, wie in Modul 3A (Abschnitt 3.1) dargestellt.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier definierte und betrachtete „Population C“ entspricht genau dem Anwendungsgebiet für „Fragestellung 3“ und ist daher zur Nutzenbewertung für Fragestellung 3 heranzuziehen.</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>
S. 7	<p><b>Population C, Einschlusskriterien/Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie TIVO-1 auf Fragestellung 3 der Nutzenbewertung:</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>Die für die Fragestellung 3 relevante Population umfasst gemäß Fachinformation von Tivozanib Patientinnen und Patienten, die</i></p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.</i></p> <p><i>Darüber hinaus 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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u> Es ist richtig, dass die TIVO-1-Studienunterlagen eine Krankheitsprogression nach Zytokin-Therapie nicht explizit als Einschlusskriterium nennen. Im Studienbericht wird auch nicht explizit angegeben, dass bei allen eingeschlossenen Patienten mit Zytokin-Vortherapie unter dieser Vortherapie eine</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsprogression erfolgt war.</p> <p>Die typischen Ansprechraten für Zytokin-Therapie mit Interferon-alfa2a oder Interleukin-2 liegen im Bereich von 10 bis 15 % [6-10]. Die meisten Patienten sprechen auf eine solche Therapie also gar nicht an ("Small numbers of patients exhibit complete or partial responses to IFN-alpha and/or IL-2, but most patients do not respond and there are few long-term survivors." [11]). EUSA Pharma geht daher davon aus, dass die meisten der in die Studie TIVO-1 eingeschlossenen Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung unter dieser Vorbehandlung eine Krankheitsprogression erlitten hatten, da in diesem Setting eine neue Therapie in der Regel erst dann begonnen wird, wenn eine Progression eingetreten ist.</p> <p>Die weiteren Kriterien für die relevante Population (Vortherapie für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, keine Vortherapie mit VEGFR- oder mTOR-Inhibitoren) sind bei den betrachteten Patienten über die Einschlusskriterien der Studie erfüllt:</p> <p>Aus den Einschlusskriterien in der Studie TIVO-1 geht hervor, dass Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Vortherapie diese entweder zur Behandlung eines metastasierten Nierenzellkarzinoms erhalten haben mussten oder dass im adjuvanten Setting ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten eingetreten sein musste. Das hierbei relevante Einschlusskriterium Nr. 6 lautete gemäß Studienbericht zu TIVO-1 (Seite 51):</p>	<p>Nierenzellkarzinom erhalten und daraufhin einen Progress erlitten haben.</p> <p>Die vorgelegte Teilpopulation umfasst auch Patienten, welche die Zytokintherapie nicht für das fortgeschrittene Krankheitsstadium sondern im Rahmen einer neo- oder adjuvanten Therapie erhalten haben.</p> <p>Somit ist die Übertragbarkeit der im Dossier vorgelegten Ergebnisse der TIVO-1 Teilpopulation auf die relevante Population C nicht gegeben.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>“Treatment-naive patients, or patients who had received no more than 1 prior systemic treatment (immunotherapy including interferon-alfa or interleukin-2 based-therapy, chemotherapy, hormonal therapy or an investigational agent) for metastatic RCC. Postoperative or adjuvant systemic therapy was not counted as a prior therapy unless recurrence was detected within 6 months of completion of treatment, in which case it was counted as a prior therapy for metastatic disease.” [4]</p> <p>Aus der Formulierung des Einschlusskriteriums geht zudem hervor, dass die Patientinnen und Patienten nur dann als „mit Zytokinen vorbehandelt“ gewertet wurden, wenn sie innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Behandlung ein Rezidiv erlitten hatten (= Krankheitsprogression). Andernfalls galten die Personen als nicht vorbehandelt und wurden somit auch nicht der Population C zugerechnet.</p> <p>Bei 143 der 154 (93%) für die Population C selektierten Patienten (73 Patienten im Tivozanib-Arm und 70 Patienten im Sorafenib-Arm) erfolgte die Vorbehandlung mit Zytokinen; der Anteil an anderen Vortherapien ist auch gemäß Einschätzung des IQWiG vernachlässigbar (IQWiG-Nutzenbewertung, S. 18).</p> <p>Von den 143 Patienten mit bestätigter Zytokin-Vorbehandlung gilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei 26 Patienten (18 %) ist eine Behandlung im adjuvanten Setting und für 1 Patienten (1 %) im neoadjuvanten Setting</li> </ul>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dokumentiert. Entsprechend den Einschlusskriterien der Studie TIVO-1 mussten die Patienten mit adjuvanter Zytokin-Therapie innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv erlitten haben, um als „vortherapiert“ in die Studie eingeschlossen zu werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für 96 Patienten (67 %) wurde die Zytokin-Behandlung als Therapie im metastasierten/nicht-resezierbaren Setting dokumentiert.</li> <li>• Für 20 Patienten (14 %) fehlt die Dokumentation des Settings, unter dem die Zytokin-Behandlung durchgeführt wurde.</li> </ul> <p>EUSA Pharma geht davon aus, dass die Selektion der 154 Patienten (Population C in Modul 4A) als Population für die Fragestellung 3 sachgerecht und hinreichend war und die Population C somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann: Im metastasierten/nicht-resezierbaren Setting wird eine neue Therapie in der Regel erst dann begonnen, wenn eine Krankheitsprogression erfolgt ist. Die Patienten mit adjuvanter Therapie wurden nur dann als „vortherapiert“ eingeschlossen, wenn ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach Beginn der Zytokin-Therapie vorlag. Auch bei diesen Patienten ist das Merkmal „Krankheitsprogression“ erfüllt.</p> <p>Um dem Kritikpunkt des IQWiG zu begegnen, hat EUSA Pharma</p>	<p>Im Zuge des schriftlichen Stellungnahme-Verfahrens legte der</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der nur die Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Zytokin-Therapie im metastasierten/nicht-resezierbaren Setting dokumentiert wurde. Die detaillierte Analyse findet sich in Anhang 1 und 2 dieser Stellungnahme.</p> <p>In der folgenden Tabelle sind die relevanten Ergebnisse zur Herleitung des Zusatznutzens aufgeführt. Dabei sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (96 Patienten) der Hauptanalyse (154 Patienten) gegenübergestellt.</p> <table border="1" data-bbox="280 898 1144 1361"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="280 898 423 1023"></th> <th colspan="2" data-bbox="432 898 781 1023">Hauptanalyse: Patienten mit Vorbehandlung, wie in Modul 4A dargestellt</th> <th colspan="2" data-bbox="790 898 1144 1023">Sensitivitätsanalyse: Zytokin-Vorbehandlung, dokumentiert für metastasiertes /nicht-resezierbares Setting</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="280 1029 423 1185"></th> <th data-bbox="432 1029 629 1185">Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="638 1029 781 1185">Ableitung des Ausmaßes</th> <th data-bbox="790 1029 987 1185">Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="996 1029 1144 1185">Ableitung des Ausmaßes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="280 1192 1144 1230"><b>Mortalität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1236 423 1361">Gesamt-überleben</td> <td data-bbox="432 1236 629 1361">HR = 1,047 [0,648; 1,692]  31,0 vs. 33,2 Monate</td> <td data-bbox="638 1236 781 1361">Zusatznutzen nicht belegt</td> <td data-bbox="790 1236 987 1361">HR = 0,968 [0,537; 1,744]  31,0 vs. 32,0 Monate</td> <td data-bbox="996 1236 1144 1361">Zusatznutzen nicht belegt</td> <td data-bbox="1153 1236 1301 1361"></td> </tr> </tbody> </table>						Hauptanalyse: Patienten mit Vorbehandlung, wie in Modul 4A dargestellt		Sensitivitätsanalyse: Zytokin-Vorbehandlung, dokumentiert für metastasiertes /nicht-resezierbares Setting				Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes	Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes	<b>Mortalität</b>						Gesamt-überleben	HR = 1,047 [0,648; 1,692]  31,0 vs. 33,2 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	HR = 0,968 [0,537; 1,744]  31,0 vs. 32,0 Monate	Zusatznutzen nicht belegt		<p>pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen für die Teilpopulation vor, welche die Zytokintherapie ausschließlich im metastasierten/nicht resezierbaren Stadium erhielten (n=96).</p> <p>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.</p> <p>Die nachgereichten Daten zur Teilpopulation umfassen 44 Patienten im Tivozanib-Arm und 52 Patienten im Sorafenib-Arm.</p>	
		Hauptanalyse: Patienten mit Vorbehandlung, wie in Modul 4A dargestellt		Sensitivitätsanalyse: Zytokin-Vorbehandlung, dokumentiert für metastasiertes /nicht-resezierbares Setting																										
		Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes	Effektschätzer [95 %-KI] / med. Zeit bis Ereignis Tivozanib vs. z VT Sorafenib/ Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes																									
<b>Mortalität</b>																														
Gesamt-überleben	HR = 1,047 [0,648; 1,692]  31,0 vs. 33,2 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	HR = 0,968 [0,537; 1,744]  31,0 vs. 32,0 Monate	Zusatznutzen nicht belegt																										

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="5" data-bbox="271 528 1144 571"><b>Morbidität</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 571 427 938">PFS(IRR)</td> <td data-bbox="427 571 633 938">           Subgruppe Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr            HR = 2,113 [0,895; 4,990]            5,8 vs. 5,7 Monate             Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr            HR = 0,657 [0,403; 1,074]            14,6 vs. 9,2 Monate         </td> <td data-bbox="633 571 786 938">           Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr:            Zusatznutzen nicht belegt             Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:         </td> <td data-bbox="786 571 992 938">           Subgruppe Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr            HR = 2,843 [0,893; 9,058]            2,8 vs. 5,7 Monate             Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr            HR = 0,435 [0,236; 0,802]            18,3 vs. 9,1 Monate         </td> <td data-bbox="992 571 1144 938">           Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr:            Zusatznutzen nicht belegt             Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:         </td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 938 427 1385">PFS (Prüfarzt)</td> <td data-bbox="427 938 633 1385">           Subgruppe Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr            HR = 1,504 [0,712; 3,175]            7,3 vs. 9,2 Monate             Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr            HR = 0,609 [0,390; 0,950]            19,1 vs. 10,9 Monate            Ergebnissicherheit:            Hinweis         </td> <td data-bbox="633 938 786 1385">           Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar         </td> <td data-bbox="786 938 992 1385">           Subgruppe Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr            HR = 3,906 [1,207;12,641]            3,8 vs. 10,9 Monate             Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr            HR = 0,380 [0,219; 0,657]            22,2 vs. 8,2 Monate            Ergebnissicherheit:            Hinweis         </td> <td data-bbox="992 938 1144 1385">           Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar         </td> </tr> </tbody> </table>				<b>Morbidität</b>					PFS(IRR)	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 2,113 [0,895; 4,990] 5,8 vs. 5,7 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,657 [0,403; 1,074] 14,6 vs. 9,2 Monate	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Zusatznutzen nicht belegt  Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 2,843 [0,893; 9,058] 2,8 vs. 5,7 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,435 [0,236; 0,802] 18,3 vs. 9,1 Monate	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Zusatznutzen nicht belegt  Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:	PFS (Prüfarzt)	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 1,504 [0,712; 3,175] 7,3 vs. 9,2 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,609 [0,390; 0,950] 19,1 vs. 10,9 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,906 [1,207;12,641] 3,8 vs. 10,9 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,380 [0,219; 0,657] 22,2 vs. 8,2 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar	
<b>Morbidität</b>																				
PFS(IRR)	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 2,113 [0,895; 4,990] 5,8 vs. 5,7 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,657 [0,403; 1,074] 14,6 vs. 9,2 Monate	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Zusatznutzen nicht belegt  Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 2,843 [0,893; 9,058] 2,8 vs. 5,7 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,435 [0,236; 0,802] 18,3 vs. 9,1 Monate	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Zusatznutzen nicht belegt  Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr:																
PFS (Prüfarzt)	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 1,504 [0,712; 3,175] 7,3 vs. 9,2 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,609 [0,390; 0,950] 19,1 vs. 10,9 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,906 [1,207;12,641] 3,8 vs. 10,9 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,380 [0,219; 0,657] 22,2 vs. 8,2 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar																

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptomatik anhand FSKI-DRS <sup>a</sup>	HR = 0,775 [0,526; 1,142] 4,6 vs. 2,8 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	Subgruppe Alter <65 Jahre HR = 0,541 [0,302; 0,972] 5,6 vs. 2,8 Monate  Subgruppe Alter ≥65 Jahre HR = 2,133 [0,758; 6,001] 1,0 vs. 1,9 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 2,866 [0,736;11,167] 1,0 vs. 15,7 Monate  Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,611 [0,360; 1,037] 4,7 vs. 1,9 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	
	Symptomatik anhand EQ-5D-VAS <sup>b</sup>	HR = 0,698 [0,468; 1,041] 3,7 vs. 2,8 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	HR = 0,749 [0,446; 1,256] 3,7 vs. 2,8 Monate	Zusatznutzen nicht belegt	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>				
	<p><b>Lebensqualität</b></p>				
	FACT-G <sup>c</sup>	<p><i>Gesamtscore</i> HR = 0,807 [0,558; 1,168] 2,8 vs. 1,9 Monate</p> <p><i>Physische Komponente</i> HR = 0,924 [0,650; 1,312] 1,9 vs. 1,2 Monate</p> <p><i>Soziale Komponente</i> HR = 1,052 [0,719; 1,540] 2,8 vs. 2,8 Monate</p> <p><i>Emotionale Komponente</i> HR = 1,128 [0,754; 1,686] 3,9 vs. 5,6 Monate</p> <p><i>Funktionsfähigkeit</i> HR = 0,884 [0,608; 1,287] 2,8 vs. 1,9 Monate</p>	Zusatznutzen nicht belegt	<p><i>Gesamtscore</i> Subgruppe Alter &lt;65 Jahre HR = 0,623 [0,350; 1,109] 5,6 vs. 1,9 Monate</p> <p>Subgruppe Alter ≥65 Jahre HR = 2,480 [0,938; 6,552] 1,0 vs. 2,3 Monate</p> <p><i>Physische Komponente</i> Subgruppe Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe=1 HR = 354220000,000 [0,000; NA] 1,0 vs. NA Monate</p> <p>Subgruppe Anzahl metastatischer Orte</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>					
				<p>oder involvierter Organe<math>\geq</math>2            HR = 0,759 [0,485; 1,189]            1,9 vs. 1,0 Monate</p> <p><i>Soziale Komponente</i>            HR = 0,843 [0,510; 1,392]            3,1 vs. 2,8 Monate</p> <p><i>Emotionale Komponente</i>            HR = 1,355 [0,813; 2,259]            3,7 vs. 3,7 Monate</p> <p><i>Funktionsfähigkeit</i>            HR = 1,010 [0,629; 1,621]            1,9 vs. 1,9 Monate</p>		
	<b>Verträglichkeit</b>					
	Jegliches UE	HR = 0,637 [0,456; 0,890] 2,2 vs. 1,4 Wochen 97 % vs. 99 % Ergebnissicherheit:	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie:	Subgruppe weiblich HR = 1,633 [0,792; 3,368] 1,1 vs. 1,6 Wochen	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Hinweis	nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome)	<p>100 % vs. 100 %</p> <p>Subgruppe männlich HR = 0,617 [0,368; 1,034]</p> <p>4,1 vs. 1,6 Wochen</p> <p>100 % vs. 97 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose &lt;1 Jahr HR = 2,205 [0,735; 6,617]</p> <p>0,4 vs. 0,9 Wochen</p> <p>100 % vs. 100 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,599 [0,374; 0,957]</p> <p>2,7 vs. 1,6 Wochen</p> <p>100 % vs. 98 %</p>		
	UE mit CTCAE-Grad ≥3	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 1,301 [0,576; 2,938] 7,1 vs. 12,1 Wochen	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr:	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,103 [0,973; 9,894] 3,9 vs. 12,1 Wochen	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr:	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>83 % vs. 67 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr HR = 0,482 [0,298; 0,779] 44,7 vs. 9,6 Wochen 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Hinweis</p>	<p>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</p> <p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)</p>	<p>100 % vs. 67 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr HR = 0,521 [0,290; 0,939] 44,7 vs. 14,2 Wochen 60 % vs. 69 % Ergebnissicherheit: Hinweis</p>	<p>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</p> <p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)</p>	
	Schwerwiegende UE	<p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr HR = 3,519 [0,7282; 17,009] 73,0 vs. NA Wochen 44 % vs. 13 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit</p>	<p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</p>	<p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr HR = 9,298 [1,008; 85,786] 40,0 vs. NA Wochen 57 % vs. 11 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit</p>	<p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr: Größerer Schaden mit Ausmaß gering</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Diagnose $\geq$ 1 Jahr HR = 0,387 [0,157; 0,956] 157,9 vs. 156,3 Wochen 16 % vs. 27 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose $\geq$ 1 Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie: schwerwiegen de, schwere Symptome)	Diagnose $\geq$ 1 Jahr HR = 0,497 [0,183; 1,354] 157,9 vs. NA Wochen 23 % vs. 26 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose $\geq$ 1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	
	UE, die zum Therapieabbr uch führten	HR = 0,689 [0,277; 1,715] 157,9 vs. NA Wochen 12 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	HR = 0,932 [0,311; 2,788] 157,9 vs. NA Wochen 16 % vs. 13 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	
	Einzel-UE mit CTCAE- Grad $\geq$ 3 Lipase erhöht	HR = 0,097 [0,012; 0,770] NA vs. NA Wochen 1 % vs. 12 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegen de, schwere Symptome)	HR = 0,104 [0,013; 0,848] NA vs. NA Wochen 2 % vs. 15 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich (Kategorie: schwerwiegen de, schwere Symptome)	
	Einzel-UE mit CTCAE-	HR = 0,141 [0,032;	Geringerer Schaden mit	HR = 0,140 [0,017;	Kein geringerer	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="280 528 1158 930"> <tr> <td data-bbox="280 528 427 762">Grad <math>\geq 3</math> Palmar-plantares Erythrodermis-syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)</td> <td data-bbox="434 528 633 762">0,624] NA vs. NA Wochen 3 % vs. 17 % Ergebnissicherheit: Hinweis</td> <td data-bbox="640 528 788 762">Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)</td> <td data-bbox="795 528 994 762">1,122] NA vs. NA Wochen 2 % vs. 15 % Ergebnissicherheit: Hinweis</td> <td data-bbox="1001 528 1158 762">oder größerer Schaden belegt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 767 427 930">Einzel-UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Hypertonie</td> <td data-bbox="434 767 633 930">HR = 1,782 [0,871; 3,647] 191,6 vs. 140,9 Wochen 27 % vs. 17 %</td> <td data-bbox="640 767 788 930">Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</td> <td data-bbox="795 767 994 930">HR = 1,834 [0,813; 4,139] 191,6 vs. 140,9 Wochen 35 % vs. 21 %</td> <td data-bbox="1001 767 1158 930">Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 935 1158 1225">           CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR: Hazard Ratio; IRR: Independent Radiographic Review (unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; N: number (Anzahl); NA: nicht berechenbar; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie             (a) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte            (b) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 mm            (c) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte (Gesamtscore) oder 2 Punkte (Einzeldomänen)         </p> <p data-bbox="280 1294 1158 1391">           Die Punktschätzer zwischen der Haupt- und der Sensitivitätsanalyse zeigen sich, mit Berücksichtigung von erwartbaren zufälligen Schwankungen, als sehr konsistent.         </p>					Grad $\geq 3$ Palmar-plantares Erythrodermis-syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	0,624] NA vs. NA Wochen 3 % vs. 17 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)	1,122] NA vs. NA Wochen 2 % vs. 15 % Ergebnissicherheit: Hinweis	oder größerer Schaden belegt	Einzel-UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ Hypertonie	HR = 1,782 [0,871; 3,647] 191,6 vs. 140,9 Wochen 27 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	HR = 1,834 [0,813; 4,139] 191,6 vs. 140,9 Wochen 35 % vs. 21 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	
Grad $\geq 3$ Palmar-plantares Erythrodermis-syndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	0,624] NA vs. NA Wochen 3 % vs. 17 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)	1,122] NA vs. NA Wochen 2 % vs. 15 % Ergebnissicherheit: Hinweis	oder größerer Schaden belegt												
Einzel-UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ Hypertonie	HR = 1,782 [0,871; 3,647] 191,6 vs. 140,9 Wochen 27 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt	HR = 1,834 [0,813; 4,139] 191,6 vs. 140,9 Wochen 35 % vs. 21 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt												

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Sensitivitätsanalyse ergibt sich analog zur Hauptanalyse kein Zusatznutzen in den Endpunkten Gesamtüberleben, der Symptomatik nach FSKI-DRS und EQ-5D-VAS sowie der Lebensqualität.</p> <p>Im progressionsfreien Überleben zeigt sich ein Vorteil in der Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr, aber kein Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr.</p> <p>Auch in der Verträglichkeit finden sich signifikante Interaktionen nach der Zeit seit Diagnose.</p> <p>Für Patienten mit Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden mit Ausmaß gering für die schwerwiegenden UE. Dem steht ein beträchtlich geringerer Schaden im Einzel-UE „Lipase erhöht“ mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> für die gesamte Population gegenüber.</p> <p>Für Patienten mit Zeit seit Diagnose von mindestens einem Jahr zeigt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering für alle UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und wiederum den beträchtlich geringeren Schaden im Einzel-UE „Lipase erhöht“ mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> für die gesamte Population.</p> <p>Folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Gesamtaussage</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>zum Zusatznutzen gemäß der Sensitivitätsanalyse:</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"><b>Zusatznutzen</b></th> <th style="width: 50%;"><b>Größerer Schaden</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> (erheblich, Hinweis)</li> </ul> </li> <li>• Einzel-UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Lipase erhöht (beträchtlich, Hinweis)</li> </ul> </td> <td> <p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwerwiegende UE (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td> <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul> </td> <td> <p>Morbidität</p> <p>–</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zeigen sich sehr konsistent zu den in Modul 4A für Population C dargestellten Ergebnissen. Die Unterschiede im Ausmaß des herleitbaren Zusatznutzens beruhen zumeist auf dem kleineren Stichprobenumfang der in die Sensitivitätsanalyse aufgenommenen Patientenpopulation.</p>	<b>Zusatznutzen</b>	<b>Größerer Schaden</b>	<p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> (erheblich, Hinweis)</li> </ul> </li> <li>• Einzel-UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Lipase erhöht (beträchtlich, Hinweis)</li> </ul>	<p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwerwiegende UE (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Morbidität</p> <p>–</p>	
<b>Zusatznutzen</b>	<b>Größerer Schaden</b>							
<p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math> (erheblich, Hinweis)</li> </ul> </li> <li>• Einzel-UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> Lipase erhöht (beträchtlich, Hinweis)</li> </ul>	<p>Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>&lt; 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwerwiegende UE (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul>							
<p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit Diagnose <math>\geq 1</math> Jahr                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Morbidität</p> <p>–</p>							

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der zusätzlichen Sensitivitätsanalyse konnte der Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib für die Fragestellung 3 noch einmal dokumentiert werden.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die für Population C ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1 bildet die relevante Population für die Fragestellung 3 angemessen ab und ist zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	
S. 7, S. 18	<p><b>Population C, Relevanz:</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>Eine genauere Prüfung der Übertragbarkeit ist aber auch nicht relevant, da eine Zytokintherapie aktuell im deutschen Versorgungskontext kaum noch angewandt wird.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Es ist nicht gerechtfertigt, die Nutzenbewertung für Population C unter Hinweis auf eine nicht mehr gegebene Relevanz dieser Population nicht durchzuführen.</p> <p>Der G-BA hat für die Population C eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt und dies damit begründet, dass das Anwendungsgebiet von Tivozanib diese Teilpopulation umfasse ([12], siehe auch Modul 3A).</p> <p>Die relevante S3-Leitlinie nennt die Zytokin-Therapie als</p>	<p>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.</p> <p>Die nachgereichten Daten zur Teilpopulation umfassen 44</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieoption unter bestimmten Voraussetzungen: „Auch wenn die klassischen Zytokin-basierten Therapien heute nicht mehr zum Einsatz kommen, stellt die hochdosierte intravenöse IL-2-Gabe für Patienten mit oligo-metastatischem Befall und sehr gutem Allgemeinzustand eine alternative Therapieoption in der Erstlinie dar.“ [3]</p> <p>Schließlich hat der G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Axitinib vom 21. September 2017 [13] auf Basis genau dieser Population einen Beschluss gefasst und damit die Relevanz dieser Population ebenfalls bestätigt.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u> Die für Population C ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1 ist zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Patienten im Tivozanib-Arm und 52 Patienten im Sorafenib-Arm.</p>
<p>S. 19/20</p>	<p><b>Population C: Datenschnitte</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>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</i></p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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 Studienberichtangaben auf Daten, die bis Januar 2015 erhoben wurden. Weder der Datenschnitt Juli 2013 noch der Zeitpunkt der UE-Nacherhebung bis Januar 2015 waren präspezifiziert.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Die vorgelegten Daten der Studie TIVO-1 wurden für den Datenschnitt dargestellt, der auch Basis für den klinischen Studienbericht war. Der Datenschnitt für die Datenbank war dabei der 20. Januar 2015. Das IQWiG merkt richtigerweise an, dass der Erhebungszeitraum für die patientenberichteten Endpunkte der Studie TIVO-1 zwischen dem 11. Februar 2010 und dem 10. Juni 2013 lag. Daran anschließend wurden Patienten im Rahmen der Extensionsstudie AV-951-09-902 weiterbehandelt, und zwar mit der ursprünglich in TIVO-1 zugeteilten Therapie. In der Extensionsphase wurden die patientenberichteten Endpunkte aber nicht mehr erhoben. Die Daten zur Sicherheit und dem Gesamtüberleben der Patienten, die in die Extensionsstudie eingeschlossen wurden, wurden bis zum 20. Januar 2015 in der</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyse der TIVO-1-Studie berücksichtigt, da sich die Behandlung dieser Patienten nicht geändert hatte, d.h. die Patienten wie zuvor in TIVO-1 weiterbehandelt und beobachtet wurden. (Dies gilt nicht für 14 Patienten des Sorafenib-Arms mit Cross-over zu Tivozanib in der Extensionsstudie; diese Patienten wurden in der Analyse bis zum Cross-over berücksichtigt.)</p> <p>Damit ergab sich eine längere Beobachtungszeit für die Sicherheitsendpunkte und das Gesamtüberleben als für die patientenberichteten Endpunkte.</p> <p>Der relevante Datenschnitt für die Datenbank der Studie TIVO-1 inklusive der Nachverfolgung in der Extensionsphase ist damit der 20. Januar 2015 mit Beobachtungszeiten bis 10. Juni 2013 für die patientenberichteten Endpunkte und 20. Januar 2015 für die Sicherheitsendpunkte und das Gesamtüberleben.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Daten zum Datenschnitt 20. Januar 2015 mit Erhebungszeiträumen bis 10. Juni 2013 für die patientenberichteten Endpunkte und bis 20. Januar 2015 für die Sicherheitsendpunkte und das Gesamtüberleben sind vollumfänglich dargestellt und bewertbar.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25	<p><b>Studienregistersuche</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>Die Suchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Diese Aussage des IQWiG ist nicht zutreffend. Wie in Modul 4A (Anhang 4-B) dargestellt, wurden alle Suchen in clinicaltrials.gov – also auch die zu Pazopanib und Sunitinib – korrekt mit großgeschriebenem booleschen Operator OR durchgeführt. Entsprechend wurden in Modul 4A für die Suche zu Pazopanib auch 16 und nicht 11 Treffer berichtet.</p> <p>Es gibt außerdem keinen Anhaltspunkt dafür, dass durch etwaige</p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mängel in den Suchstrategien relevante Studien nicht gefunden wurden. Auch das IQWiG hat keine weiteren geeigneten Studien identifiziert, die für die Nutzenbewertung hätten herangezogen werden können.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studienregistersuche deckt wie auch die bibliografische Literaturrecherche alle relevanten Studien ab.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
S. 34	<p><b>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u> <i>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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u> Es ist richtig, dass die Herleitung der Zielpopulation mit</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten im Beschluss handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unsicherheiten behaftet ist, wie auch in Modul 3A dargestellt. Die Einschätzung des IQWiG, dass nicht unbedingt alle Patienten aus der 1-Jahres-Prävalenz für eine Erstlinientherapie infrage kommen, wird im Grundsatz geteilt, es kann aber aus Mangel an Daten zu diesem Aspekt keine Quantifizierung durchgeführt werden. In der vorgenommenen Berechnung ist aber gewährleistet, dass die Obergrenze der Patientenpopulation jedenfalls nicht zu gering kalkuliert wird.</p> <p>Dieses Vorgehen zur Herleitung der Patientenzahlen orientiert sich am Nutzendossier für Axitinib [14], wie in Modul 3 ausgeführt (siehe auch IQWiG-Bericht, S. 30), mit analogen Unsicherheiten.</p> <p>Bei der Beschlussfassung im Nutzenbewertungsverfahren zu Axitinib wurden die ermittelten Patientenpopulationen vom G-BA übernommen [13]. Entsprechend sollten auch die in diesem Dossier ermittelten Zahlen für die Zielpopulation akzeptiert werden.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Trotz der Unsicherheiten in der Bestimmung der Zielpopulation sind die Zahlen hinreichend plausibel und sollten berücksichtigt werden.</p>	<p>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 vortherapiert</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>war. Dieser Anteil kommt für eine Erstlinientherapie jedoch nicht mehr infrage, so dass die Werte der Teilpopulationen a) und b) tendenziell überschätzt sind.</p> <p>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.</p>
S. 35	<p><b>Kosten</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>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</i></p>	

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>beziehungsweise 224 Behandlungstage mit Sunitinib.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma</u></p> <p>Die Fachinformation von Sunitinib nennt keine maximale Behandlungsdauer [15]. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für Sunitinib wurde in Modul 3A daher eine Behandlungsdauer von 52 Wochen zugrunde gelegt. Um eine Behandlung über die gesamten 52 Wochen zu gewährleisten, sind nicht nur 8 komplette Zyklen à 6 Wochen nötig, sondern auch noch die ersten 4 Wochen des neunten Zyklus. Dies ist in der Kostenkalkulation in Modul 3A entsprechend dargestellt.</p> <p>Dies entspricht der Vorgabe im Dossier (Kapitel 3.3.1): „Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen.“</p> <p>Die Betrachtungsweise des IQWiG deckt hingegen nicht ein ganzes Jahr ab.</p> <p><u>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Verbrauch und die Kosten für die Therapie mit Sunitinib sollten, wie im Dossier dargestellt, ein komplettes Jahr (52 Wochen) umfassen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35	<p><b>Verbrauch</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>Für Sunitinib setzt der pU eine Dosis von 50 mg bis 75 mg pro Gabe an. Laut Fachinformation 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.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Möglicherweise notwendige Dosisreduktionen wurden bei der Kalkulation des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten generell nicht berücksichtigt (siehe Modul 3A, S. 56).</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36	<p><b>Kosten</b></p> <p><u>Anmerkung IQWiG:</u></p> <p><i>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 beispielsweise die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion und bei Tivozanib die Untersuchung auf Proteinurie.</i></p> <p><u>Position EUSA Pharma:</u></p> <p>Zusätzlich notwendige Kosten wurden bei der Kostenkalkulation nicht berücksichtigt, wenn sie nicht über die üblichen Aufwendungen einer (uro-)onkologischen Behandlung hinausgehen (beispielsweise Untersuchung auf Proteinurie). Insbesondere bestehen diesbezüglich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Therapien. Daher wurden solche Aufwendungen (zum Beispiel Labor, Routinekontrollen etc.) in der Kostenkalkulation nicht berücksichtigt, wie in Modul 3A (Seite 62) ausgeführt.</p> <p>Dieses Vorgehen entspricht der Beschlusspraxis des G-BA, zum Beispiel bei der Nutzenbewertung von Nivolumab [16] oder Axitinib [13].</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: EUSA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hinausgehen, werden nicht abgebildet.

**Nutzendossier für Tivozanib  
zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms**

**Sensitivitätsanalysen -  
Population C, eingeschränkt auf Patienten mit dokumentierter  
Zytokin-Vorbehandlung im metastasierten/nicht-resezierbaren  
Setting**

Version 1

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Mortalität</b> .....	<b>86</b>
1.1	Gesamtüberleben .....	86
<b>2</b>	<b>Morbidität</b> .....	<b>87</b>
2.1	PFS IRR.....	87
2.2	PFS (Bewertung des Prüfarztes) .....	88
<b>3</b>	<b>Lebensqualität</b> .....	<b>89</b>
3.1	FACT-G .....	89
3.2	FKSI-DRS.....	93
3.3	EQ-5D (MCID=7mm).....	94
3.4	EQ-5D (MCID=10mm).....	95
<b>4</b>	<b>Verträglichkeit</b> .....	<b>96</b>
4.1	Jegliches UE .....	96
4.2	UE Grad $\geq 3$ .....	97
4.3	Schwerwiegende UE .....	98
4.4	UE, die zum Therapieabbruch führten .....	99
4.5	Hypertonie, Grad $\geq 3$ .....	100
4.6	Fatigue, Grad $\geq 3$ .....	101
4.7	Lipase increased, Grad $\geq 3$ .....	102
4.8	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Grad $\geq 3$ .....	103
4.9	Diarrhoea, Grad $\geq 3$ .....	104

# 1 Mortalität

## 1.1 Gesamtüberleben

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben (Monate)</b>					
Population C	20/44 (45,45)	31,0 [15,8; NA]	25/52 (48,08)	32,0 [19,5; NA]	0,968 [0,537; 1,744] 0,9129

KI = Konfidenzintervall

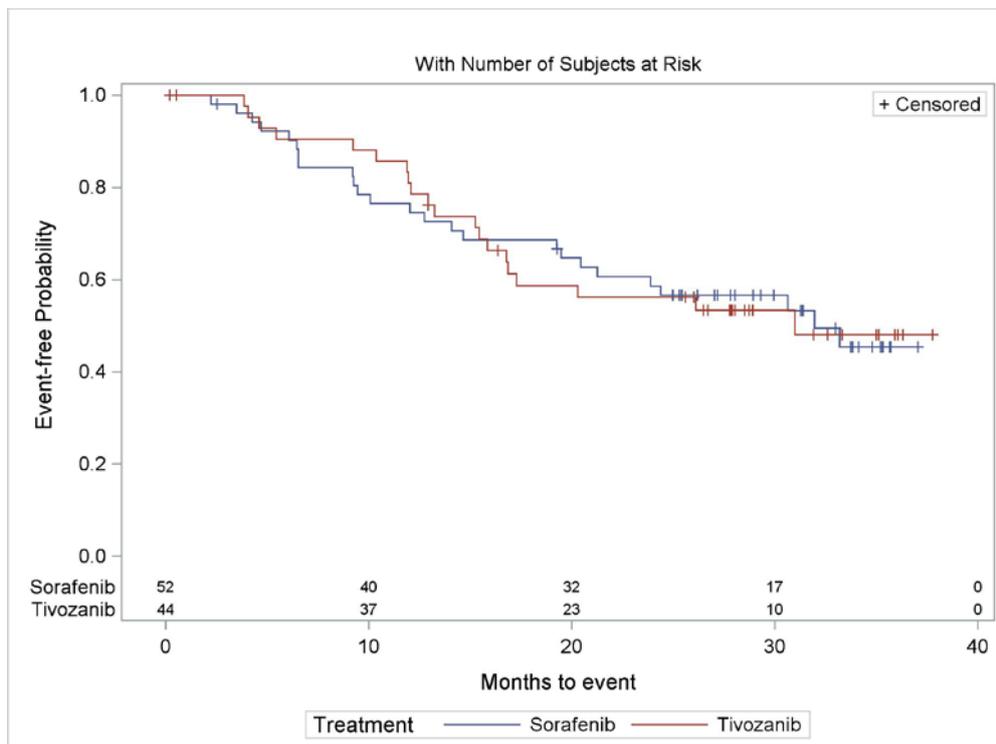


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Gesamtüberleben" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

## 2 Morbidität

### 2.1 PFS IRR

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (IRR)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR) (Monate)</b>					
Population C	24/44 (54,55)	13,0 [9,2; 18,3]	37/52 (71,15)	7,5 [5,6; 9,3]	0,569 [0,335; 0,966] 0,0343

KI = Konfidenzintervall

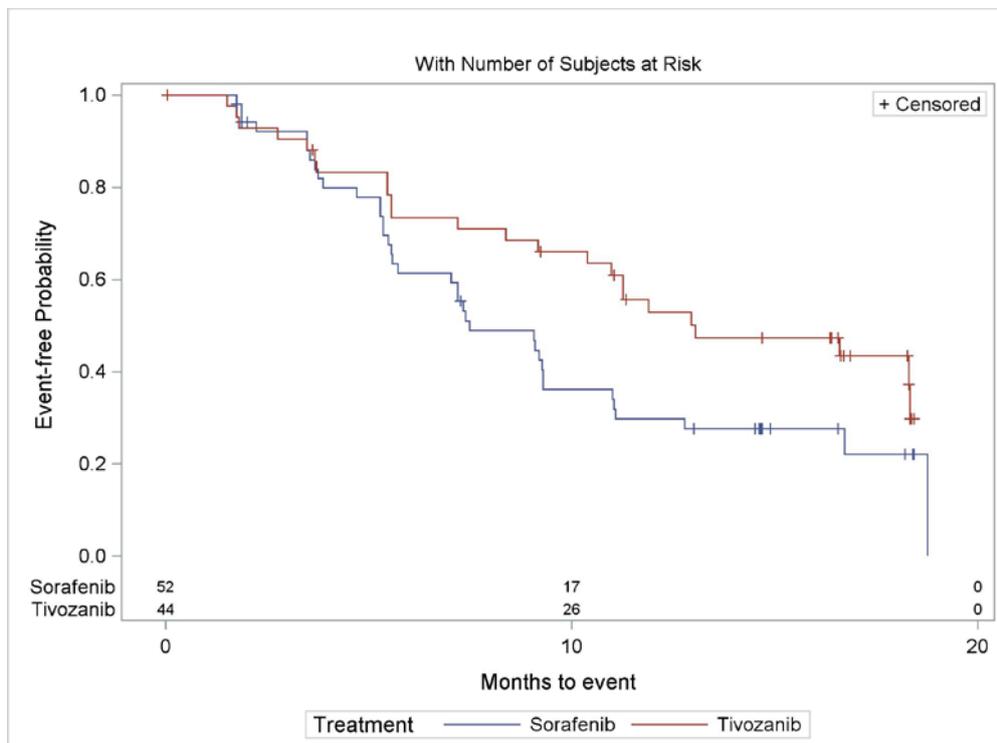


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (IRR)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

## 2.2 PFS (Bewertung des Prüfarztes)

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes) (Monate)</b>					
Population C	29/44 (65,91)	18,4 [9,2; 27,5]	45/52 (86,54)	9,1 [7,2; 11,0]	0,514 [0,317; 0,833] 0,0060

KI = Konfidenzintervall

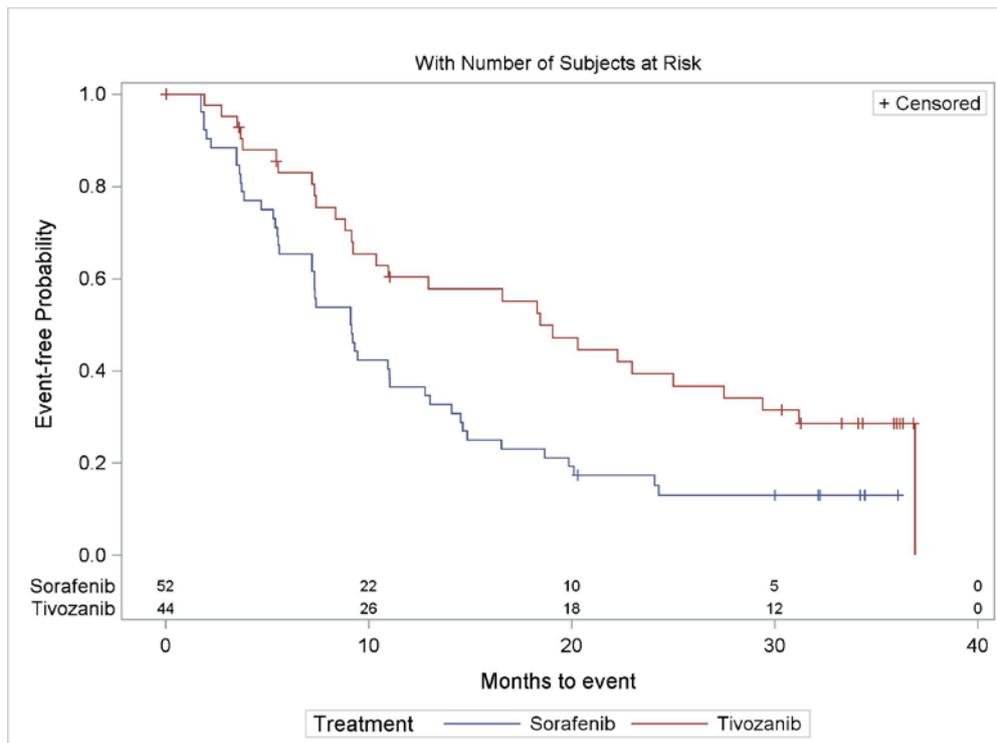


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

### 3 Lebensqualität

#### 3.1 FACT-G

Tabelle x.xx: Ergebnisse für die Endpunkte "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Population	Tivozanib		Sorafenib		Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate)</b>					
Population C	34/42 (80,95)	1,9 [1,0; 3,8]	39/51 (76,47)	1,9 [1,8; 2,8]	0,943 [0,586; 1,518] 0,8093
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate)</b>					
Population C	38/42 (90,48)	1,9 [1,0; 2,8]	45/52 (86,54)	1,1 [1,0; 1,9]	0,825 [0,528; 1,288] 0,3961
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate)</b>					
Population C	30/43 (69,77)	3,1 [1,8; 10,2]	36/52 (69,23)	2,8 [1,8; 3,7]	0,843 [0,510; 1,392] 0,5031
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate)</b>					
Population C	32/42 (76,19)	3,7 [1,9; 6,4]	29/51 (56,86)	3,7 [1,9; NA]	1,355 [0,813; 2,259] 0,2414
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate)</b>					
Population C	35/43 (81,40)	1,9 [1,0; 3,7]	36/51 (70,59)	1,9 [1,1; 3,7]	1,010 [0,629; 1,621] 0,9676
KI = Konfidenzintervall FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy - General NA = nicht berechenbar					

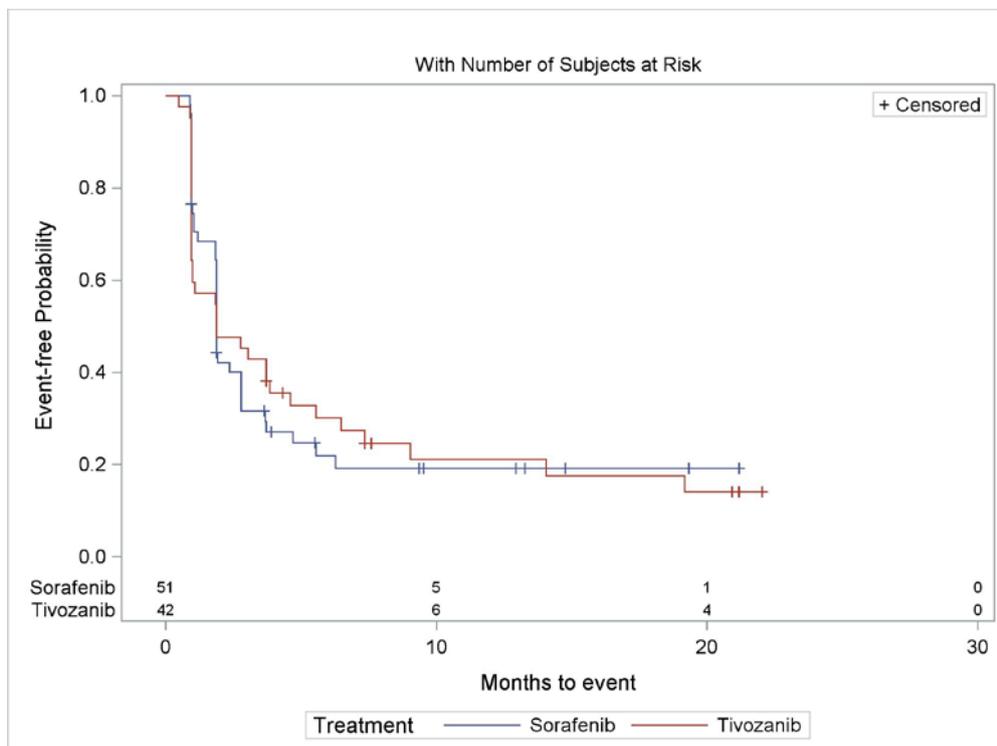


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Gesamtscore (Monate)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

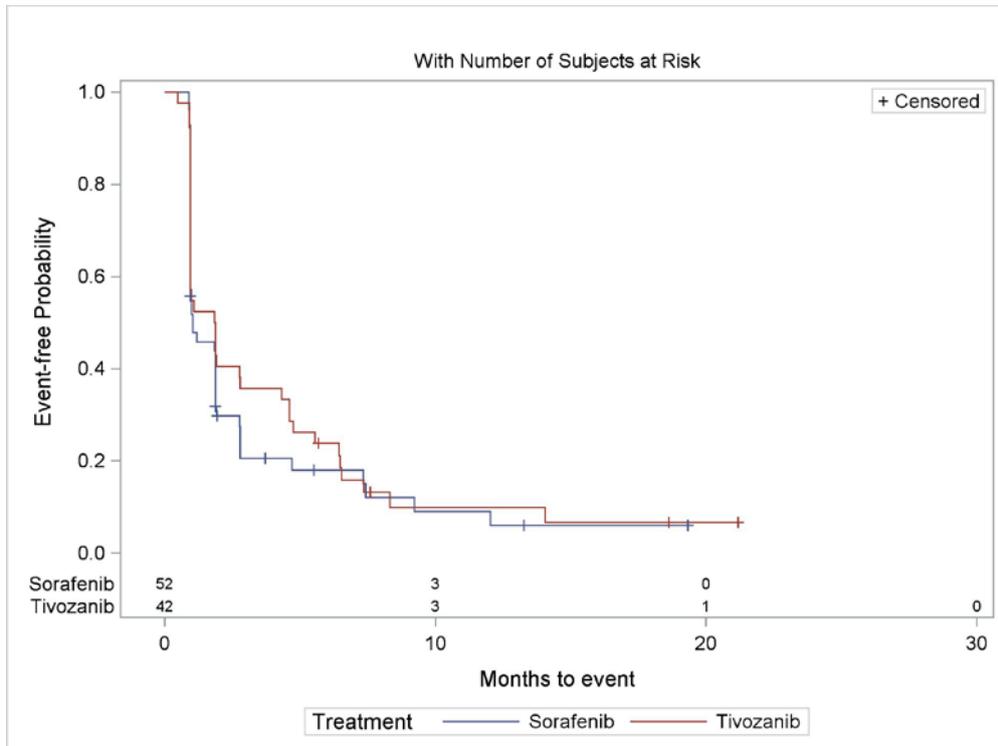


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - physische Komponente (Monate)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

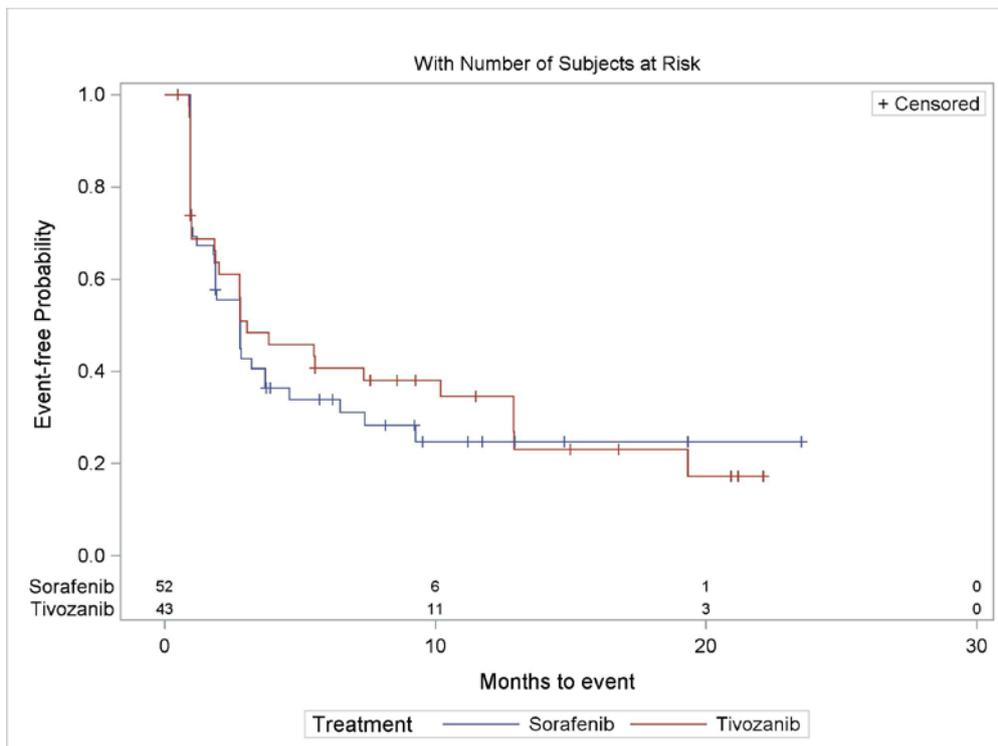


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - soziale Komponente (Monate)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

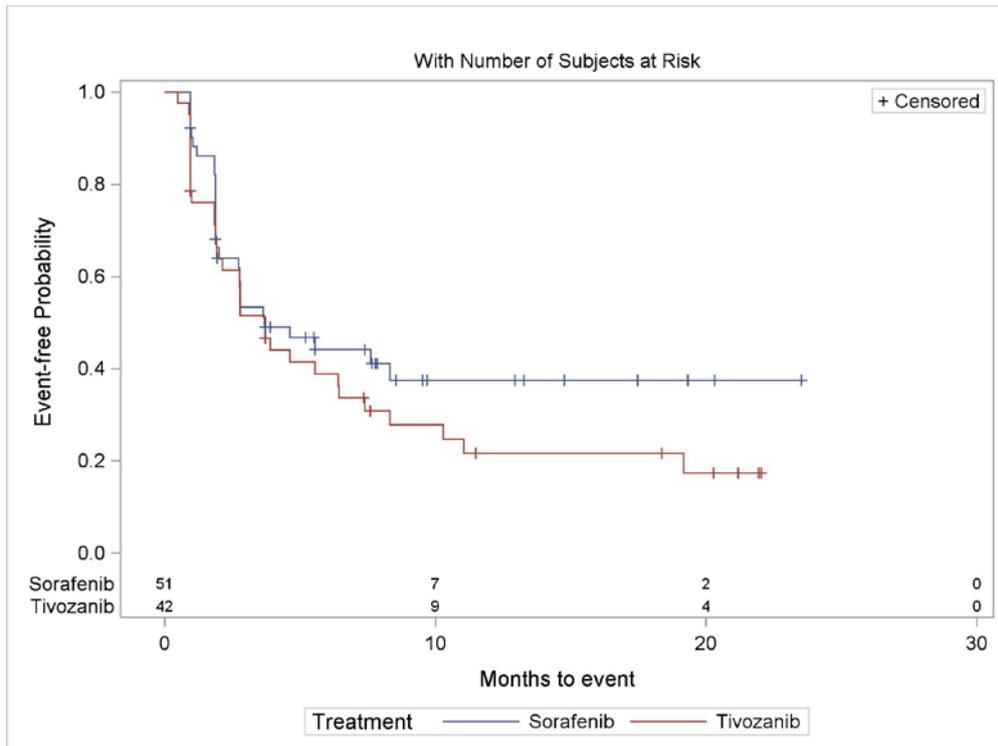


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - emotionale Komponente (Monate)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

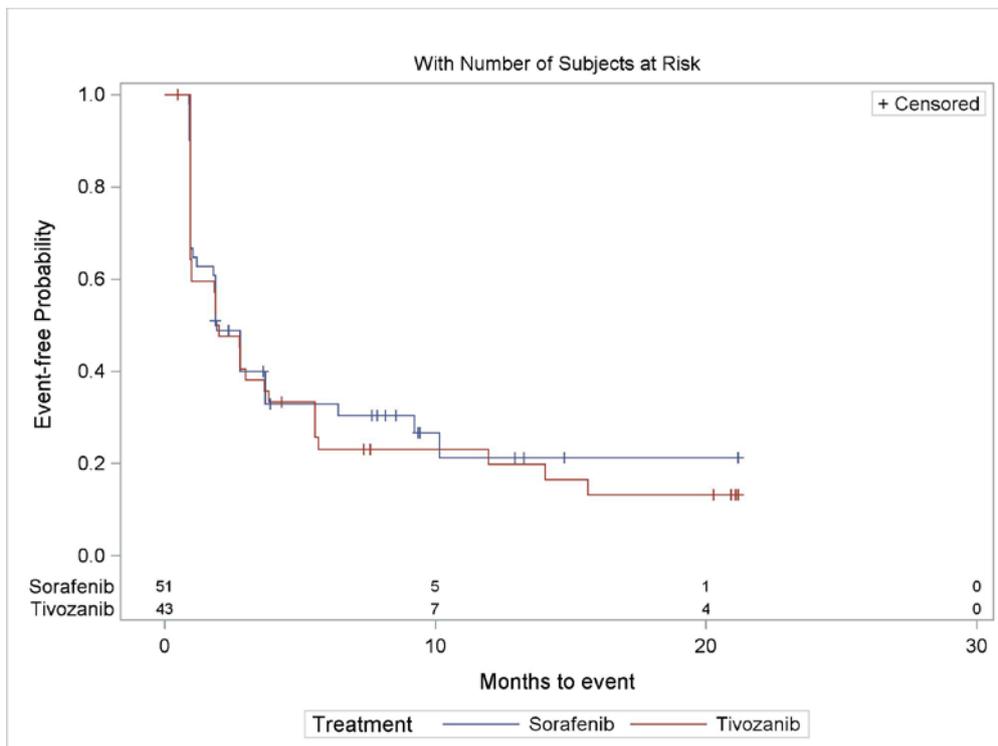


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Funktionsfähigkeit (Monate)" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

### 3.2 FKSI-DRS

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate)</b>					
Population C	32/42 (76,19)	4,6 [1,9; 6,4]	40/51 (78,43)	2,8 [1,9; 3,6]	0,779 [0,485; 1,251] 0,3002

KI = Konfidenzintervall  
 FKSI-DRS = Disease Related Symptom Scale of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Advanced Kidney Cancer Symptom Index

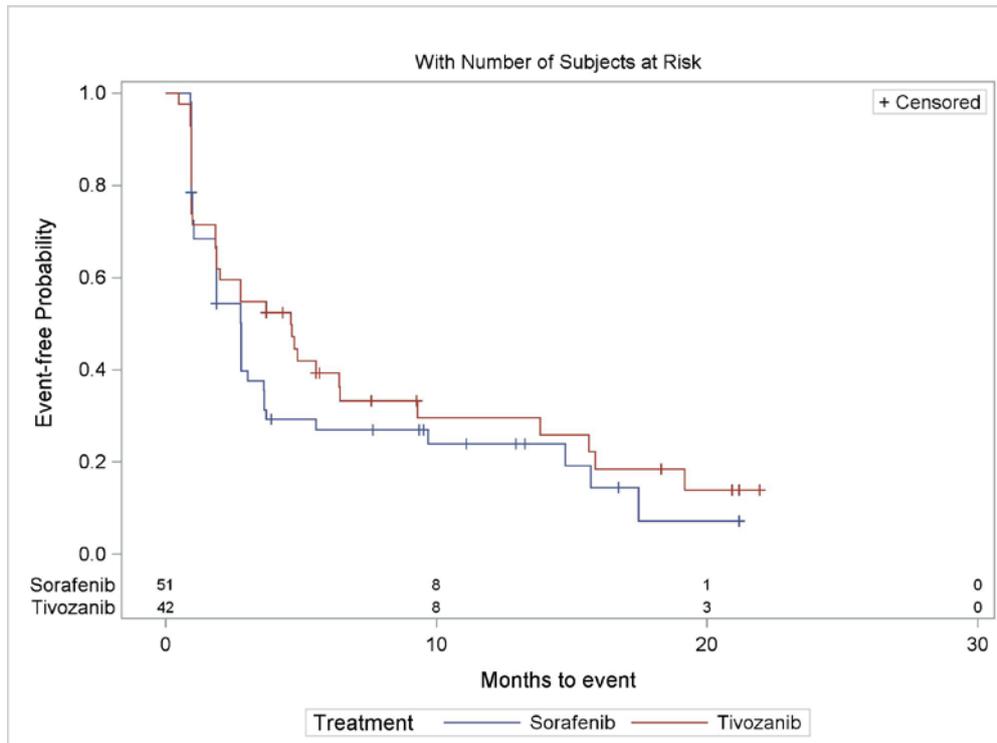


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

### 3.3 EQ-5D (MCID=7mm)

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7mm" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm</b>					
Population C	25/42 (59,52)	3,7 [1,0; NA]	36/52 (69,23)	2,8 [1,1; 4,6]	0,749 [0,446; 1,256] 0,2710

KI = Konfidenzintervall  
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions

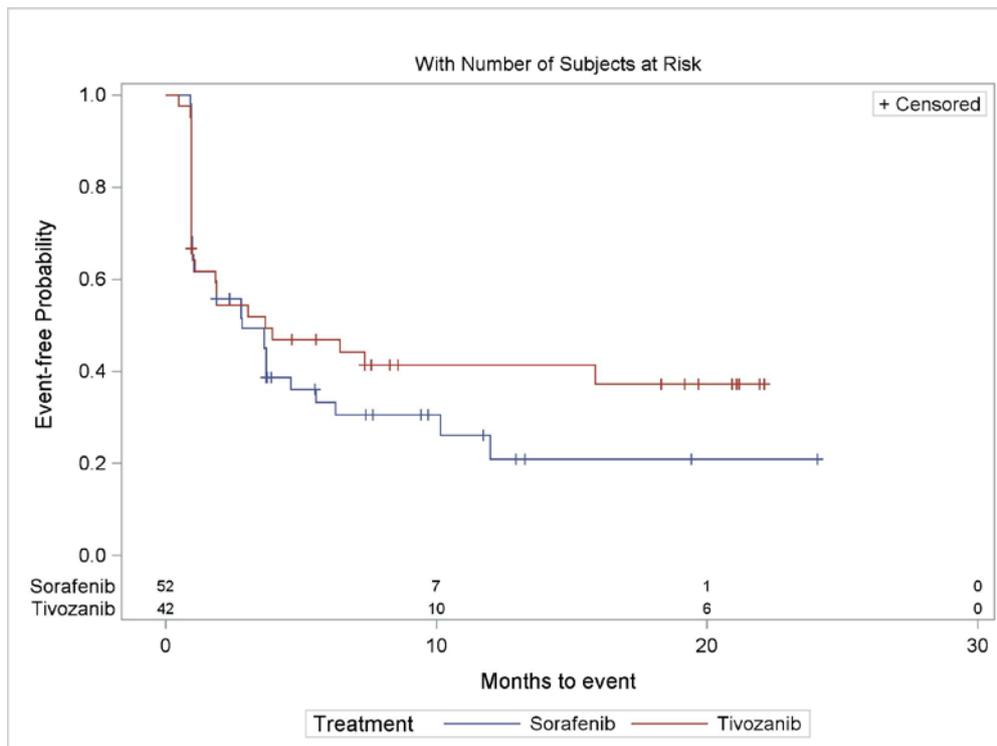


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 7mm" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

### 3.4 EQ-5D (MCID=10mm)

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 10mm" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 10mm</b>					
Population C	24/42 (57,14)	4,9 [1,1; NA]	34/52 (65,38)	3,7 [1,8; 5,6]	0,754 [0,444; 1,281] 0,2946

KI = Konfidenzintervall  
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions

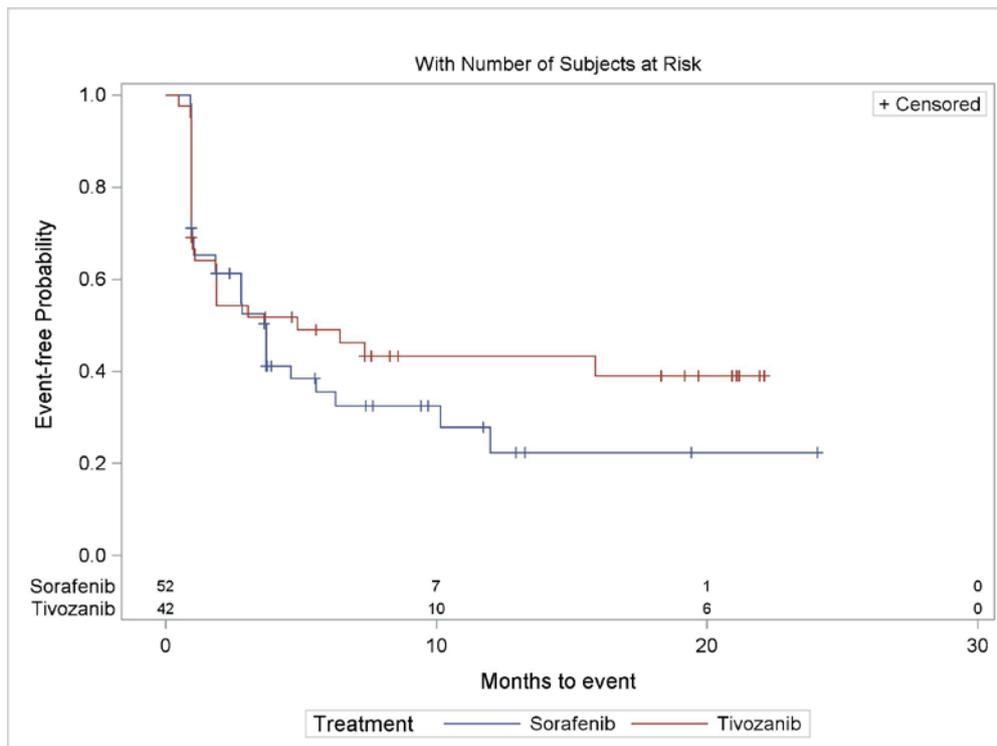


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 10mm" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

## 4 Verträglichkeit

### 4.1 Jegliches UE

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen)</b>					
Population C	43/43 (100,00)	2,3 [1,1; 4,1]	51/52 (98,08)	1,6 [1,1; 2,1]	0,761 [0,500; 1,157] 0,2001

KI = Konfidenzintervall

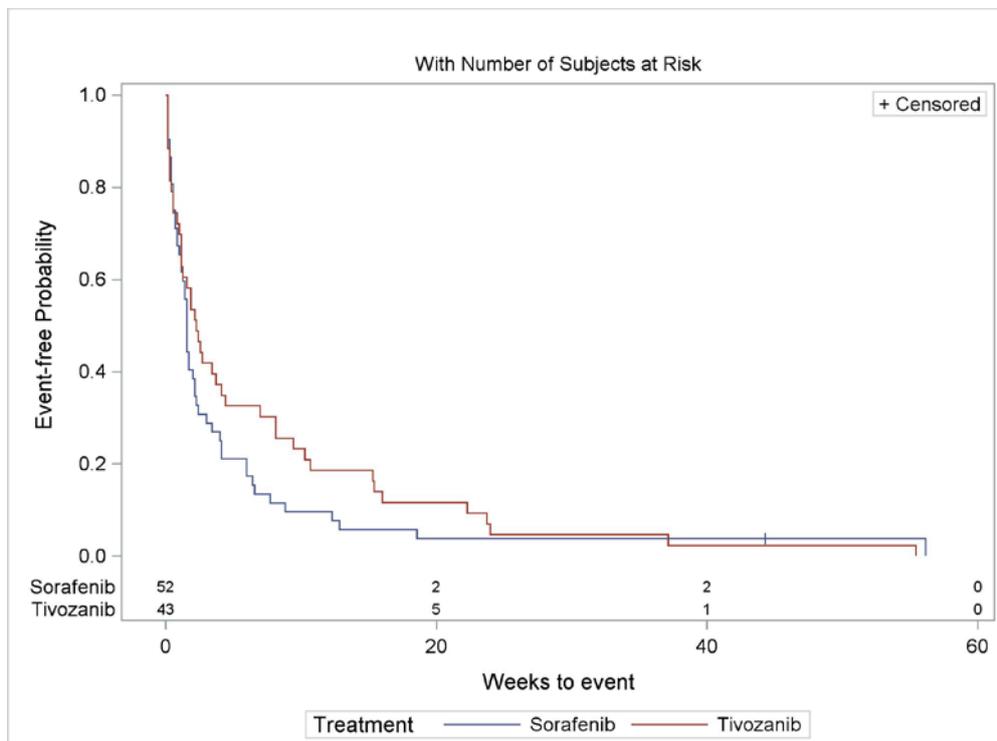


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

## 4.2 UE Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	29/43 (67,44)	28,1 [15,4; 173,0]	36/52 (69,23)	12,2 [5,0; 39,1]	0,715 [0,430; 1,187] 0,1929

KI = Konfidenzintervall

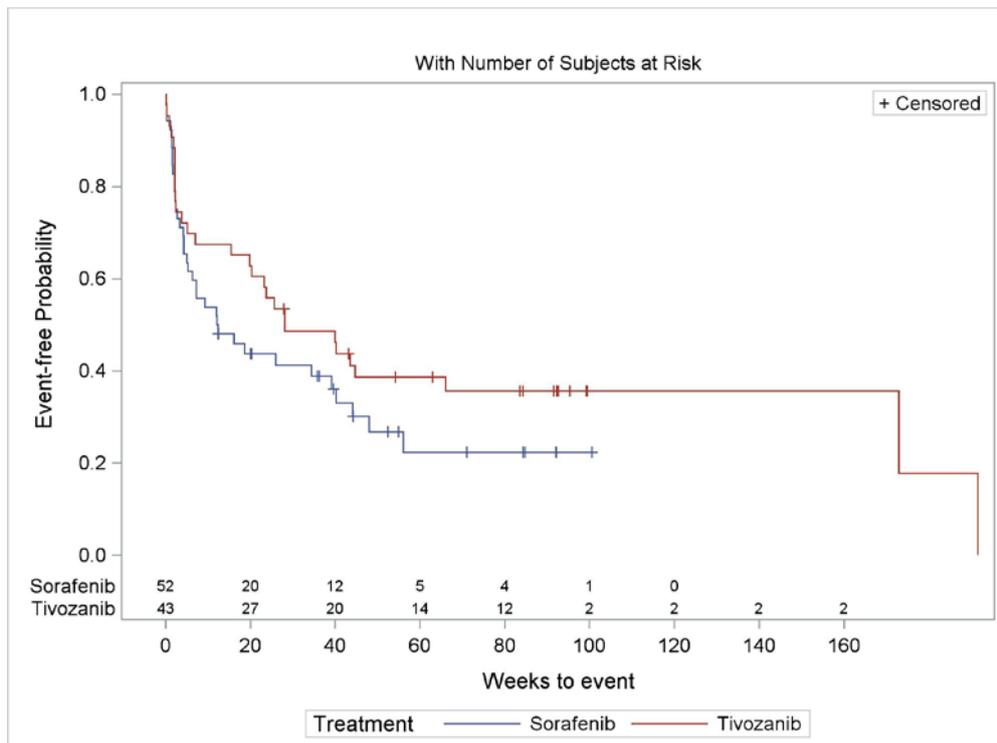


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

### 4.3 Schwerwiegende UE

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen)</b>					
Population C	13/43 (30,23)	157,9 [157,9; 173,0]	13/52 (25,00)	NA [NA; NA]	0,818 [0,357; 1,871] 0,6332
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

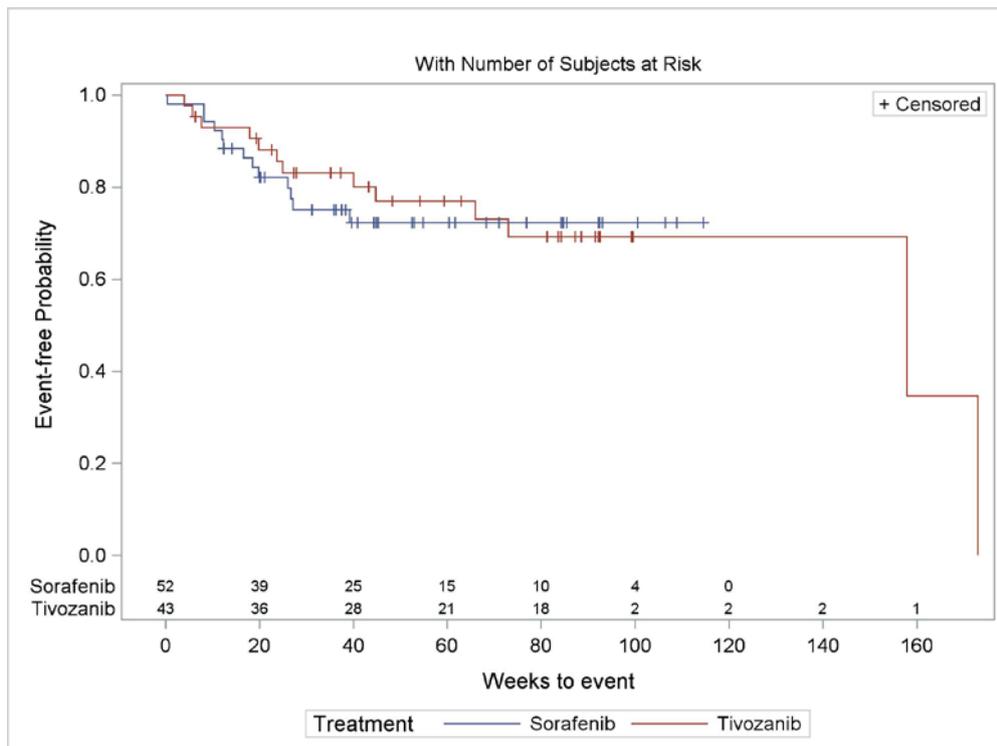


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.4 UE, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen)</b>					
Population C	7/43 (16,28)	157,9 [NA; NA]	7/52 (13,46)	NA [NA; NA]	0,932 [0,311; 2,788] 0,8994
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

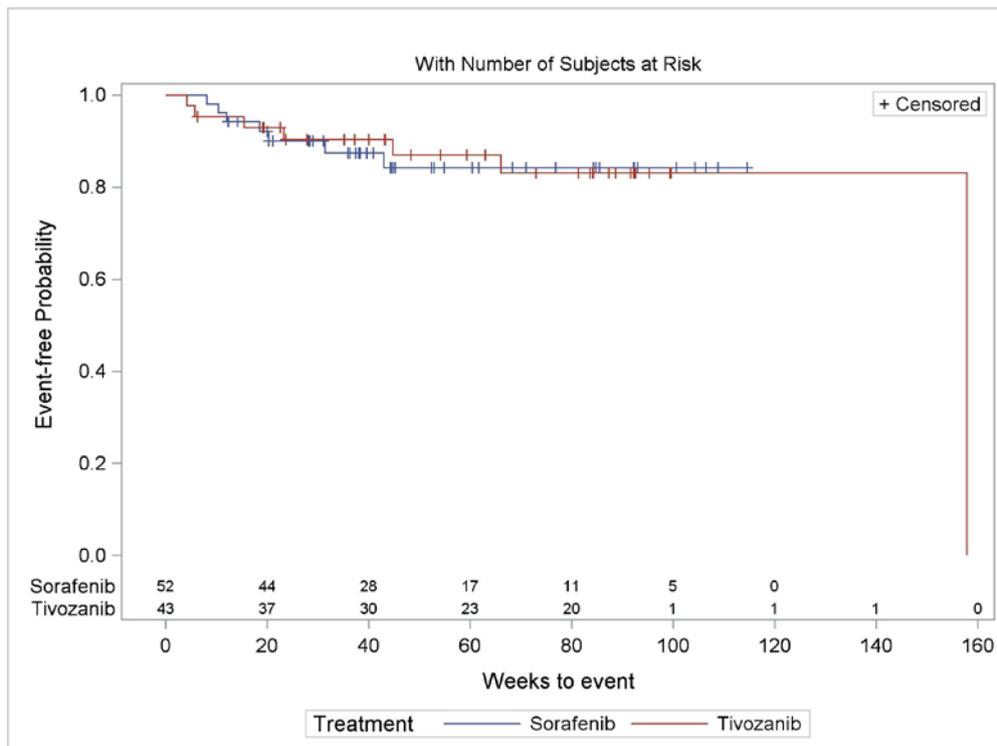


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte" aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.5 Hypertonie, Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE Hypertonie vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	15/43 (34,88)	191,6 [NA; NA]	11/52 (21,15)	140,9 [NA; NA]	1,834 [0,813; 4,139] 0,1380
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

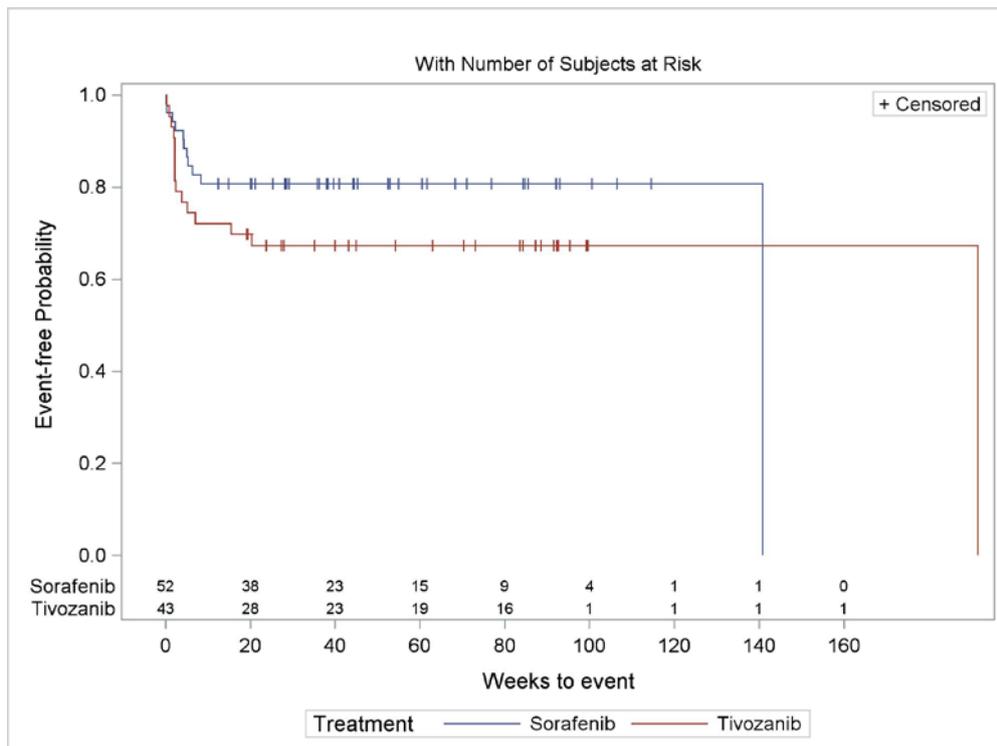


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE Hypertonie vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.6 Fatigue, Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE Fatigue vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	2/43 (4,65)	NA [NA; NA]	2/52 (3,85)	NA [NA; NA]	1,037 [0,146; 7,381] 0,9708
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

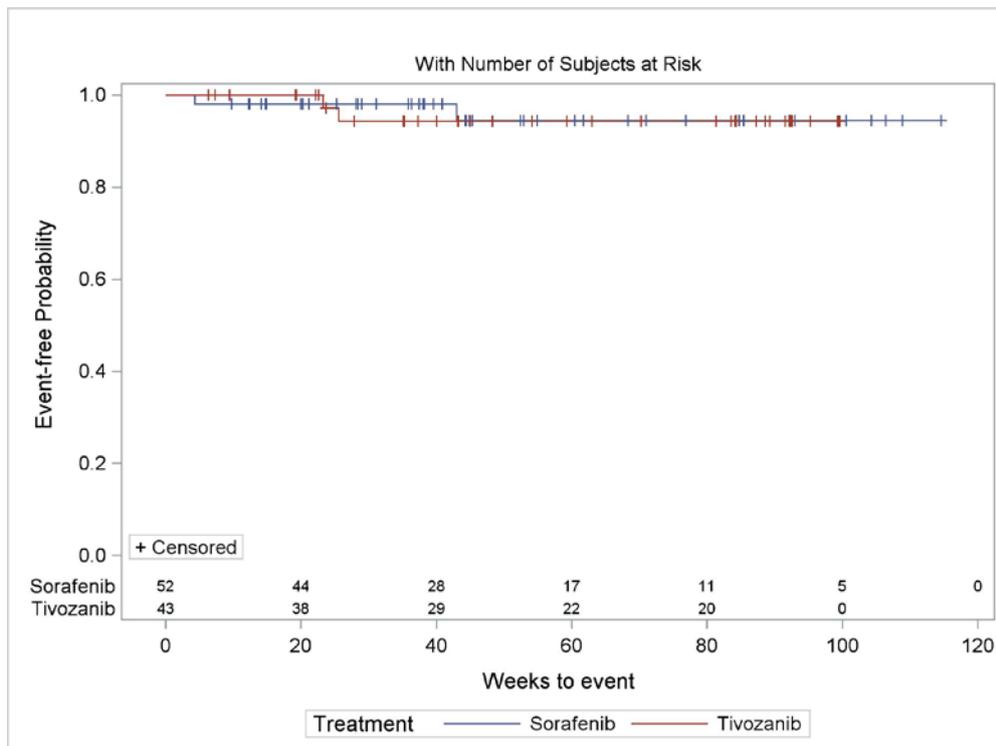


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE Fatigue vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.7 Lipase increased, Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens UE Lipase erhöht vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	1/43 (2,33)	NA [NA; NA]	8/52 (15,38)	NA [72,1; NA]	0,104 [0,013; 0,848] 0,0109
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

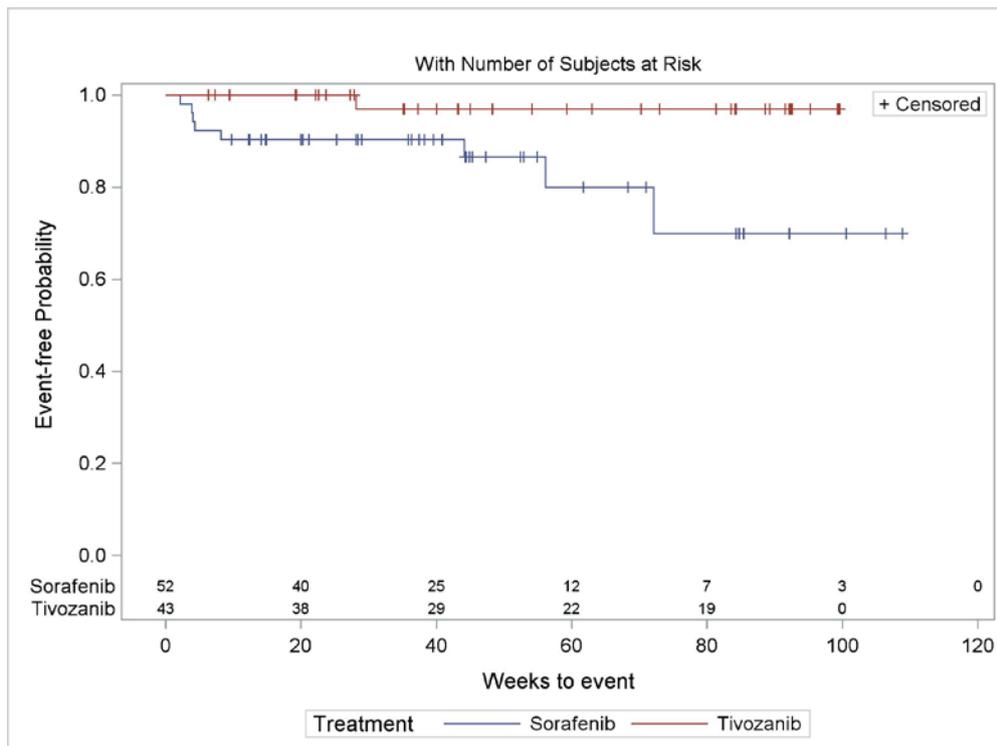


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens UE Lipase erhöht vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.8 Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten UE palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	1/43 (2,33)	NA [NA; NA]	8/52 (15,38)	NA [NA; NA]	0,140 [0,017; 1,122] 0,0307
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

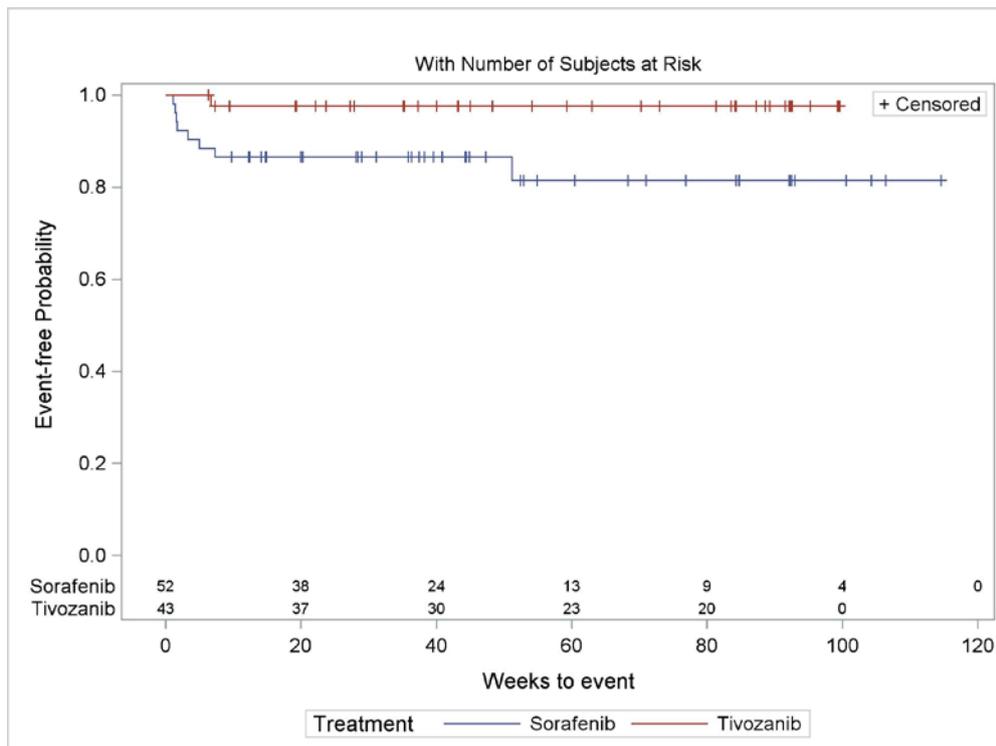


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten UE palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

#### 4.9 Diarrhoea, Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens UE Diarrhoe vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

Population	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen)</b>					
Population C	2/43 (4,65)	NA [NA; NA]	3/52 (5,77)	NA [NA; NA]	0,660 [0,107; 4,073] 0,6523
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar					

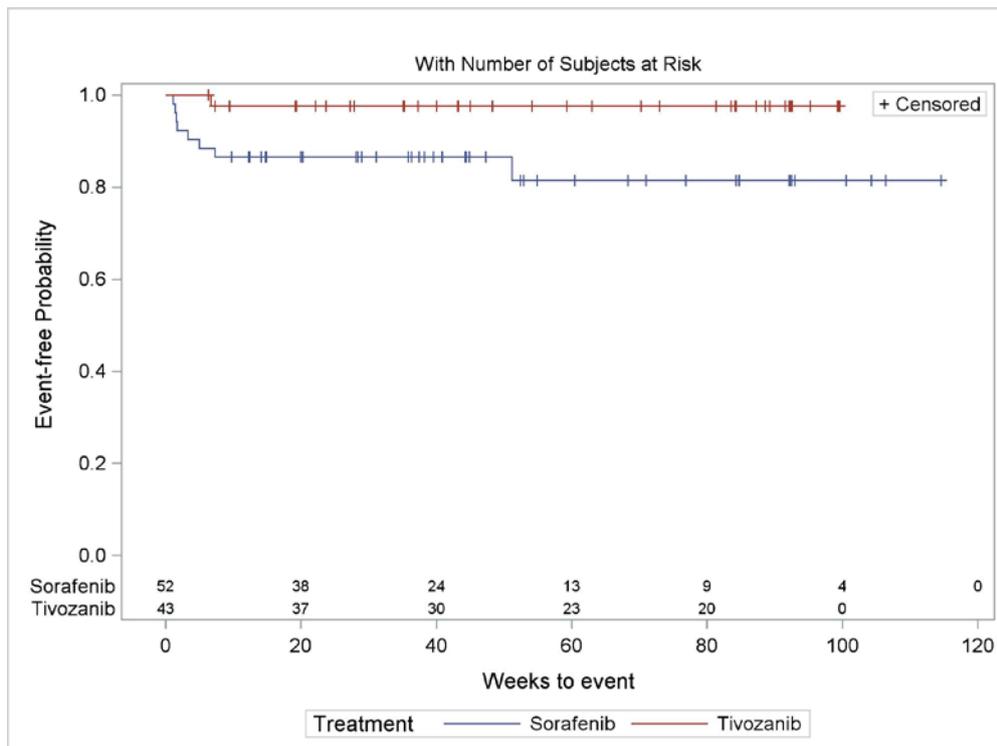


Abbildung x.xx: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens UE Diarrhoe vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie AV-951-09-301 mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting).

**Nutzendossier für Tivozanib  
zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms**

**Sensitivitätsanalysen -  
Population C, eingeschränkt auf Patienten mit dokumentierter  
Zytokin-Vorbehandlung im metastasierten/nicht-resezierbaren  
Setting**

**Subgruppenanalysen**

Version 1

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Mortalität</b> .....	<b>107</b>
1.1	Gesamtüberleben .....	107
<b>2</b>	<b>Morbidität</b> .....	<b>109</b>
2.1	Progressionsfreies Überleben (IRR) .....	109
2.2	Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes) .....	111
2.3	Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte .....	113
2.4	Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7mm .....	115
<b>3</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> .....	<b>117</b>
3.1	Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G Gesamtscore um mindestens 5 Punkte .....	117
3.2	Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, physische Komponente, um mindestens 2 Punkte .....	119
3.3	Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, soziale Komponente, um mindestens 2 Punkte .....	121
3.4	Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, emotionale Komponente, um mindestens 2 Punkte .....	123
3.5	Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, Funktionsfähigkeit, um mindestens 2 Punkte .....	125
<b>4</b>	<b>Verträglichkeit</b> .....	<b>127</b>
4.1	Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs .....	127
4.2	Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad $\geq 3$ .....	129
4.3	Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE .....	131
4.4	Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte .....	133
4.5	Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad $\geq 3$ .....	135
4.6	Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad $\geq 3$ .....	137
4.7	Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad $\geq 3$ .....	139
4.8	Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom vom Grad $\geq 3$ .....	141
4.9	Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad $\geq 3$ .....	143

# 1 Mortalität

## 1.1 Gesamtüberleben

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Gesamtüberleben" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Gesamtüberleben, Alter</b>						
<65 Jahre	13/29 (44,83)	31,0 [16,9; NA]	20/44 (45,45)	33,2 [20,4; NA]	1,056 [0,524; 2,128] 0,8793	0,6166
≥65 Jahre	7/15 (46,67)	NA [9,2; NA]	5/8 (62,50)	19,0 [4,7; NA]	0,755 [0,239; 2,384] 0,6308	
<b>Gesamtüberleben, Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	20/43 (46,51)	31,0 [15,8; NA]	25/52 (48,08)	32,0 [19,5; NA]	1,049 [0,582; 1,891] 0,8749	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Gesamtüberleben, Geschlecht</b>						
Weiblich	6/15 (40,00)	NA [10,4; NA]	7/17 (41,18)	NA [14,7; NA]	1,059 [0,355; 3,155] 0,9189	0,9383
Männlich	14/29 (48,28)	26,1 [15,2; NA]	18/35 (51,43)	32,0 [12,0; NA]	1,000 [0,496; 2,019] 0,9991	
<b>Gesamtüberleben, Baseline ECOG</b>						
0	3/17 (17,65)	NA	12/30 (40,00)	33,2 [19,3; NA]	0,384 [0,108; 1,361] 0,1236	0,0939
1	17/27 (62,96)	16,9 [12,1; 31,0]	13/22 (59,09)	23,9 [9,3; NA]	1,335 [0,645; 2,767] 0,4348	
<b>Gesamtüberleben, Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	6/7 (85,71)	15,4 [3,9; 17,3]	5/9 (55,56)	32,0 [6,1; NA]	3,952 [0,951; 16,410] 0,0428	0,0779
≥1 Jahr	14/36 (38,89)	NA [16,9; NA]	19/42 (45,24)	33,2 [20,4; NA]	0,857 [0,429; 1,710] 0,6611	
<b>Gesamtüberleben, Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	2/3 (66,67)	6,5 [6,5; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,1985	0,9877
Zentral-/Osteuropa	20/42 (47,62)	31,0 [15,8; NA]	23/49 (46,94)	33,2 [20,4; NA]	1,140 [0,625; 2,080] 0,6682	
<b>Gesamtüberleben, Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
≥ 2	20/42 (47,62)	31,0 [15,8; NA]	25/49 (51,02)	32,0 [19,3; NA]	1,004 [0,557; 1,810] 0,9906	
<b>Gesamtüberleben, Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<=140 mmHg	18/42 (42,86)	NA [16,8; NA]	21/47 (44,68)	NA [19,5; NA]	0,992 [0,528; 1,863] 0,9800	0,1596
>140 mmHg	2/2 (100,00)	8,3 [4,6; 12,0]	4/5 (80,00)	30,7 [4,3; 33,2]	2,783 [0,386; 20,066] 0,2899	
<b>Gesamtüberleben, Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	19/43 (44,19)	31,0 [16,8; NA]	22/47 (46,81)	NA [19,3; NA]	0,971 [0,525; 1,796] 0,9262	0,2632
>90 mmHg	1/1 (100,00)	12,0 [NA; NA]	3/5 (60,00)	32,0 [4,3; 33,2]	4,472 [0,279; 71,808] 0,2467	
<b>Gesamtüberleben, MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	12/20 (60,00)	16,8 [12,9; NA]	12/19 (63,16)	30,7 [9,5; 33,2]	1,001 [0,449; 2,233] 0,9981	0,7640
Vorteilhaft	8/24 (33,33)	NA [16,9; NA]	13/33 (39,39)	NA [19,5; NA]	0,830 [0,344; 2,004] 0,6782	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## 2 Morbidität

### 2.1 Progressionsfreies Überleben (IRR)

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (IRR)" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Alter</b>						
<65 Jahre	16/29 (55,17)	13,0 [7,2; NA]	31/44 (70,45)	7,4 [5,6; 9,3]	0,600 [0,326; 1,105] 0,0976	0,9544
≥65 Jahre	8/15 (53,33)	13,9 [3,7; NA]	6/8 (75,00)	10,1 [3,9; NA]		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	23/43 (53,49)	13,0 [9,2; NA]	37/52 (71,15)	7,5 [5,6; 9,3]	0,595 [0,351; 1,009] 0,0514	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	12,9 [NA; NA]	0/0	NA		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Geschlecht</b>						
Weiblich	7/15 (46,67)	NA [5,6; NA]	12/17 (70,59)	9,1 [5,4; 16,7]	0,479 [0,187; 1,224] 0,1162	0,5953
Männlich	17/29 (58,62)	11,9 [5,6; 18,3]	25/35 (71,43)	7,3 [5,4; 9,3]		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Baseline ECOG</b>						
0	7/17 (41,18)	NA [5,6; NA]	22/30 (73,33)	9,1 [5,7; 11,1]	0,410 [0,173; 0,973] 0,0370	0,3466
1	17/27 (62,96)	11,9 [7,2; 18,3]	15/22 (68,18)	7,3 [3,9; 11,0]		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	7/7 (100,00)	2,8 [1,5; 8,4]	7/9 (77,78)	5,7 [3,5; 18,8]	2,843 [0,893; 9,058] 0,0651	0,0019
≥1 Jahr	17/36 (47,22)	18,3 [11,3; NA]	29/42 (69,05)	9,1 [5,6; 9,3]		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	12,9 [NA; NA]	3/3 (100,00)	3,5 [3,5; 9,1]	0,000 [0,000; NA] 0,0634	0,2068
Zentral-/Osteuropa	23/42 (54,76)	13,0 [8,4; 18,3]	34/49 (69,39)	7,5 [5,6; 11,0]		
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	NA [3,7; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9869
≥ 2	24/42 (57,14)	12,9 [8,4; 18,3]	36/49 (73,47)	7,4 [5,6; 9,3]		

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=140 mmHg	23/42 (54,76)	13,0 [10,4; NA]	34/47 (72,34)	9,1 [5,6; 11,0]	0,572 [0,334; 0,982] 0,0403	0,2074
>140 mmHg	1/2 (50,00)	3,7 [NA; NA]	3/5 (60,00)	7,2 [1,7; NA]	2,739 [0,171; 43,910] 0,4581	
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	24/43 (55,81)	12,9 [9,2; 18,3]	34/47 (72,34)	9,1 [5,6; 11,0]	0,594 [0,349; 1,012] 0,0526	0,9874
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	3/5 (60,00)	7,3 [5,4; NA]	NA [ NA; NA] NA	
<b>Progressionsfreies Überleben (IRR), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	11/20 (55,00)	13,0 [5,5; NA]	16/19 (84,21)	7,2 [5,3; 9,3]	0,488 [0,216; 1,100] 0,0781	0,5838
Vorteilhaft	13/24 (54,17)	12,9 [9,2; NA]	21/33 (63,64)	9,1 [5,5; 16,7]	0,673 [0,334; 1,358] 0,2659	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## 2.2 Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Alter</b>						
<65 Jahre	18/29 (62,07)	18,4 [9,2; 36,9]	38/44 (86,36)	8,2 [5,6; 12,8]	0,481 [0,271; 0,856] 0,0110	0,5317
≥65 Jahre	11/15 (73,33)	18,4 [3,7; 31,2]	7/8 (87,50)	10,3 [3,9; 16,5]	0,639 [0,240; 1,701] 0,3662	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Ethische Herkunft</b>						
Kaukasisch	28/43 (65,12)	19,1 [9,2; 29,4]	45/52 (86,54)	9,1 [7,2; 11,0]	0,517 [0,319; 0,839] 0,0065	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	12,9 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Geschlecht</b>						
Weiblich	11/15 (73,33)	22,2 [7,2; 36,9]	15/17 (88,24)	10,9 [5,3; 16,5]	0,514 [0,228; 1,158] 0,1024	0,9107
Männlich	18/29 (62,07)	18,4 [8,8; 29,4]	30/35 (85,71)	9,1 [5,6; 11,0]	0,544 [0,302; 0,982] 0,0402	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Baseline ECOG</b>						
0	11/17 (64,71)	24,0 [12,9; NA]	25/30 (83,33)	9,2 [7,2; 18,7]	0,459 [0,223; 0,943] 0,0301	0,9273
1	18/27 (66,67)	11,0 [7,3; 29,4]	20/22 (90,91)	7,4 [3,9; 11,0]	0,525 [0,272; 1,016] 0,0519	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	7/7 (100,00)	3,8 [1,9; 8,4]	7/9 (77,78)	10,9 [3,9; NA]	3,906 [1,207; 12,641] 0,0150	0,0001
≥1 Jahr	22/36 (61,11)	22,2 [11,0; 31,2]	37/42 (88,10)	8,2 [5,6; 11,0]	0,380 [0,219; 0,657] 0,0003	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	NA [12,9; NA]	3/3 (100,00)	5,5 [3,5; 18,7]	0,299 [0,030; 2,976] 0,2769	0,3812
Zentral-/Osteuropa	28/42 (66,67)	18,4 [9,2; 27,5]	42/49 (85,71)	9,2 [7,2; 11,0]	0,553 [0,339; 0,902] 0,0162	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	36,9 [NA; NA]	2/3 (66,67)	14,5 [3,7; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,1985	0,9834
≥ 2	28/42 (66,67)	18,3 [9,2; 25,0]	43/49 (87,76)	9,1 [7,2; 11,0]	0,547 [0,338; 0,885] 0,0127	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	28/42 (66,67)	19,1 [9,2; 27,5]	41/47 (87,23)	9,2 [7,3; 11,0]	0,508 [0,311; 0,833]	0,2132

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
				12,8]	0,0062	
>140 mmHg	1/2 (50,00)	3,7 [NA; NA]	4/5 (80,00)	5,6 [1,7; NA]	1,327 [0,120; 14,659] 0,8170	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	29/43 (67,44)	18,4 [9,2; 27,5]	41/47 (87,23)	9,1 [5,6; 11,0]	0,516 [0,317; 0,840] 0,0068	0,9883
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	4/5 (80,00)	9,2 [1,7; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,6547	
<b>Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	16/20 (80,00)	16,6 [7,3; 20,3]	17/19 (89,47)	9,2 [5,6; 14,1]	0,731 [0,364; 1,467] 0,3764	0,1193
Vorteilhaft	13/24 (54,17)	23,0 [10,4; 36,9]	28/33 (84,85)	9,1 [5,3; 13,0]	0,394 [0,199; 0,779] 0,0056	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 2.3 Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	18/27 (66,67)	5,6 [2,8; 15,6]	34/43 (79,07)	2,8 [1,9; 3,6]	0,541 [0,302; 0,972] 0,0372	0,0345
≥65 Jahre	14/15 (93,33)	1,0 [1,0; 2,8]	6/8 (75,00)	1,9 [1,0; 17,5]	2,133 [0,758; 6,001] 0,1423	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	31/41 (75,61)	4,7 [1,8; 6,4]	40/51 (78,43)	2,8 [1,9; 3,6]	0,791 [0,492; 1,272] 0,3324	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	2,0 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	11/14 (78,57)	2,4 [1,0; 15,9]	11/16 (68,75)	2,9 [1,1; 17,5]	1,206 [0,519; 2,801] 0,6624	0,3286
Männlich	21/28 (75,00)	4,7 [1,8; 9,3]	29/35 (82,86)	1,9 [1,1; 3,6]	0,681 [0,385; 1,203] 0,1831	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	13/17 (76,47)	5,6 [1,0; 15,6]	24/30 (80,00)	2,8 [1,9; 3,6]	0,768 [0,388; 1,524] 0,4495	0,9676
1	19/25 (76,00)	2,8 [1,0; 6,4]	16/21 (76,19)	1,9 [1,0; 5,6]	0,796 [0,403; 1,571] 0,5095	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	5/7 (71,43)	1,0 [1,0; NA]	5/9 (55,56)	15,7 [1,1; NA]	2,866 [0,736; 11,167] 0,1151	0,0227
≥1 Jahr	26/34 (76,47)	4,7 [1,9; 9,3]	34/41 (82,93)	1,9 [1,0; 2,8]	0,611 [0,360; 1,037] 0,0654	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	8,9 [2,0; 15,9]	3/3 (100,00)	2,8 [2,8; 5,6]	0,555 [0,056; 5,515] 0,6104	0,8777
Zentral-/Osteuropa	30/40 (75,00)	4,6 [1,8; 6,4]	37/48 (77,08)	2,8 [1,8; 3,6]	0,824 [0,507; 1,341] 0,4357	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	2/3 (66,67)	16,1 [14,8; 17,5]	0,000 [0,000; NA] 0,0896	0,9877
≥ 2	32/40 (80,00)	4,2 [1,8; 6,4]	38/48 (79,17)	2,8 [1,8; 2,8]	0,858 [0,534; 1,379] 0,5264	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	31/40	4,6	36/47	2,8	0,820 [0,504;	0,9449

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
	(77,50)	[1,9; 6,4]	(76,60)	[1,8; 3,0]	1,334 0,4232	
>140 mmHg	1/2 (50,00)	NA [1,8; NA]	4/4 (100,00)	3,6 [1,9; 15,7]	0,859 [0,088; 8,397] 0,8957	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	32/41 (78,05)	4,6 [1,8; 6,4]	36/46 (78,26)	2,8 [1,8; 3,0]	0,813 [0,502; 1,317] 0,3994	0,9859
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	4/5 (80,00)	3,6 [1,0; 15,7]	0,000 [0,000; NA] 0,3766	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	15/18 (83,33)	2,3 [1,0; 6,4]	14/18 (77,78)	2,8 [1,0; 5,6]	1,093 [0,527; 2,270] 0,8104	0,3277
Vorteilhaft	17/24 (70,83)	4,8 [1,9; 15,6]	26/33 (78,79)	2,8 [1,9; 3,0]	0,651 [0,350; 1,211] 0,1722	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## 2.4 Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7mm

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7mm" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Alter</b>						
<65 Jahre	14/27 (51,85)	7,4 [1,0; NA]	31/44 (70,45)	2,8 [1,0; 5,6]	0,619 [0,328; 1,169] 0,1356	0,2260
≥65 Jahre	11/15 (73,33)	1,9 [1,0; 15,9]	5/8 (62,50)	3,7 [1,0; NA]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	24/41 (58,54)	3,9 [1,0; NA]	36/52 (69,23)	2,8 [1,1; 4,6]	0,751 [0,445; 1,266] 0,2806	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	1,1 [NA; NA]	0/0	NA		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Geschlecht</b>						
Weiblich	9/15 (60,00)	1,9 [1,0; NA]	11/17 (64,71)	2,8 [1,0; NA]	0,953 [0,390; 2,329] 0,9152	0,7093
Männlich	16/27 (59,26)	3,9 [1,0; NA]	25/35 (71,43)	3,6 [1,0; 5,6]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Baseline ECOG</b>						
0	12/17 (70,59)	3,1 [1,0; NA]	21/30 (70,00)	2,8 [1,0; 10,2]	0,840 [0,407; 1,733] 0,6366	0,6645
1	13/25 (52,00)	7,4 [1,0; NA]	15/22 (68,18)	3,7 [1,1; 5,6]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	4/7 (57,14)	3,7 [1,0; NA]	7/9 (77,78)	2,8 [1,0; 10,2]	0,990 [0,278; 3,529] 0,9874	0,8049
≥1 Jahr	20/34 (58,82)	5,2 [1,0; NA]	28/42 (66,67)	3,6 [1,0; 6,3]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	8,5 [1,1; 15,9]	2/3 (66,67)	5,6 [1,0; 5,6]	0,569 [0,051; 6,331] 0,6419	0,6452
Zentral-/Osteuropa	23/40 (57,50)	3,7 [1,0; NA]	34/49 (69,39)	2,8 [1,1; 4,6]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	NA [1,0; NA]	2/3 (66,67)	1,9 [1,8; NA]	1,026 [0,091; 11,554] 0,9835	0,7181
≥2	24/40 (60,00)	3,7 [1,0; NA]	34/49 (69,39)	3,6 [1,0; 5,6]		
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<=140 mmHg	23/40 (57,50)	3,9 [1,0; NA]	31/47 (65,96)	3,6 [1,1; 5,6]	0,791 [0,459; 1,365] 0,3993	0,6632
>140 mmHg	2/2 (100,00)	1,4 [1,0; 1,8]	5/5 (100,00)	1,0 [0,9; 6,3]	1,393 [0,232; 8,350] 0,7156	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	24/41 (58,54)	3,9 [1,0; NA]	31/47 (65,96)	3,6 [1,8; 5,6]	0,814 [0,475; 1,394] 0,4521	0,6422
>90 mmHg	1/1 (100,00)	1,0 [NA; NA]	5/5 (100,00)	1,0 [1,0; 6,3]	1,250 [0,140; 11,184] 0,8415	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm, MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	10/19 (52,63)	7,4 [1,0; NA]	14/19 (73,68)	2,8 [1,0; 10,2]	0,597 [0,262; 1,359] 0,2142	0,4376
Vorteilhaft	15/23 (65,22)	1,9 [1,0; NA]	22/33 (66,67)	3,6 [1,0; 3,7]	0,928 [0,478; 1,801] 0,8255	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 3.1 Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G Gesamtscore um mindestens 5 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G Gesamtscore um mindestens 5 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	19/27 (70,37)	5,6 [1,9; 14,1]	33/43 (76,74)	1,9 [1,2; 2,8]	0,623 [0,350; 1,109] 0,1050	0,0080
≥65 Jahre	15/15 (100,00)	1,0 [1,0; 1,0]	6/8 (75,00)	2,3 [1,1; NA]	2,480 [0,938; 6,552] 0,0594	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	33/41 (80,49)	1,9 [1,0; 4,6]	39/51 (76,47)	1,9 [1,8; 2,8]	0,954 [0,597; 1,523] 0,8429	NA
Nicht-kaucasisch	1/1 (100,00)	1,1 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	11/14 (78,57)	1,5 [1,0; 9,0]	13/17 (76,47)	1,9 [1,0; 5,6]	1,033 [0,462; 2,310] 0,9380	0,9542
Männlich	23/28 (82,14)	2,3 [1,0; 5,6]	26/34 (76,47)	1,9 [1,8; 2,8]	0,940 [0,531; 1,662] 0,8299	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	12/17 (70,59)	3,1 [1,0; 14,1]	25/30 (83,33)	1,9 [1,1; 2,8]	0,716 [0,356; 1,441] 0,3471	0,2311
1	22/25 (88,00)	1,9 [1,0; 4,6]	14/21 (66,67)	2,8 [1,8; 4,7]	1,266 [0,644; 2,490] 0,4936	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	5/7 (71,43)	1,0 [1,0; NA]	6/9 (66,67)	2,8 [1,0; NA]	1,593 [0,471; 5,380] 0,4502	0,3339
≥1 Jahr	28/34 (82,35)	2,3 [1,0; 5,6]	32/41 (78,05)	1,9 [1,8; 2,8]	0,880 [0,525; 1,474] 0,6257	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	1,0 [0,9; 1,1]	3/3 (100,00)	3,7 [1,0; 4,7]	4,215 [0,374; 47,514] 0,2072	0,1297
Zentral-/Osteuropa	32/40 (80,00)	2,3 [1,0; 4,6]	36/48 (75,00)	1,9 [1,8; 2,8]	0,945 [0,584; 1,529] 0,8178	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	2/2 (100,00)	1,4 [1,0; 1,9]	0/3 (0,00)	NA	666260000,000 [0,000; NA] 0,0389	0,9862
≥ 2	32/40 (80,00)	2,3 [1,0; 4,6]	39/48 (81,25)	1,9 [1,8; 2,4]	0,829 [0,514; 1,334] 0,4386	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	33/40 (82,50)	1,9 [1,0; 3,8]	34/46 (73,91)	1,9 [1,9; 2,8]	1,066 [0,657; 1,728] 0,7968	0,2803
>140 mmHg	1/2 (50,00)	NA [1,8; NA]	5/5 (100,00)	1,0 [0,9; 6,3]	0,417 [0,046; 3,805] 0,4244	

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	34/41 (82,93)	1,9 [1,0; 3,8]	35/46 (76,09)	1,9 [1,8; 2,8]	0,983 [0,610; 1,584] 0,9438	0,9845
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	4/5 (80,00)	5,6 [1,0; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,5024	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	16/18 (88,89)	2,3 [1,0; 5,6]	14/19 (73,68)	3,7 [1,1; 6,3]	1,314 [0,639; 2,704] 0,4564	0,2326
Vorteilhaft	18/24 (75,00)	1,9 [1,0; 6,5]	25/32 (78,12)	1,9 [1,0; 2,4]	0,794 [0,428; 1,474] 0,4645	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 3.2 Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, physische Komponente, um mindestens 2 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, physische Komponente, um mindestens 2 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	25/27 (92,59)	1,9 [1,0; 4,6]	38/44 (86,36)	1,2 [1,0; 1,9]	0,840 [0,501; 1,407] 0,5073	0,8359
≥65 Jahre	13/15 (86,67)	1,8 [1,0; 2,8]	7/8 (87,50)	1,0 [0,9; 1,9]	0,764 [0,302; 1,932] 0,5690	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	37/41 (90,24)	1,9 [1,0; 4,3]	45/52 (86,54)	1,1 [1,0; 1,9]	0,862 [0,556; 1,337] 0,5065	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	1,1 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	13/14 (92,86)	1,0 [1,0; 4,6]	14/17 (82,35)	1,1 [1,0; 7,3]	1,261 [0,588; 2,705] 0,5500	0,2055
Männlich	25/28 (89,29)	1,9 [1,0; 5,6]	31/35 (88,57)	1,1 [1,0; 1,9]	0,682 [0,394; 1,181] 0,1695	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	15/17 (88,24)	4,3 [1,0; 6,5]	26/30 (86,67)	1,1 [1,0; 1,9]	0,671 [0,345; 1,302] 0,2352	0,4380
1	23/25 (92,00)	1,0 [1,0; 2,8]	19/22 (86,36)	1,0 [1,0; 1,9]	0,999 [0,542; 1,839] 0,9967	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	7/7 (100,00)	1,0 [1,0; 1,9]	9/9 (100,00)	1,9 [1,0; 7,4]	2,242 [0,734; 6,853] 0,1469	0,1755
≥1 Jahr	30/34 (88,24)	1,9 [1,0; 4,6]	35/42 (83,33)	1,0 [1,0; 1,9]	0,797 [0,485; 1,309] 0,3689	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	NA [1,1; NA]	2/3 (66,67)	4,7 [1,0; 4,7]	0,569 [0,051; 6,331] 0,6419	0,5761
Zentral-/Osteuropa	37/40 (92,50)	1,9 [1,0; 2,8]	43/49 (87,76)	1,1 [1,0; 1,9]	0,899 [0,577; 1,400] 0,6364	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	2/2 (100,00)	1,0 [NA; NA]	1/3 (33,33)	NA [2,8; NA]	354220000,000 [0,000; NA] 0,0833	0,0359
≥2	36/40 (90,00)	1,9 [1,0; 4,3]	44/49 (89,80)	1,0 [1,0; 1,9]	0,759 [0,485; 1,189] 0,2279	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	36/40 (90,00)	1,9 [1,0; 4,3]	40/47 (85,11)	1,2 [1,0; 1,9]	0,918 [0,583; 1,445] 0,7105	0,5223
>140 mmHg	2/2 (100,00)	1,4 [1,0; 1,8]	5/5 (100,00)	0,9 [0,9; 1,9]	0,705 [0,125; 3,964] 0,6901	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤90 mmHg	37/41 (90,24)	1,9 [1,0; 4,3]	40/47 (85,11)	1,1 [1,0; 1,9]	0,865 [0,551; 1,359] 0,5287	0,5406
>90 mmHg	1/1	1,0 [NA; NA]	5/5	1,0	1,407 [0,146; 13,547]	

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
	(100,00)	NA]	(100,00)	[0,9; 9,2]	0,7668	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	16/18 (88,89)	2,3 [1,0; 6,5]	18/19 (94,74)	1,1 [1,0; 2,8]	0,758 [0,378; 1,521] 0,4343	0,5567
Vorteilhaft	22/24 (91,67)	1,0 [1,0; 2,8]	27/33 (81,82)	1,0 [1,0; 1,9]	0,962 [0,546; 1,694] 0,8920	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 3.3 Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, soziale Komponente, um mindestens 2 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, soziale Komponente, um mindestens 2 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	20/28 (71,43)	5,6 [2,0; 12,9]	32/44 (72,73)	2,8 [1,2; 3,7]	0,713 [0,404; 1,261] 0,2435	0,1340
≥65 Jahre	10/15 (66,67)	1,0 [1,0; 5,5]	4/8 (50,00)	NA [1,0; NA]	1,973 [0,611; 6,367] 0,2471	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	29/42 (69,05)	3,1 [1,8; 12,9]	36/52 (69,23)	2,8 [1,8; 3,7]	0,894 [0,546; 1,466] 0,6577	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	2,0 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	11/15 (73,33)	2,0 [1,0; 12,9]	10/17 (58,82)	4,6 [1,0; NA]	1,364 [0,572; 3,251] 0,4817	0,2147
Männlich	19/28 (67,86)	3,1 [1,0; 12,9]	26/35 (74,29)	2,8 [1,8; 3,7]	0,744 [0,409; 1,353] 0,3313	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	14/17 (82,35)	2,8 [1,0; 12,9]	25/30 (83,33)	1,9 [1,0; 3,2]	0,759 [0,384; 1,502] 0,4278	0,3405
1	16/26 (61,54)	5,5 [1,0; 12,9]	11/22 (50,00)	3,7 [1,1; NA]	1,271 [0,589; 2,744] 0,5407	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	2/7 (28,57)	NA [1,0; NA]	6/9 (66,67)	2,8 [1,0; NA]	0,467 [0,094; 2,322] 0,3407	0,3354
≥1 Jahr	27/35 (77,14)	2,8 [1,0; 10,2]	29/42 (69,05)	2,8 [1,9; 4,6]	0,984 [0,578; 1,675] 0,9520	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	1,4 [0,9; 2,0]	3/3 (100,00)	1,0 [1,0; 3,7]	1,921 [0,256; 14,392] 0,5188	0,4853
Zentral-/Osteuropa	28/41 (68,29)	3,8 [1,8; 12,9]	33/49 (67,35)	2,8 [1,9; 4,6]	0,904 [0,543; 1,503] 0,6953	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	NA [1,0; NA]	0/3 (0,00)	NA	354220000,000 [0,000; NA] 0,2207	0,9883
≥ 2	29/41 (70,73)	3,1 [1,8; 10,2]	36/49 (73,47)	2,8 [1,8; 3,7]	0,816 [0,496; 1,343] 0,4227	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<=140 mmHg	28/41 (68,29)	3,8 [1,8; 12,9]	34/47 (72,34)	2,8 [1,8; 3,7]	0,853 [0,515; 1,414] 0,5366	0,3140
>140 mmHg	2/2 (100,00)	2,8 [2,8; 2,8]	2/5 (40,00)	NA [1,0; NA]	1,784 [0,244; 13,028] 0,5635	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	29/42 (69,05)	3,1 [1,8; 12,9]	32/47 (68,09)	2,8 [1,9; 4,6]	0,943 [0,568; 1,567] 0,8216	0,9638
>90 mmHg	1/1 (100,00)	2,8 [NA; NA]	4/5 (80,00)	1,8 [1,0; 9,3]	0,888 [0,083; 9,537] 0,9215	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	14/19 (73,68)	2,8 [1,0; 7,4]	13/19 (68,42)	3,2 [1,1; 9,3]	1,288 [0,595; 2,786] 0,5192	0,2669
Vorteilhaft	16/24 (66,67)	5,5 [1,0; 12,9]	23/33 (69,70)	2,8 [1,0; 3,7]	0,725 [0,379; 1,386] 0,3281	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 3.4 Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, emotionale Komponente, um mindestens 2 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, emotionale Komponente, um mindestens 2 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	19/27 (70,37)	4,6 [2,8; 11,0]	24/43 (55,81)	3,7 [1,9; NA]	1,054 [0,576; 1,930] 0,8650	0,2773
≥65 Jahre	13/15 (86,67)	1,8 [1,0; 6,4]	5/8 (62,50)	3,7 [1,8; NA]	1,920 [0,674; 5,474] 0,2147	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	31/41 (75,61)	3,7 [1,9; 6,4]	29/51 (56,86)	3,7 [1,9; NA]	1,333 [0,802; 2,214] 0,2663	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	2,0 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	8/14 (57,14)	6,4 [1,0; NA]	11/17 (64,71)	4,6 [1,9; NA]	0,909 [0,364; 2,269] 0,8381	0,3133
Männlich	24/28 (85,71)	3,2 [1,8; 5,6]	18/34 (52,94)	3,7 [1,9; NA]	1,599 [0,866; 2,953] 0,1301	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	14/17 (82,35)	3,7 [2,0; 6,4]	17/30 (56,67)	3,7 [1,9; NA]	1,447 [0,710; 2,952] 0,3067	0,7675
1	18/25 (72,00)	4,6 [1,0; 11,0]	12/21 (57,14)	3,6 [1,9; NA]	1,268 [0,605; 2,657] 0,5289	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	5/7 (71,43)	1,0 [1,0; NA]	6/9 (66,67)	1,2 [1,0; NA]	1,408 [0,422; 4,702] 0,5765	0,8641
≥1 Jahr	27/34 (79,41)	3,7 [2,0; 7,4]	23/41 (56,10)	4,6 [2,7; NA]	1,377 [0,787; 2,407] 0,2602	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	1,4 [0,9; 2,0]	0/3 (0,00)	NA	666260000,000 [0,000; NA] 0,0389	0,9815
Zentral-/Osteuropa	30/40 (75,00)	3,7 [2,1; 7,4]	29/48 (60,42)	3,6 [1,9; 8,3]	1,182 [0,708; 1,973] 0,5222	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	NA [2,8; NA]	0/3 (0,00)	NA	218630000,000 [0,000; NA] 0,3173	0,9841
≥2	31/40 (77,50)	3,7 [1,9; 6,4]	29/48 (60,42)	3,6 [1,9; 8,3]	1,281 [0,771; 2,130] 0,3384	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<=140 mmHg	31/40 (77,50)	3,7 [2,0; 6,4]	25/46 (54,35)	4,6 [2,8; NA]	1,461 [0,862; 2,477] 0,1569	0,4551
>140 mmHg	1/2 (50,00)	NA [1,8; NA]	4/5 (80,00)	1,9 [1,0; NA]	0,638 [0,071; 5,772] 0,6868	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	32/41 (78,05)	3,7 [1,9; 6,4]	25/46 (54,35)	4,6 [1,9; NA]	1,466 [0,868; 2,476] 0,1509	0,9864
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	4/5 (80,00)	3,7 [1,0; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,3766	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	16/18 (88,89)	2,4 [1,0; 6,4]	11/19 (57,89)	3,7 [1,9; NA]	1,658 [0,765; 3,595] 0,1954	0,3941
Vorteilhaft	16/24 (66,67)	3,9 [2,0; 11,0]	18/32 (56,25)	4,6 [1,9; NA]	1,112 [0,566; 2,185] 0,7572	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 3.5 Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, Funktionsfähigkeit, um mindestens 2 Punkte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, Funktionsfähigkeit, um mindestens 2 Punkte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Alter</b>						
<65 Jahre	22/28 (78,57)	2,8 [1,0; 5,6]	30/43 (69,77)	1,9 [1,2; 3,7]	0,926 [0,531; 1,615] 0,7861	0,6385
≥65 Jahre	13/15 (86,67)	1,0 [1,0; 5,6]	6/8 (75,00)	2,4 [0,9; NA]	1,330 [0,496; 3,569] 0,5700	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	34/42 (80,95)	1,9 [1,0; 3,8]	36/51 (70,59)	1,9 [1,1; 3,7]	1,050 [0,654; 1,684] 0,8402	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	2,0 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Geschlecht</b>						
Weiblich	10/15 (66,67)	3,7 [1,0; NA]	13/17 (76,47)	1,9 [1,0; 3,7]	0,622 [0,271; 1,425] 0,2570	0,0795
Männlich	25/28 (89,29)	1,8 [1,0; 2,8]	23/34 (67,65)	2,3 [1,0; 6,4]	1,425 [0,805; 2,521] 0,2219	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Baseline ECOG</b>						
0	12/17 (70,59)	5,6 [1,0; 15,6]	22/30 (73,33)	2,3 [1,2; 3,7]	0,696 [0,338; 1,437] 0,3250	0,2056
1	23/26 (88,46)	1,8 [1,0; 2,8]	14/21 (66,67)	1,9 [1,0; 6,4]	1,379 [0,708; 2,686] 0,3433	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	5/7 (71,43)	1,0 [1,0; NA]	5/9 (55,56)	2,8 [1,0; NA]	1,843 [0,517; 6,577] 0,3395	0,2808
≥1 Jahr	29/35 (82,86)	2,4 [1,0; 5,6]	30/41 (73,17)	1,9 [1,0; 3,7]	0,943 [0,561; 1,585] 0,8252	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	3,8 [2,0; 5,6]	3/3 (100,00)	2,8 [1,0; 3,7]	0,429 [0,044; 4,199] 0,4547	0,7580
Zentral-/Osteuropa	33/41 (80,49)	1,9 [1,0; 3,7]	33/48 (68,75)	1,9 [1,1; 3,7]	1,086 [0,668; 1,766] 0,7405	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	2/2 (100,00)	1,9 [1,0; 2,8]	1/3 (33,33)	NA [0,9; NA]	2,303 [0,207; 25,651] 0,4855	0,2831
≥2	33/41 (80,49)	1,9 [1,0; 3,8]	35/48 (72,92)	1,9 [1,1; 3,7]	0,994 [0,615; 1,608] 0,9817	

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=140 mmHg	33/41 (80,49)	2,4 [1,0; 3,8]	31/46 (67,39)	2,8 [1,2; 6,4]	1,134 [0,692; 1,858] 0,6183	0,6039
>140 mmHg	2/2 (100,00)	1,4 [1,0; 1,8]	5/5 (100,00)	1,0 [0,9; 1,9]	0,829 [0,149; 4,601] 0,8298	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	34/42 (80,95)	2,0 [1,0; 3,8]	32/46 (69,57)	1,9 [1,1; 3,7]	1,066 [0,656; 1,734] 0,7958	0,5133
>90 mmHg	1/1 (100,00)	1,0 [NA; NA]	4/5 (80,00)	1,9 [0,9; NA]	2,150 [0,194; 23,783] 0,5224	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	16/19 (84,21)	2,3 [1,0; 5,6]	13/19 (68,42)	3,7 [1,0; 10,2]	1,496 [0,714; 3,135] 0,2830	0,2791
Vorteilhaft	19/24 (79,17)	1,9 [1,0; 5,6]	23/32 (71,88)	1,9 [1,0; 2,8]	0,863 [0,460; 1,621] 0,6471	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## 4 Verträglichkeit

### 4.1 Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	28/28 (100,00)	2,3 [0,6; 4,1]	43/44 (97,73)	1,6 [1,0; 2,1]	0,829 [0,509; 1,349] 0,4496	0,5824
≥65 Jahre	15/15 (100,00)	2,3 [1,1; 8,1]	8/8 (100,00)	1,8 [0,1; 3,4]	0,457 [0,175; 1,195] 0,1017	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	42/42 (100,00)	2,4 [1,1; 4,1]	51/52 (98,08)	1,6 [1,1; 2,1]	0,767 [0,506; 1,163] 0,2104	NA
Nicht-kaukasisch	1/1 (100,00)	1,1 [NA; NA]	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	15/15 (100,00)	1,1 [0,1; 1,6]	17/17 (100,00)	1,6 [0,6; 4,0]	1,633 [0,792; 3,368] 0,1803	0,0432
Männlich	28/28 (100,00)	4,1 [1,9; 9,4]	34/35 (97,14)	1,6 [0,9; 2,1]	0,617 [0,368; 1,034] 0,0646	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	17/17 (100,00)	4,1 [0,6; 10,7]	29/30 (96,67)	1,6 [0,9; 2,3]	0,723 [0,391; 1,337] 0,2987	0,8574
1	26/26 (100,00)	2,0 [0,9; 3,4]	22/22 (100,00)	1,6 [0,7; 3,0]	0,763 [0,423; 1,377] 0,3678	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	7/7 (100,00)	0,4 [0,1; 1,9]	9/9 (100,00)	0,9 [0,4; 12,3]	2,205 [0,735; 6,617] 0,1482	0,0071
≥1 Jahr	35/35 (100,00)	2,7 [1,6; 8,1]	41/42 (97,62)	1,6 [1,3; 2,1]	0,599 [0,374; 0,957] 0,0305	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	2/2 (100,00)	0,6 [0,1; 1,1]	3/3 (100,00)	1,0 [0,9; 1,3]	1,732 [0,235; 12,783] 0,5860	0,5017
Zentral-/Osteuropa	41/41 (100,00)	2,4 [1,1; 4,4]	48/49 (97,96)	1,6 [1,1; 2,1]	0,771 [0,505; 1,179] 0,2300	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	2/2 (100,00)	2,1 [0,1; 4,1]	3/3 (100,00)	0,7 [0,1; 4,0]	0,478 [0,049; 4,660] 0,5163	0,9802
≥ 2	41/41 (100,00)	2,3 [1,1; 4,4]	48/49 (97,96)	1,6 [1,1; 2,1]	0,782 [0,511; 1,195] 0,2547	

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=140 mmHg	41/41 (100,00)	2,1 [1,1; 3,7]	46/47 (97,87)	1,6 [1,3; 2,1]	0,858 [0,560; 1,316] 0,4834	0,1297
>140 mmHg	2/2 (100,00)	11,8 [8,1; 15,4]	5/5 (100,00)	0,9 [0,1; 4,1]	0,000 [0,000; NA] 0,0405	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	42/42 (100,00)	2,2 [1,1; 3,7]	46/47 (97,87)	1,6 [1,1; 2,1]	0,831 [0,544; 1,271] 0,3934	0,2808
>90 mmHg	1/1 (100,00)	15,4 [NA; NA]	5/5 (100,00)	1,1 [0,4; 4,1]	0,000 [0,000; NA] 0,1386	
<b>Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	19/19 (100,00)	3,4 [0,6; 8,1]	19/19 (100,00)	1,1 [0,4; 1,6]	0,760 [0,393; 1,467] 0,4120	0,8254
Vorteilhaft	24/24 (100,00)	2,2 [0,9; 4,1]	32/33 (96,97)	2,0 [1,4; 3,0]	0,787 [0,456; 1,361] 0,3908	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## 4.2 Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	18/28 (64,29)	25,9 [3,9; 191,6]	29/44 (65,91)	12,2 [4,3; 40,1]	0,708 [0,381; 1,314] 0,2712	0,8716
$\geq 65$ Jahre	11/15 (73,33)	40,0 [2,1; 44,7]	7/8 (87,50)	11,7 [0,3; 44,1]	0,579 [0,222; 1,512] 0,2595	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	29/42 (69,05)	28,1 [15,4; 66,0]	36/52 (69,23)	12,2 [5,0; 39,1]	0,731 [0,442; 1,210] 0,2209	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	11/15 (73,33)	20,3 [2,1; 44,7]	11/17 (64,71)	26,0 [2,3; NA]	1,156 [0,501; 2,668] 0,7341	0,1701
Männlich	18/28 (64,29)	40,0 [19,9; 191,6]	25/35 (71,43)	9,3 [4,3; 39,1]	0,533 [0,281; 1,010] 0,0502	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	8/17 (47,06)	191,6 [15,4; 191,6]	19/30 (63,33)	16,1 [4,3; 56,1]	0,416 [0,171; 1,012] 0,0470	0,2001
1	21/26 (80,77)	21,8 [2,4; 40,0]	17/22 (77,27)	7,3 [2,1; 34,4]	0,823 [0,430; 1,578] 0,5578	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	7/7 (100,00)	3,9 [0,1; 25,6]	6/9 (66,67)	12,1 [3,3; NA]	3,103 [0,973; 9,894] 0,0443	0,0072
$\geq 1$ Jahr	21/35 (60,00)	44,7 [23,3; 191,6]	29/42 (69,05)	14,2 [4,3; 39,1]	0,521 [0,290; 0,939] 0,0273	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	NA [2,1; NA]	2/3 (66,67)	48,0 [12,1; 48,0]	0,797 [0,069; 9,245] 0,8554	0,8923
Zentral-/Osteuropa	28/41 (68,29)	28,1 [15,4; 66,0]	34/49 (69,39)	12,0 [4,3; 39,1]	0,699 [0,417; 1,170] 0,1709	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	NA [20,3; NA]	2/3 (66,67)	1,4 [0,1; NA]	0,440 [0,038; 5,131] 0,5019	0,5734
$\geq 2$	28/41 (68,29)	28,1 [7,0; 66,0]	34/49 (69,39)	12,3 [5,3; 40,1]	0,724 [0,432; 1,214] 0,2183	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 140$ mmHg	27/41 (65,85)	40,0 [7,0;	33/47 (70,21)	12,1 [5,0; 40,1]	0,681 [0,402; 1,153]	0,4599

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
		173,0]			0,1508	
>140 mmHg	2/2 (100,00)	17,6 [15,4; 19,9]	3/5 (60,00)	12,3 [0,3; NA]	0,848 [0,132; 5,446] 0,8618	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 90$ mmHg	28/42 (66,67)	28,1 [19,9; 173,0]	34/47 (72,34)	12,1 [4,3; 39,1]	0,642 [0,382; 1,078] 0,0917	0,2134
>90 mmHg	1/1 (100,00)	15,4 [NA; NA]	2/5 (40,00)	NA [1,1; NA]	1,670 [0,145; 19,226] 0,6777	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	12/19 (63,16)	25,6 [2,3; NA]	13/19 (68,42)	12,1 [1,6; 56,1]	0,796 [0,362; 1,750] 0,5697	0,7198
Vorteilhaft	17/24 (70,83)	40,1 [5,1; 173,0]	23/33 (69,70)	12,3 [4,3; 39,1]	0,637 [0,328; 1,235] 0,1782	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

### 4.3 Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	8/28 (28,57)	157,9 [157,9; 173,0]	10/44 (22,73)	NA	0,844 [0,306; 2,329] 0,7437	0,8317
≥65 Jahre	5/15 (33,33)	NA [40,0; NA]	3/8 (37,50)	NA [0,3; NA]	0,695 [0,165; 2,935] 0,6188	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	13/42 (30,95)	157,9 [73,0; 173,0]	13/52 (25,00)	NA	0,908 [0,405; 2,035] 0,8144	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	5/15 (33,33)	NA [7,6; NA]	4/17 (23,53)	NA [26,0; NA]	1,498 [0,402; 5,589] 0,5446	0,3870
Männlich	8/28 (28,57)	157,9 [73,0; 173,0]	9/35 (25,71)	NA	0,645 [0,228; 1,826] 0,4048	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	3/17 (17,65)	NA [66,0; NA]	7/30 (23,33)	NA	0,613 [0,157; 2,385] 0,4753	0,5807
1	10/26 (38,46)	157,9 [44,7; 173,0]	6/22 (27,27)	NA [39,1; NA]	0,981 [0,337; 2,850] 0,9714	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	4/7 (57,14)	40,0 [4,0; 73,0]	1/9 (11,11)	NA [19,9; NA]	9,298 [1,008; 85,786] 0,0187	0,0174
≥1 Jahr	8/35 (22,86)	157,9 [157,9; 173,0]	11/42 (26,19)	NA	0,497 [0,183; 1,354] 0,1632	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	NA [19,9; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9916
Zentral-/Osteuropa	13/41 (31,71)	157,9 [73,0; 173,0]	12/49 (24,49)	NA	0,958 [0,421; 2,180] 0,9185	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	NA [10,4; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9913
≥ 2	13/41 (31,71)	157,9 [73,0; 173,0]	12/49 (24,49)	NA	0,947 [0,416; 2,156] 0,8976	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	11/41 (26,83)	157,9 [157,9;	11/47 (23,40)	NA	0,799 [0,329; 1,939] 0,6190	0,1626

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
		173,0]				
>140 mmHg	2/2 (100,00)	18,9 [17,9; 19,9]	2/5 (40,00)	NA [12,3; NA]	4,549 [0,404; 51,266] 0,1805	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	12/42 (28,57)	157,9 [157,9; 173,0]	12/47 (25,53)	NA	0,787 [0,338; 1,832] 0,5772	0,0776
>90 mmHg	1/1 (100,00)	17,9 [NA; NA]	1/5 (20,00)	NA [26,7; NA]	506060000,000 [0,000; NA] 0,0455	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden UE (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	4/19 (21,05)	NA [73,0; NA]	5/19 (26,32)	NA [26,7; NA]	0,711 [0,189; 2,677] 0,6121	0,7261
Vorteilhaft	9/24 (37,50)	157,9 [66,0; 173,0]	8/33 (24,24)	NA	0,977 [0,352; 2,715] 0,9643	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.4 Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	5/28 (17,86)	157,9 [NA; NA]	4/44 (9,09)	NA	1,396 [0,347; 5,609] 0,6371	0,2336
≥65 Jahre	2/15 (13,33)	NA [44,7; NA]	3/8 (37,50)	NA [18,6; NA]	0,346 [0,057; 2,098] 0,2277	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	7/42 (16,67)	157,9 [NA; NA]	7/52 (13,46)	NA	0,951 [0,318; 2,843] 0,9282	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	3/15 (20,00)	NA [44,7; NA]	1/17 (5,88)	NA	3,409 [0,353; 32,892] 0,2597	0,1862
Männlich	4/28 (14,29)	157,9 [NA; NA]	6/35 (17,14)	NA	0,530 [0,132; 2,133] 0,3637	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	2/17 (11,76)	NA	3/30 (10,00)	NA	0,908 [0,149; 5,524] 0,9169	0,8137
1	5/26 (19,23)	157,9 [NA; NA]	4/22 (18,18)	NA	0,799 [0,199; 3,209] 0,7513	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	2/7 (28,57)	NA [4,1; NA]	0/9 (0,00)	NA	117740000,000 [0,000; NA] 0,0954	0,9932
≥1 Jahr	5/35 (14,29)	157,9 [NA; NA]	6/42 (14,29)	NA	0,617 [0,172; 2,211] 0,4544	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
Zentral-/Osteuropa	7/41 (17,07)	157,9 [NA; NA]	7/49 (14,29)	NA	0,925 [0,310; 2,766] 0,8894	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	NA [10,4; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9936
≥ 2	7/41 (17,07)	157,9 [NA; NA]	6/49 (12,24)	NA	1,063 [0,341; 3,312] 0,9167	
<b>Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	6/41 (14,63)	157,9 [NA; NA]	7/47 (14,89)	NA	0,722 [0,228; 2,287] 0,5782	0,9922

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
>140 mmHg	1/2 (50,00)	NA [15,4; NA]	0/5 (0,00)	NA	564420000,000 [0,000; NA] 0,1573	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
<=90 mmHg	6/42 (14,29)	157,9 [NA; NA]	7/47 (14,89)	NA	0,694 [0,219; 2,201] 0,5328	0,9907
>90 mmHg	1/1 (100,00)	15,4 [NA; NA]	0/5 (0,00)	NA	410100000000,000 [0,000; NA] 0,0455	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	2/19 (10,53)	NA	3/19 (15,79)	NA [43,0; NA]	0,693 [0,116; 4,156] 0,6865	0,6424
Vorteilhaft	5/24 (20,83)	157,9 [NA; NA]	4/33 (12,12)	NA	1,126 [0,279; 4,547] 0,8679	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.5 Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	12/28 (42,86)	191,6 [7,0; 191,6]	10/44 (22,73)	140,9 [NA; NA]	1,885 [0,799; 4,449] 0,1413	0,9084
$\geq 65$ Jahre	3/15 (20,00)	NA [5,1; NA]	1/8 (12,50)	NA [1,6; NA]	1,527 [0,159; 14,690] 0,7117	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	15/42 (35,71)	191,6 [NA; NA]	11/52 (21,15)	140,9 [NA; NA]	1,689 [0,766; 3,723] 0,1888	NA
Nicht-kaucasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	7/15 (46,67)	NA [2,1; NA]	4/17 (23,53)	NA [4,3; NA]	2,237 [0,654; 7,653] 0,1874	0,4986
Männlich	8/28 (28,57)	191,6 [NA; NA]	7/35 (20,00)	140,9 [NA; NA]	1,276 [0,447; 3,642] 0,6476	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	4/17 (23,53)	191,6 [NA; NA]	7/30 (23,33)	140,9 [NA; NA]	0,696 [0,179; 2,705] 0,5984	0,1351
1	11/26 (42,31)	NA [3,9; NA]	4/22 (18,18)	NA	2,634 [0,837; 8,291] 0,0853	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	4/7 (57,14)	5,1 [2,1; NA]	3/9 (33,33)	140,9 [4,1; 140,9]	3,408 [0,619; 18,754] 0,1346	0,4390
$\geq 1$ Jahr	10/35 (28,57)	191,6 [NA; NA]	8/42 (19,05)	NA	1,361 [0,525; 3,528] 0,5245	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	NA [2,1; NA]	0/3 (0,00)	NA	354220000,000 [0,000; NA] 0,2207	0,9905
Zentral-/Osteuropa	14/41 (34,15)	191,6 [NA; NA]	11/49 (22,45)	140,9 [NA; NA]	1,488 [0,666; 3,324] 0,3289	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	1/2 (50,00)	NA [20,3; NA]	1/3 (33,33)	NA [0,1; NA]	1,225 [0,076; 19,862] 0,8864	0,7288
$\geq 2$	14/41 (34,15)	191,6 [NA; NA]	10/49 (20,41)	140,9 [NA; NA]	1,704 [0,747; 3,890] 0,2001	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 140$ mmHg	14/41 (34,15)	191,6 [NA; NA]	10/47 (21,28)	140,9 [NA; NA]	1,633 [0,715; 3,726] 0,2396	0,8566

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
>140 mmHg	1/2 (50,00)	NA [15,4; NA]	1/5 (20,00)	NA [0,3; NA]	1,936 [0,118; 31,668] 0,6372	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 90$ mmHg	14/42 (33,33)	191,6 [NA; NA]	10/47 (21,28)	140,9 [NA; NA]	1,558 [0,683; 3,554] 0,2885	0,4437
>90 mmHg	1/1 (100,00)	15,4 [NA; NA]	1/5 (20,00)	NA [5,0; NA]	3,873 [0,237; 63,337] 0,3072	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	5/19 (26,32)	NA [7,0; NA]	4/19 (21,05)	140,9 [NA; NA]	1,732 [0,414; 7,251] 0,4462	0,8160
Vorteilhaft	10/24 (41,67)	191,6 [5,1; 191,6]	7/33 (21,21)	NA	1,941 [0,722; 5,219] 0,1805	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.6 Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	1/28 (3,57)	NA	1/44 (2,27)	NA	1,440 [0,090; 23,087] 0,7955	0,6468
$\geq 65$ Jahre	1/15 (6,67)	NA	1/8 (12,50)	NA [43,0; NA]	0,533 [0,033; 8,597] 0,6522	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	2/42 (4,76)	NA	2/52 (3,85)	NA	1,123 [0,158; 7,984] 0,9079	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	0/15 (0,00)	NA	0/17 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
Männlich	2/28 (7,14)	NA	2/35 (5,71)	NA	1,093 [0,154; 7,775] 0,9290	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	0/17 (0,00)	NA	2/30 (6,67)	NA	0,000 [0,000; NA] 0,2494	0,9952
1	2/26 (7,69)	NA	0/22 (0,00)	NA	60597674,000 [0,000; NA] 0,2284	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	1/7 (14,29)	NA [25,6; NA]	0/9 (0,00)	NA	386070000,000 [0,000; NA] 0,1025	0,9953
$\geq 1$ Jahr	1/35 (2,86)	NA	2/42 (4,76)	NA	0,476 [0,043; 5,290] 0,5364	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
Zentral-/Osteuropa	2/41 (4,88)	NA	2/49 (4,08)	NA	1,100 [0,155; 7,817] 0,9242	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
$\geq 2$	2/41 (4,88)	NA	2/49 (4,08)	NA	1,089 [0,153; 7,744] 0,9320	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 140$ mmHg	2/41 (4,88)	NA	2/47 (4,26)	NA	1,009 [0,142; 7,171] 0,9932	1,0000
$> 140$ mmHg	0/2 (0,00)	NA	0/5 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 90$ mmHg	2/42 (4,76)	NA	2/47 (4,26)	NA	0,983 [0,138; 6,992] 0,9861	1,0000
$> 90$ mmHg	0/1 (0,00)	NA	0/5 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Fatigue vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	2/19 (10,53)	NA	1/19 (5,26)	NA [43,0; NA]	2,091 [0,190; 23,067] 0,5378	0,9963
Vorteilhaft	0/24 (0,00)	NA	1/33 (3,03)	NA	0,000 [0,000; NA] 0,3938	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.7 Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	1/28 (3,57)	NA	7/44 (15,91)	NA [72,1; NA]	0,165 [0,020; 1,366]	0,9957
$\geq 65$ Jahre	0/15 (0,00)	NA	1/8 (12,50)	NA [44,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,1797	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	1/42 (2,38)	NA	8/52 (15,38)	NA [72,1; NA]	0,111 [0,014; 0,910] 0,0144	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	0/15 (0,00)	NA	3/17 (17,65)	NA [44,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,0853	0,9954
Männlich	1/28 (3,57)	NA	5/35 (14,29)	NA [56,1; NA]	0,165 [0,019; 1,454] 0,0678	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	0/17 (0,00)	NA	5/30 (16,67)	NA [56,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,0300	0,9949
1	1/26 (3,85)	NA	3/22 (13,64)	NA [44,1; NA]	0,246 [0,025; 2,368] 0,1883	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	0/7 (0,00)	NA	1/9 (11,11)	NA [56,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,6171	0,9948
$\geq 1$ Jahr	1/35 (2,86)	NA	7/42 (16,67)	NA [72,1; NA]	0,116 [0,014; 0,982] 0,0202	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	0,9995
Zentral-/Osteuropa	1/41 (2,44)	NA	8/49 (16,33)	NA [72,1; NA]	0,107 [0,013; 0,875] 0,0123	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	0,9997
$\geq 2$	1/41 (2,44)	NA	8/49 (16,33)	NA [72,1; NA]	0,106 [0,013; 0,867] 0,0118	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 140$ mmHg	1/41	NA	6/47	NA	0,126 [0,015;	0,9959

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
Subgruppen-Kategorie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	P Interaktion
	(2,44)		(12,77)	[72,1; NA]	1,083] 0,0278	
>140 mmHg	0/2 (0,00)	NA	2/5 (40,00)	NA [3,9; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,3431	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 90$ mmHg	1/42 (2,38)	NA	7/47 (14,89)	NA [72,1; NA]	0,108 [0,013; 0,901] 0,0139	0,9958
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	1/5 (20,00)	NA [3,9; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,6547	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	1/19 (5,26)	NA	4/19 (21,05)	72,1 [56,1; NA]	0,164 [0,017; 1,542] 0,0766	0,9947
Vorteilhaft	0/24 (0,00)	NA	4/33 (12,12)	NA	0,000 [0,000; NA] 0,0642	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.8 Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	1/28 (3,57)	NA	6/44 (13,64)	NA	0,223 [0,027; 1,869] 0,1303	0,9934
$\geq 65$ Jahre	0/15 (0,00)	NA	2/8 (25,00)	NA [5,0; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,0491	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	1/42 (2,38)	NA	8/52 (15,38)	NA	0,137 [0,017; 1,096] 0,0282	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	0/15 (0,00)	NA	4/17 (23,53)	NA [51,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,0433	0,9936
Männlich	1/28 (3,57)	NA	4/35 (11,43)	NA	0,303 [0,034; 2,710] 0,2572	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	1/17 (5,88)	NA	5/30 (16,67)	NA	0,282 [0,032; 2,452] 0,2219	0,9944
1	0/26 (0,00)	NA	3/22 (13,64)	NA	0,000 [0,000; NA] 0,0554	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	1/7 (14,29)	NA [6,7; NA]	2/9 (22,22)	NA [3,3; NA]	0,625 [0,057; 6,903] 0,6989	0,9937
$\geq 1$ Jahr	0/35 (0,00)	NA	5/42 (11,90)	NA	0,000 [0,000; NA] 0,0243	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	51,1 [NA; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,1573	0,9942
Zentral-/Osteuropa	1/41 (2,44)	NA	7/49 (14,29)	NA	0,160 [0,020; 1,302] 0,0497	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	1/3 (33,33)	NA [1,4; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9951

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
≥ 2	1/41 (2,44)	NA	7/49 (14,29)	NA	0,151 [0,019; 1,233] 0,0419	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad ≥3 (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤140 mmHg	1/41 (2,44)	NA	7/47 (14,89)	NA	0,144 [0,018; 1,172] 0,0354	0,9947
>140 mmHg	0/2 (0,00)	NA	1/5 (20,00)	NA [1,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,5271	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad ≥3 (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
≤90 mmHg	1/42 (2,38)	NA	7/47 (14,89)	NA	0,139 [0,017; 1,137] 0,0319	0,9963
>90 mmHg	0/1 (0,00)	NA	1/5 (20,00)	NA [1,1; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,6547	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom vom Grad ≥3 (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	0/19 (0,00)	NA	5/19 (26,32)	NA [7,3; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,0184	0,9939
Vorteilhaft	1/24 (4,17)	NA	3/33 (9,09)	NA	0,379 [0,039; 3,699] 0,3863	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

#### 4.9 Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad $\geq 3$

Tabelle x.xx: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt "Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad  $\geq 3$ " aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C (Cytokin-Vorbehandlung, metastasiertes Setting)

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Alter</b>						
<65 Jahre	1/28 (3,57)	NA	3/44 (6,82)	NA	0,474 [0,049; 4,566] 0,5085	0,9961
$\geq 65$ Jahre	1/15 (6,67)	NA [86,9; NA]	0/8 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Ethnische Herkunft</b>						
Kaukasisch	2/42 (4,76)	NA	3/52 (5,77)	NA	0,628 [0,101; 3,920] 0,6162	NA
Nicht-kaukasisch	0/1 (0,00)	NA	0/0	NA	NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geschlecht</b>						
Weiblich	1/15 (6,67)	NA [86,9; NA]	0/17 (0,00)	NA	36277281,000 [0,000; NA] 0,5930	0,9943
Männlich	1/28 (3,57)	NA	3/35 (8,57)	NA	0,389 [0,040; 3,747] 0,3967	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Baseline ECOG</b>						
0	1/17 (5,88)	NA [86,9; NA]	1/30 (3,33)	NA	1,112 [0,065; 19,145] 0,9420	0,4294
1	1/26 (3,85)	NA	2/22 (9,09)	NA	0,373 [0,034; 4,143] 0,4038	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Zeit seit Diagnose</b>						
<1 Jahr	0/7 (0,00)	NA	1/9 (11,11)	NA [9,3; NA]	0,000 [0,000; NA] 0,4142	0,9949
$\geq 1$ Jahr	2/35 (5,71)	NA	2/42 (4,76)	NA	0,746 [0,095; 5,836] 0,7794	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Geographische Region</b>						
Nordamerika/Westeuropa	1/2 (50,00)	86,9 [NA; NA]	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	0,9961
Zentral-/Osteuropa	1/41 (2,44)	NA	3/49 (6,12)	NA	0,380 [0,039; 3,654] 0,3836	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Anzahl metastatischer Orte oder involvierter Organe</b>						
1	0/2 (0,00)	NA	0/3 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	1,0000
$\geq 2$	2/41 (4,88)	NA	3/49 (6,12)	NA	0,630 [0,102; 3,885] 0,6158	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Systolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 140$ mmHg	2/41 (4,88)	NA	3/47 (6,38)	NA	0,571 [0,091; 3,584] 0,5456	0,9999
$> 140$ mmHg	0/2 (0,00)	NA	0/5 (0,00)	NA	NA [ NA; NA] NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), Diastolischer Blutdruck bei Baseline</b>						
$\leq 90$ mmHg	2/42 (4,76)	NA	3/47 (6,38)	NA	0,555 [0,089; 3,474] 0,5242	1,0000
$> 90$ mmHg	0/1	NA	0/5	NA	NA [ NA; NA]	

Subgruppen-Kategorie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib	
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] p-Wert	p Interaktion
	(0.00)		(0.00)		NA	
<b>Zeit bis zum Auftreten eines UE Diarrhoe vom Grad <math>\geq 3</math> (Wochen), MSKCC bei Baseline</b>						
Mittel/Hoch	0/19 (0.00)	NA	0/19 (0.00)	NA	NA [ NA; NA] NA	0,9999
Vorteilhaft	2/24 (8,33)	NA	3/33 (9,09)	NA	0,624 [0,099; 3,945] 0,6136	
KI = Konfidenzintervall MSKCC = MSKCC Risikoscore NA = nicht berechenbar						

## Literaturverzeichnis

- 1 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J: Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999;17:2530–2540.
- 2 Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20:289–296.
- 3 Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), : Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://leitlinienprogramm.onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html> [Zugriff: 5. Februar 2018]. 2017
- 4 AVEO Pharmaceuticals Inc.: A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1). Clinical Study Report. 2016
- 5 Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, Zimmermann U, Bos MM, Freier W, Schirmacher-Memmel S, Staehler M, Pahernik S, Los M, Schenck M, Florcken A, van Arkel C, Hauswald K, Indorf M, Gottstein D, Michel MS: 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. *European urology* 2015;68:837–847.
- 6 Canil C, Hotte S, Mayhew LA, Waldron TS, Winquist E: Interferon-alfa in the treatment of patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2010;4:201-208.
- 7 Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T: Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:CD001425.
- 8 Hotte S, Waldron T, Canil C, Winquist E: Interleukin-2 in the treatment of unresectable or metastatic renal cell cancer: a systematic review and practice guideline. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2007;1:27-38.
- 9 Minasian LM, Motzer RJ, Gluck L, Mazumdar M, Vlamis V, Krown SE: Interferon alfa-2a in advanced renal cell carcinoma: treatment results and survival in 159 patients with long-term follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1993;11:1368-1375.
- 10 Motzer RJ, Russo P: Systemic therapy for renal cell carcinoma. *The Journal of urology* 2000;163:408-417.
- 11 Vuky J, Motzer RJ: Cytokine therapy in renal cell cancer. *Urologic oncology* 2000;5:249-257.
- 12 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Niederschrift zur Beratung: Tivozanib. 2017
- 13 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum 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 -- Axitinib (Ablauf der Befristung). Beschluss vom 21. September 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_D-278\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4559/2017-09-21_AM-RL-XII_Axitinib_D-278_TrG.pdf) [Zugriff: 6. Februar 2018]. 2017

- 14 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axitinib. Modul 3A. Verfügbar unter: [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) [Zugriff: 6. Februar 2018]. 2017
- 15 Pfizer Ltd.: Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: April 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 5. Februar 2018]. 2017
- 16 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum 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 - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Beschluss vom 20. Oktober 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_Nierenzellkarzinom\\_D-230\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4021/2016-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_Nierenzellkarzinom_D-230_TrG.pdf) [Zugriff: 6. Februar 2018]. 2016

## 5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	13.02.2018
Stellungnahme zu	Tivozanib/Fotivda® (Nierenzellkarzinom)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tivozanib/Fotivda<sup>®</sup> ist zugelassen 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.</p> <p>Der Hersteller hat am 31.10.2017 ein Nutzendossier nach § 35a SGB V eingereicht. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG wurde am 01.02.2018 veröffentlicht.</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) hat den Wirkstoff Nivolumab in der „Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie“ in Verkehr gebracht und die frühe Nutzenbewertung durchlaufen. BMS nimmt daher als betroffener pharmazeutischen Unternehmer im Sinne von §19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Tivozanib/Fotivda<sup>®</sup> teil.</p> <p>Im Folgenden nimmt BMS Stellung zur <b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</b> für Patienten mit einer Erstlinientherapie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Festlegung der zVT für Patienten mit einer Erstlinientherapie</u></p> <p><b>Anmerkung</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die zVT für Tivozanib wurde durch den G-BA wie folgt definiert (Stand der Information gemäß G-BA-Homepage ist September 2017):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zur Erstlinientherapie von Patienten               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib</li> </ul> </li> <li>b. mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score <math>\geq 3</math>)                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temsirolimus</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>2. Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib oder Sorafenib</li> </ul> </li> </ol> <p>Zur Festlegung der zVT für die Patienten mit einer Erstlinientherapie ist anzumerken, dass für Patienten mit ungünstiger Risikoprognose neben Temsirolimus auch Sunitinib und Pazopanib zweckmäßige Therapieoptionen darstellen und somit als zVT berücksichtigt werden sollten. In den deutschen, europäischen und nordamerikanischen Leitlinien wird übereinstimmend eine systemische Erstlinientherapie mit den</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>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.</p> <p>Gemäß aktueller Leitlinien (S3-, National Comprehensive Cancer</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>VEGF-Signalweginhibitoren Sunitinib oder Pazopanib empfohlen [1-7]. Beide Substanzen gelten als weitgehend gleichwertige Therapiealternativen. Dem hat der G-BA auch Rechnung getragen, indem er Sunitinib und Pazopanib in die zVT für Erstlinienpatienten mit günstiger oder intermediärer Prognose aufgenommen hat.</p> <p>Allerdings beschränken die Leitlinien ihre Empfehlungen für Sunitinib und Pazopanib nicht auf Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die deutsche S3-Leitlinie von 2017 empfiehlt für Patienten mit ungünstiger Prognose Sunitinib und Pazopanib als Therapiealternativen zu Temsirolimus [1]. Dazu wird erläutert: „Für die TKIs Sunitinib und Pazopanib finden sich neben den Zulassungsstudien weitere Quellen, die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil einschließen, sodass diese Substanzen auch für Patienten mit schlechter Prognose empfohlen werden können.“ [1]</li> <li>• Die kürzlich aktualisierte Leitlinie der DGHO vom Januar 2018 empfiehlt ebenfalls Sunitinib als Therapieoption neben Temsirolimus für Patienten mit hohem Risiko [2]. Im Text heißt es dazu, die „dargestellten Therapieoptionen in der Erstlinientherapie sind derzeit mangels ausreichend direkter Vergleiche als gleichwertig anzusehen“ [2].</li> <li>• Die europäische Leitlinie der ESMO von 2016 empfiehlt Temsirolimus als Standardtherapie für Patienten mit ungünstiger Prognose sowie Sunitinib, Pazopanib und</li> </ul>	<p>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 Temsirolimus als mögliche Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen.</p> <p>Temsirolimus 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 Temsirolimus) keine Bedeutung mehr.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sorafenib als weitere Therapieoptionen [3]. Im Text heißt es dazu: „<i>There is no clear recommendation on whether Temsirolimus or TKIs should be used in poor risk patients.</i>“ [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die europäische Leitlinie der EAU von 2017 gibt eine starke Empfehlung für Sunitinib und Pazopanib – unabhängig vom Risikoprofil, d. h. für alle Patienten [4]. Temsirolimus wird hingegen nur mit einer schwachen Empfehlung für Patienten mit ungünstigem Risiko genannt. Die Leitlinie erläutert, dass derzeit unklar sei, welche Therapiesequenz nach Temsirolimus empfohlen werden kann, deshalb sei Sunitinib und Pazopanib der Vorzug auch bei diesem Patientenkollektiv zu geben [4].</li> <li>• Die amerikanische NCCN-Leitlinie und die kanadische CCO-Leitlinie, beide von 2017, empfehlen ebenfalls übereinstimmend Sunitinib und Pazopanib als bevorzugte Therapieoption für alle Patienten, unabhängig vom Risikoprofil, sowie Temsirolimus als Therapieoption bei ungünstiger Prognose [5, 6].</li> <li>• Die belgische KCE-Leitlinie von 2015 empfiehlt für Patienten mit Erstlinientherapie Sunitinib und Pazopanib unabhängig vom Risikoprofil sowie Temsirolimus bei Patienten mit ungünstiger Prognose, jeweils mit gleicher Empfehlungsstärke [7].</li> </ul> <p>Im Hinblick auf die zitierten Leitlinien ist für BMS nicht nachvollziehbar, wieso Sunitinib und Pazopanib nicht als zVT-</p>	<p>Temsirolimus wird insbesondere für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score <math>\geq 3</math>) als Therapieoption empfohlen, dementsprechend wird Temsirolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Optionen für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil berücksichtigt werden.</p> <p>Auch im klinischen Alltag ist der Einsatz von Sunitinib und Pazopanib nicht nur auf Patienten mit günstigem oder intermediärem Risikoprofil beschränkt. Eine Befragung von europäischen und nordamerikanischen klinischen Experten zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil ergab beispielsweise den bevorzugten Einsatz von Sunitinib vor Temsirolimus als Erstlinientherapie für dieses Patientenkollektiv [8].</p> <p>Weiter belässt der G-BA im dritten Teilanwendungsgebiet der vorliegenden Nutzenbewertung – Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie – Sorafenib neben Axitinib in der zVT, obwohl die deutsche Leitlinie primär Axitinib empfiehlt, während Sorafenib nur als mögliche Alternative zu Axitinib angeführt wird [1]. Auch vor diesem Hintergrund ist der Ausschluss von Sunitinib und Pazopanib aus der zVT für die Patienten mit ungünstiger Prognose nicht nachvollziehbar, da diese Wirkstoffe einheitlich in allen Leitlinien empfohlen werden.</p> <p>Zusammenfassend erachtet BMS die Therapieoptionen Sunitinib und Pazopanib als geeignete zVT für <u>alle</u> Erstlinienpatienten. Speziell für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil sind Sunitinib und Pazopanib als ebenso zweckmäßig wie Temsirolimus einzuordnen.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sunitinib und Pazopanib stellen geeignete Therapieoptionen für Erstlinienpatienten mit ungünstiger Prognose dar und sind daher neben Temsirolimus auch für dieses Teilanwendungsgebiet als zVT zu berücksichtigen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2017): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, 2017, AWMF Registernummer: 043/017OL. [Zugriff: 05.11.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Nierenzellkarzinom.85.0.html>.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (2018): Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) ICD-10 C64.-, Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html).
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. (2016): Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 27(suppl 5):v58-v68.
4. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. (2017): Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. [Zugriff: 15.11.2017]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
5. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al. (2017): Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 15(6):804-34.
6. Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger C, Walker-Dilks C, Winquist E (2017): The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2017, May 16. Program in Evidence-Based Care Evidence Summary No.: 3-8.4 Version 2. [Zugriff: 14.11.2017]. URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/38226>.
7. Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al. (2015): Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up. [Zugriff: 16.11.2017]. URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_253S\\_Renal\\_cancer\\_Supplement\\_0.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_253S_Renal_cancer_Supplement_0.pdf).
8. Le Saux O, Freyer G, Negrier S (2016): First-Line Treatments for Poor-Prognosis Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experts' Prescribing Practices and Systematic Literature Review. *Clin Drug Investig*; 36(5):389-99.

### 5.3 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	07.02.2018
Stellungnahme zu	Tivozanib (Fotivda®)
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i> Dr. Ch.-Markos Dintsios/Dr. Anja Gabriel

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2.5 Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden in Kombination mit</b></p> <p><b>3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Tivozanib wird für die Fragestellung 3 (Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, die noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Axitinib oder Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Bereits für die im Rahmen der ersten Bewertung von Axitinib formulierte Fragestellung und im Nachgang bei der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf der vom G-BA auferlegten Befristung von Axitinib in der Indikation Nierenzellkarzinom setzte der G-BA für die Zielpopulation erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin Sorafenib (Nexavar®) als ZVT fest. Die vom Hersteller (Pfizer) damals geschätzte und auch vom Hersteller von Tivozanib mit entsprechendem Verweis übernommene sowie vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) so akzeptierte Zielpopulationsgröße in Höhe von jährlich 3-6 Patienten lässt die Frage aufkommen, inwieweit diese Population</p>	<p>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 und die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Bayer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>überhaupt versorgungsrelevant – zumindest für den deutschen Versorgungskontext – ist. Bereits bei der Erstbewertung von Axitinib quantifizierte der G-BA die Größe der Population für eine Behandlung mit Axitinib nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin am 21.03.2013 auf ca. 6 Patienten (Beschluss veröffentlicht unter BAnz AT 22.04.2013 B3), was durchaus die Schlussfolgerung zulässt, dass diese Population keine Rolle in der realen Versorgung spielt, da sie eine Häufigkeit aufweist, die weit unter derjenigen von ultraselten Erkrankungen liegt (<math>6/82 \times 10^6</math>). Dieser Auffassung wird nun im Rahmen der Nutzenbewertung von Tivozanib auch vom IQWiG gefolgt, das in seiner Dossierbewertung A17-58 hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse der betrachteten Teilpopulation aus der Studie TIVO-1 auf die relevante Population gemäß Fragestellung 3 kommentiert, dass „eine genauere Prüfung der Übertragbarkeit aber auch nicht relevant ist, da eine Zytokintherapie aktuell im deutschen Versorgungskontext kaum noch angewandt wird“.</p> <p>Bayer ist somit der Auffassung, dass keine Notwendigkeit besteht, für diesen Therapiestrang in Deutschland überhaupt eine frühe Nutzenbewertung durchzuführen bzw. diese Population explizit als relevant zu definieren. Vielmehr bilden die beiden Populationen zu den Fragestellungen 1 und 2 die Versorgungsrealität mit über 99% der Fälle tatsächlich ab. Bayer schlägt aus diesem Grund vor, bei der Nutzenbewertung von Tivozanib primär die beiden Populationen der Fragestellungen 1 und 2 zu berücksichtigen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	21.02.201
Stellungnahme zu	Tivozanib / Fotivda
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>keine</i>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
S. 13 Z. 12 - 16	<p><b>Kritikpunkt des IQWiG:</b></p> <p><i>"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." (1)</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Unterschied zum IQWiG ist die PFIZER PHARMA GmbH weiterhin der Ansicht, dass das progressionsfreie Überleben</p>	Das PFS wurde als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache operationalisiert.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Progression-Free Survival, PFS) im Sinne einer Verringerung der Morbidität und der Krankheitsdauer ein per se patientenrelevanter Endpunkt ist, der in der Nutzenbewertung von Tivozanib berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Die Bestimmung der Tumorgröße nach den RECIST<sup>5</sup>-Kriterien erlaubt eine objektive Messung der Tumorlast sowie eine verblindete Erhebung durch unabhängigen Review, was mögliche Verzerrungen reduziert. Das PFS ist folglich ein etablierter und akzeptierter Wirksamkeitsendpunkt klinischer Studien in der Onkologie (2, 3). So wird auch von der europäischen Zulassungsbehörde <i>European Medicines Agency</i> die Patientenrelevanz des PFS gestützt, indem sie PFS als adäquaten primären Endpunkt für den Nachweis eines klinischen Nutzens akzeptiert. Ein verlängertes PFS stelle an sich einen Nutzen für den Patienten dar (3).</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH geht davon aus, dass eine Progression des RCC, welche mittels RECIST-Kriterien frühzeitig erkannt werden kann, der Symptomatik vorausgeht bzw. von dieser begleitet wird. Im Rahmen einer Progression des fortgeschrittenen RCC kann der Primärtumor wachsen. Es können neue Metastasen auftreten und bestehende Metastasen sich vergrößern. Metastasen in z. B. Gehirn, Knochen/ Wirbelsäule, Leber oder Lunge</p>	<p>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 &lt; 0,034). Im Tivozanib-Arm hatten 24% der Patienten ein Progressions-Ereignis. Dem stehen 37% im Sorafenib-Arm gegenüber.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „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).</p>

<sup>5</sup> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verursachen Beschwerden und können Operationen oder andere den Patienten belastende Interventionen (z. B. Bestrahlung) notwendig machen (4-7).</p> <p>Ziel der Therapie des fortgeschrittenen RCC ist es daher, eine Progression mittels bildgebender Verfahren möglichst frühzeitig zu erkennen, um so durch eine optimale Therapiesteuerung einen symptomatischen Progress möglichst zu verhindern oder zumindest hinauszuzögern. Eine Vergrößerung des Primärtumors, bestehender Metastasen oder die Entstehung neuer Metastasen ist in der Regel zuerst anhand der Bildgebung erkennbar und somit Entscheidungsbasis für die weitere Therapieplanung. Unter Nichtbeachtung der Bildgebung, d. h. bei einer rein „symptomorientierten“ Diagnose und Therapie müsste man konsequenterweise bis zum symptomatischen Progress warten, was in vielen Fällen zu fatalen Komplikationen führen könnte (z. B. Bruch einer zunächst asymptomatischen Wirbelkörpermetastase mit Folge einer Querschnittlähmung) (8). Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress und damit eine Verlängerung der Zeit, bis sich weitere den Patienten belastende Symptome ergeben oder sich die Notwendigkeit weiterer belastender Interventionen wie z.B. Operation oder Bestrahlung ergibt, stellt damit einen patientenrelevanten Nutzen dar.</p> <p>Eine Verzögerung der Progression ist für die Patienten auch vor dem Hintergrund bedeutsam, dass das Fortschreiten der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krebserkrankung und die darauf folgende Therapieumstellung potenziell immer mit einer weiteren Erschwerung der individuellen Lebensumstände einhergehen. Die Angst vor der Feststellung eines Progresses durch den Arzt und den direkten wie indirekten Folgen stellt eine erhebliche psychische Belastung für die Patienten dar (9).</p> <p>Wie Patientenbefragungen belegen, hat der Krankheitsprogress per se, auch unabhängig von konkreten individuellen Symptomen durch das Fortschreiten der Erkrankung, eine hohe Bedeutung für die Patienten. Für Patienten mit fortgeschrittenem RCC wurde gezeigt, dass eine stabile, nicht progrediente Erkrankung mit dem höchsten Nutzwert verbunden ist, während die Krankheitsprogression mit dem niedrigsten Nutzwert, d. h. einer deutlich höheren Belastung des Patienten, einhergeht. Die Belastung durch den Krankheitsprogress übersteigt dabei die Belastung durch typische mit der medikamentösen Tumortherapie verbundene Nebenwirkungen einschließlich Grad 3 (10). In einer weiteren Untersuchung wurden Patienten mit RCC, darunter 37 % mit bekannter metastasierter Erkrankung, dazu befragt, wie wichtig ihnen PFS in Relation zu dem Risiko des Auftretens bestimmter typischer Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie ist (11). Dabei wurde das PFS von den Patienten als wichtigster Faktor eingestuft, wichtiger als die Vermeidung bestimmter Nebenwirkungen und wichtiger als die Chance, dass bestimmte Nebenwirkungen in schwächerer Ausprägung auftreten. Auch in</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer weiteren Befragung zur Bedeutung des PFS im Verhältnis zum Auftreten bestimmter Toxizitäten wählten Patienten das PFS als das am meisten wertgeschätzte Merkmal eines Arzneimittels beim RCC aus (12).</p> <p>Das PFS ist somit ein Maß für den Zeitraum, bis der Progress sich durch belastende Symptome oder die Notwendigkeit belastender Interventionen manifestiert. Für RCC-Patienten mit Metastasen und/ oder einem nicht resektablen Primärtumor stellt das PFS per se einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar (13). Nach Ansicht der PFIZER PHARMA GmbH ist auch ein objektiv messbarer Wert wie das PFS, der unmittelbar mit dem Fortschreiten und damit der Verschlechterung des Krankheitszustands assoziiert ist, geeignet, einen Nutzen für den Patienten abzubilden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PFS sollten in der Zusammenschau mit weiteren Parametern wie OS, Lebensqualität und Verträglichkeit des Arzneimittels in die Beurteilung des Zusatznutzens Eingang finden.</p>	<p>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,</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tivozanib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A17-58 [online]. 21.01 2018 [Zugriff: 06.02.2018]. (IQWiG-Berichte – Nr. 591). URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tivozanib\\_D-323.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tivozanib_D-323.pdf).
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
3. European medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012 Zugriff am 08.02.2017. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
4. Karam JA, Rini BI, Varella L, Garcia JA, Dreicer R, Choueiri TK, et al. Metastasectomy after targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma. The Journal of urology. 2011;185(2):439-44.
5. Karam JA, Wood CG. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. Hematology/oncology clinics of North America. 2011;25(4):753-64.
6. Ljungberg B, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Update March 2016. 2016 Zugriff am 24.10.2016. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Extended-Guidelines-2016-Edn.pdf>.
7. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axitinib (Inlyta®). Modul 4A. 2017 Zugriff am 13.07.2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17\\_Modul4A\\_Axitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1832/2017-03-17_Modul4A_Axitinib.pdf).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axitinib. Vom 21. März 2013 Zugriff am 20.07.2017. Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2367/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_ZD.pdf).
9. Herschbach P, Dinkel A. Fear of progression. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2014;197:11-29.
10. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. Current medical research and opinion. 2010;26(5):1091-6.
11. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. PharmacoEconomics. 2011;29(11):977-88.
12. Wong MK, Mohamed AF, Hauber AB, Yang JC, Liu Z, Rogerio J, et al. Patients rank toxicity against progression free survival in second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. Journal of medical economics. 2012;15(6):1139-48.
13. Hotte SJ, Bjarnason GA, Heng DY, Jewett MA, Kapoor A, Kollmannsberger C, et al. Progression-free survival as a clinical trial endpoint in advanced renal cell carcinoma. Current oncology. 2011;18 Suppl 2:S11-9.

## 5.5 Stellungnahme der Roche Pharma GmbH

Datum	22.02.2018
Stellungnahme zu	Tivozanib/Fotivda® EUSA Pharma GmbH
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3, Tabelle 2, Fragestellung 1+2 4-6, 12-16	<p><b>Anmerkung 1:</b></p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Tivozanib für die 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“ wurde in drei Fragestellungen unterteilt (1).</p> <p>Fragestellung 1 umfasst Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2), Fragestellung 2 Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score <math>\geq 3</math>), mit jeweils unterschiedlicher zVT.</p> <p><b>Die Roche Pharma AG (im Folgenden „Roche“) möchte dies folgendermaßen kommentieren:</b></p> <p>Aus Sicht von Roche können Fragestellung 1 und 2 zusammengefasst werden, da es für eine ausschließliche Berücksichtigung von Temsirolimus für Patienten mit „ungünstigem“ Rezidivrisiko im Sinne der SGB V-Kriterien für die zVT keine</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichende Grundlage gibt.</p> <p>Hierzu sind folgende Gründe zu nennen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Empfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien</li> <li>2. Evidenzbasierte Bewertung</li> <li>3. Zulassungsstatus</li> </ol> <p>Ad 1.:</p> <p>Für die Behandlung des unbehandelten fortgeschrittenen/metastasierten Nierenzellkarzinom werden in den verschiedenen Leitlinien (2–5) gleichermaßen Sunitinib, Pazopanib sowie Bevacizumab in Kombination mit IFN-<math>\alpha</math> empfohlen.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt für alle Patienten in der Erstlinientherapie Sunitinib, und zwar unabhängig vom prognostischen Risiko (MSKCC-Score; Memorial Sloan Kettering Cancer Center) (2, 6). Ebenso spricht sich die European Association of Urology (EAU) für den Einsatz von Sunitinib in der Erstlinientherapie für die MSKCC Risikogruppen „günstig“, „intermediär“ und „ungünstig“ (level of evidence 1b) aus (4). Sunitinib wird ebenso von der European Society for Medical Oncology (ESMO) zur Therapie aller drei Risikogruppen empfohlen (3). Auch laut deutscher S3-Leitlinie wird Sunitinib für die Risikogruppen „günstig“ und „intermediär“ empfohlen, zusätzlich</p>	<p>der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>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-<math>\alpha</math>-2a oder Temsirolimus als mögliche Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms empfohlen. Temsirolimus wird entsprechend dem Zulassungsstatus insbesondere für Patienten mit ungünstigem Risikoprofil empfohlen. Die Monotherapie mit Interferon <math>\alpha</math>-2 hat heutzutage nach der Etablierung weiterer Therapien (z.B. Sunitinib, Pazopanib, Bevacizumab in Kombination mit Interferon-<math>\alpha</math>-2a oder Temsirolimus) keine Bedeutung mehr.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>) aufzuteilen und für beide Gruppen zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen.</p> <p>Für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0-2) lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten,</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann Sunitinib auch für Patienten der Risikokategorie „ungünstig“ empfohlen werden (5).</p> <p>Ad 2.:</p> <p>Es gibt keine verwertbare Evidenz für eine Überlegenheit von Temsirolimus gegenüber Sunitinib bei Hochrisiko-Patienten; im Gegenteil deutet eine retrospektive Untersuchung sogar auf ein verlängertes Gesamtüberleben der Sunitinib- versus Temsirolimus-Patienten hin (mOS 17 Monate (Sunitinib) vs 9 Monate (Temsirolimus), p=0,03) (7).</p> <p>Ad 3.:</p> <p>Sunitinib ist für die Erstlinientherapie des unbehandelten fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms für alle Patienten der Fragestellungen 1 und 2 zugelassen und wird in den Leitlinien unabhängig vom prognostischen Risiko und histologischen Nierenzellkarzinomtyp empfohlen.</p> <p>Zusammenfassend stellt Sunitinib somit aus Sicht von Roche die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 und 2 dar.</p>	<p>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.</p> <p>Temsirolimus wird insbesondere für Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score <math>\geq 3</math>) als Therapieoption empfohlen, dementsprechend wird Temsirolimus als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten mit ungünstigem Risikoprofil bestimmt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Tivozanib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - A17-58 - Version 1.0; 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tivozanib\\_D-323.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tivozanib_D-323.pdf) [aufgerufen am: 08.02.2018].
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom): Leitlinie ICD-10 C64.-; 2018 [aufgerufen am: 08.02.2018].
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2016. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers> [aufgerufen am: 08.02.2018].
4. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, Canfield S, Giles RH, Hora M et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma; 2016 [aufgerufen am: 08.02.2018].
5. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms: Langversion 1.2 – April 2017, AWMF-Registernummer: 043/017-OL; 2017. URL: [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Niere\\_nzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Niere_nzell_Langversion_1.2.pdf) [aufgerufen am: 08.02.2018].
6. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2530–40.
7. Keizman D, Neiman V, Sella A, Rosenbaum E, Gottfried M, Sarid D et al. Comparison of sunitinib (su) versus temsirolimus (tem) in patients (pts) with poor-risk metastatic renal cell carcinoma (prmRCC); 2016 [aufgerufen am: 19.02.2018].

## 5.6 Stellungnahme der Eisai GmbH

Datum	22.Februar.2018
Stellungnahme zu	Tivozanib (Fotivda®)
Stellungnahme von	Eisai GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung:</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch Kisplyx<sup>®</sup> (Wirkstoff Lenvatinib), das am 25. August 2016 von der Europäischen Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency, EMA) zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms zugelassen wurde.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Kisplyx<sup>®</sup> lautet: „Kisplyx<sup>®</sup> ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung.“ (Eisai Europe Ltd 2017)</p> <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Fotivda<sup>®</sup> (Wirkstoff Tivozanib) im Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p>	<p>Die einleitenden Erläuterungen werden zur Kenntniss genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13, Z. 15– 16	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bezüglich der Bewertung der Morbidität urteilt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Bericht Nr. 591, dass der Endpunkt progressionsfreies Überleben (<i>progression free survival</i>, PFS) in der vorgelegten Operationalisierung nicht patientenrelevant sei.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Das PFS ist ein in vielen Verfahren kontrovers diskutierter Endpunkt. Grundsätzlich zählt das PFS zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Wie auch beispielsweise schon im Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Kisplyx® und in der Stellungnahme zu der IQWiG-Nutzenbewertung des Dossiers ausführlich dargelegt, erachtet Eisai den Endpunkt PFS als unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Ein Progress – also eine mindestens 20 %-ige Zunahme der Summe der Durchmesser der Zielläsionen (bei einem Wachstum von insgesamt mindestens 5 mm) oder die Bildung neuer Läsionen bzw. Metastasen laut RECIST-Kriterien (Eisenhauer 2009) – kann für den Patienten unmittelbar mit einer Verschlechterung der Tumor-assoziierten Symptomatik verbunden sein. Im Fall neuer Metastasen geht der Progress mit einer direkten Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Nach Metastasierung ihrer Erkrankung versterben 40–50 % der RCC Patienten innerhalb eines Jahres im Vergleich zu 14 % der Patienten ohne Metastasen (Cohen 2005; Motzer</p>	<p>Das PFS wurde als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache operationalisiert.</p> <p>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]; <math>p &lt; 0,034</math>). Im Tivozanib-Arm hatten 24% der Patienten ein Progressions-Ereignis. Dem stehen 37% im Sorafenib-Arm gegenüber.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2004; Tumorregister München 2016). Die Feststellung des Eintritts eines Progresses kann daher für den Patienten mit sofortiger Angst verbunden sein. Dies bedeutet für den Patienten, dass er beispielsweise über einen Zeitraum von im Median 12,8 Monaten bei der Behandlung mit Lenvatinib + Everolimus Eisai 2017 und 11,5 Monaten (unabhängige Bewertung für die Gesamtpopulation der TIVO-1 Studie) bei der Behandlung mit Tivozanib durch seinen Arzt nicht über ein Fortschreiten seiner Erkrankung und der oben genannten, gegebenenfalls unmittelbar erlebbaren Auswirkungen informiert werden muss. Nicht zuletzt bleibt dem Patienten hierdurch eine gegebenenfalls weitere Therapieumstellung erspart. Auch wegen der für den Patienten direkt erlebbaren Vorteile eines hinausgezögerten bzw. verhinderten Krankheitsprogresses erachten sowohl die EMA als auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte das PFS als klinisch relevanten Endpunkt, vorausgesetzt, dass der Behandlungseffekt bezüglich des PFS ausreichend groß ist, um etwaige Verträglichkeitsprobleme zu überwiegen (EMA 2012). Diese Meinung wird von diversen Fachgesellschaften geteilt, so z.B. der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO 2012) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO 2013).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eisai bittet den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Präparate zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms Ergebnisse zum PFS als patientenrelevant anzuerkennen und diese</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechend bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.	einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.
S. 13, Z. 61	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Tabelle 14 im Anhang A listet das IQWiG die Ergebnisse der TIVO-1 Studie und stellt für den Morbiditätsendpunkt Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms (FKSI-DRS) fest, dass keine verwertbaren Daten vorliegen. Begründet wird dies u.a. damit, dass auf Basis der von dem Hersteller EUSA Pharma GmbH zitierten Quelle keine valide Minimal Important Difference (MID; kleinster relevanter Unterschied) abgeleitet werden kann.</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Für die Auswertung des Endpunktes FKSI-DRS wurde im Modul 4 des Dossiers zu Tivozanib von dem Hersteller eine Verschlechterung der Symptomatik als ein Abfall im FKSI-DRS-Score im Vergleich zum Wert bei Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied (MID) festgelegt. Auf Grundlage einer Studie von Cella et al. (Cella 2007) wurde die MID als ein Abfall um mindestens 3 Punkte definiert. Diese Definition des MID wurde vom IQWiG nicht akzeptiert. Hierzu ist festzuhalten, dass im Verfahren zur erneuten Nutzenbewertung von Axitinib im Nierenzellkarzinom aus dem Jahr 2017 von dem Hersteller</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Eisai GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pfizer Pharma GmbH – ebenfalls auf Basis der Studie von Cella et al. – die gleiche Definition für eine MID in der Veränderung des FKSI-DRS Score verwendet wurde (IQWiG 2017). Im Fall von Axitinib wurde das Vorgehen vom IQWiG akzeptiert (IQWiG 2017). In dem nur wenige Monate nach Axitinib eingereichten Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Cabozantinib im Nierenzellkarzinom hat der Hersteller Ipsen Pharma GmbH ebenfalls einen Abfall im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte als MID festgelegt (IQWiG 2018). Wie auch im Fall von Tivozanib kommt das IQWiG in seinem Bericht Nr. 583 zur Nutzenbewertung von Cabozantinib zu dem Schluss, dass auf Basis der Arbeit von Cella et al. keine valide MID abgeleitet werden kann (IQWiG 2018). Zusammenfassend zeigt das IQWiG damit in den Verfahren zu Tivozanib, Axitinib und Cabozantinib eine Inkonsistenz in seiner Bewertungspraxis. Die Gründe für diese Inkonsistenz werden vom IQWiG nicht dargelegt und sind damit nicht nachvollziehbar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für eine nachvollziehbare Bewertung der Studiendaten und darauf basierende Feststellung zum Zusatznutzen, ist es erforderlich, dass das IQWiG in seiner Bewertungspraxis konsistent ist bzw. transparent die Gründe für Abweichungen darstellt. Es wäre daher wünschenswert, dass der G-BA die aufgezeigten Inkonsistenzen in der Bewertungspraxis des IQWiG kritisch würdigt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V: "Vemurafenib". Verfügbar unter: [https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme\\_ado\\_iqwig\\_vemurafenib\\_final.pdf](https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.
2. Cella, D., Yount, S., Brucker, P.S. et al. 2007. *Development and Validation of a Scale to Measure Disease-Related Symptoms of Kidney Cancer*. Value in Health. 10 (4), S. 285–93.
3. Cohen, H.T. and McGovern, F.J. 2005. *Renal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine. 353 (23), S. 2477–90.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018
5. Eisai 2017. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Lenvatinib (neues Anwendungsgebiet, Nierenzellkarzinom): Vorgangsnummer 2016-10-01-D-257, IQWiG Bericht Nr. 473.
6. Eisai Europe Ltd 2017. Fachinformation Kisplyx® 4/10 mg Hartkapseln. Stand Juni 2017. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Aufgerufen am: 24.01.2018.
7. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)*. European Journal of Cancer. 45 (2), S. 228–47.
8. European Medicines Agency (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. IQWiG-Berichte – Nr. 519. Axitinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Axitinib-D-278.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axitinib-D-278.pdf). Aufgerufen am: 05.02.2018.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2018. IQWiG-Berichte – Nr. 583. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Cabozantinib-D-317.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2134/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-317.pdf). Aufgerufen am: 05.02.2018.
11. Motzer, R.J., Bacik, J. and Mazumdar, M. 2004. *Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience*. Clinical Cancer Research. 10 (18 Pt 2), S. 6302s–3s.
12. Tumorregister München 2016. ICD-10 C64: Nierenkarzinom: Survival. Verfügbar unter: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64\\_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC64_G-ICD-10-C64-Nierenkarzinom-Survival.pdf). Aufgerufen am: 24.01.2018.

## 5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2018
Stellungnahme zu	Tivozanib (Fotivda®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.02.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tivozanib (Fotivda®) der EUSA Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tivozanib ist zugelassen 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 Zytokin-Therapie für fortgeschrittene NZK zur Krankheitsprogression kam.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die (1.) Erstlinientherapie bei günstiger oder intermediärer Prognose Bvacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Pazopanib oder Sunitinib fest.</p> <p>Bei der (2.) Erstlinientherapie mit ungünstiger Prognose legte der G-BA Temsirolimus fest.</p> <p>Für die (3.) Therapie bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie wurde Axitinib oder Sorafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.</p> <p>Das IQWiG leitet in seiner Nutzenbewertung aus der oberen Festlegung drei entsprechende Fragestellungen ab und sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der für (1.) vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Tivzanib gegenüber Sunitinib wurde vom IQWiG als nicht verwertbar eingestuft, insb. da verfügbare Ergebnisse nur zur Endpunktkategorie der Nebenwirkungen vorlagen. Für (2.) habe der Hersteller keine Daten vorgelegt. Die für (3.) vorgelegte direkt vergleichende Studie zu Sorafenib wurde vom IQWiG ebenfalls als nicht geeignet eingestuft. Für die Studie sei keine Übertragbarkeit auf die Fragestellung gegeben, da das Zulassungskriterium einer Krankheitsprogression nach Zytokintherapie nicht untersucht wurde.</p>	
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA nicht hinreichend nachvollziehbar</b></p> <p>Generell ist hier anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Keine verlässlichen Rahmenbedingungen für die Nutzenbewertung: Ausschluss der Ergebnisse für die Symptomatik (FKSI-DRS) im Anhang A ist nicht nachvollziehbar, inkonsistent und steht im Widerspruch zur Beschlusspraxis</b></p> <p>Im Dossier legt der Hersteller Analysen zur Symptomatik gemessen anhand des FKSI-DRS vor. Die Ergebnisse werden als Responder-Analyse (Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 3 Punkte) berichtet.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt das IQWiG im Anhang A die Ergebnisse der Studie TIVO-1 dar. Zum Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) berichtet jedoch das IQWiG, dass keine verwertbaren Daten vorliegen würden. Als Begründung führt das IQWiG aus: <i>„Responsekriterium war nicht präspezifiziert; auf Basis der vom pU zitierten Quelle [34] kann keine valide MID abgeleitet werden.“</i></p> <p>Die vom Hersteller vorgelegte Responder-Analyse (mit einer MID von 3 Punkten) schließt das IQWiG somit gänzlich aus. Ursächlich hierfür sei nach Auffassung des IQWiG, dass (1.) die Responderanalyse des FKSI-DRS in der Studie nicht a priori geplant war und (2.) aus der Publikation von Cella 2007 keine</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>valide MID abgeleitet werden kann.</p> <p>Die Begründung des IQWiG ist jedoch <b>nicht nachvollziehbar und gänzlich inkonsistent zu IQWiG-Allgemeinen Methoden 5.0, zu früheren Nutzenbewertungen des IQWiG sowie zur Bewertungspraxis des G-BA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgt gemäß den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG regelhaft anhand einer Hierarchie. Danach erfolgt die Beurteilung <b>bevorzugt anhand von validierten bzw. etablierten Responsekriterien.</b> Das Vorliegen einer a priori-Planung für die Responder-Analysen stellt keine Voraussetzung für die regelhaft zu bevorzugende Responder-Analyse dar.</li> </ul> <p>Auch in der zwischenzeitlich am 19.02.2018 erfolgten Anhörung zum Wirkstoff Cabozantinib mit einer vergleichbaren Ausgangslage hat das IQWiG <b>keinerlei Begründung</b> zu dieser kritisierten Inkonsistenz beige-steuert.</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG ist damit <b>weder nachvollziehbar, noch konsistent zur eigenen Methodik.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Auch die Argumentation des IQWiG zur Publikation von Cella 2007 ist nicht nachvollziehbar. Zu dieser Publikation behauptet das IQWiG, dass daraus „<i>keine valide MID abgeleitet</i>“ werden könne. Es ist allerdings festzustellen, dass die aktuelle Argumentation des IQWiG <b>gänzlich</b></li> </ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>inkonsistent zur eigenen Bewertungspraxis</b> ist. So wird in der erst vor wenigen Monaten veröffentlichten Dossierbewertung (A17-12) zu, Wirkstoff Axitinib auf Basis der gleichen Publikation von Cella 2007 vom IQWiG festgehalten, dass darin eine MID von 2 bis 3 Punkten ermittelt wurde. Daher wurde der <b>Verwendung des MID-Trennwerts von 3 Punkten für FKSI-DRS</b> gefolgt.</p> <p>Auch zu diesem Kritikpunkt hat das IQWiG in der am 19.02.2018 erfolgten Anhörung zum Wirkstoff Cabozantinib <b>keine nachvollziehbare Begründung</b> zu dieser kritisierten Inkonsistenz abgegeben. Nach Ausführungen des IQWiG hätten die generell geführten wissenschaftlichen Diskussionen rund um die Validierungsmethoden von MID-Schwellen zu einer negativen Neubewertung der Publikation von Cella 2007 geführt. Diese abstrakte Erklärung des IQWiG bestätigt jedoch vielmehr die nicht nachvollziehbare Inkonsistenz in den Bewertungen des Instituts.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schließlich steht der Ausschluss der Responder-Analyse (MID von 3 Punkten) für den Endpunkt FKSI-DRS <b>im Widerspruch zur Beschlusspraxis des G-BA</b>. Eine solche Analyse (Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik um mindestens 3 Punkte) wurde erst vor wenigen Monaten im Beschluss vom 21.09.2017 zum Wirkstoff Axitinib vom G-BA herangezogen.</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt ist damit festzuhalten, dass der Ausschluss der statistisch signifikanten positiven Effekte in der Symptomatik (FKSI-DRS) im <b>deutlichen Widerspruch</b> zur eigenen Bewertungspraxis des IQWiG sowie zur Bewertungspraxis des G-BA steht. Diese <b>auffällige und nicht nachvollziehbar begründete Inkonsistenz erzeugt damit den Eindruck einer Willkür oder gar einer ergebnisgesteuerten Bewertung.</b></p> <p>Aufgrund solcher nicht nachvollziehbaren Widersprüche in den Bewertungsstandards wird die AMNOG-Nutzenbewertung für die Hersteller zunehmend schwer zu kalkulieren. Die Hersteller benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittel-rechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige und nicht nachvollziehbare Änderungen der Bewertungsstandards sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossievorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch nicht nachvollziehbare Änderungen bei wichtigen Anforderungen einfach über den Haufen geworfen werden darf. Der G-BA sollte für die Nutzenbewertung <b>verlässliche Rahmenbedingungen</b> sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen</b></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</b></p> <p>Die Nutzenbewertungsverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, da eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragene Argumente in relevanten zurückliegenden Verfahren zu früheren Verfahren im Indikationsgebiet Nierenzellkarzinom nicht möglich ist. Die zusammenfassenden Dokumentationen wurde für die Verfahren zu Axitinib, Cabozantinib und Lenvatinib aus dem Jahr 2017 sowie Nivolumab aus dem Jahr 2016 immer noch nicht veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte im Indikationsgebiet Nierenzellkarzinom ist damit weder im Rahmen der Dossiererstellung noch im Stellungnahmenverfahren möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragene Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i></li><li><i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i></li><li><i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung,</i></li><li><i>4. Würdigung der vorgetragene Argumente,</i></li></ol>	Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundeausschuss.“</i> <i>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerFO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerFO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i></li><li><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i></li><li><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i></li></ul> <p>Nach Auffassung des vfa besteht darüber hinaus in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren werden dadurch sowohl die Dossiererstellung wie auch das Stimmnahmeverfahren erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme der DGHO, DGU

Datum	22. Februar 2018
Stellungnahme zu	Tivozanib
Stellungnahme von	DGHO, DGU

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Tivozanib (Fotivda®) betrifft das fünfte neue Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Tivozanib ist zugelassen für die Erst- und die Zweitlinientherapie. Der G-BA hatte drei Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstlinientherapie günstige oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0-2)</td> <td>IFN-<math>\alpha</math> + Bevacizumab oder Pazopanib oder Sunitinib</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Erstlinientherapie ungünstige Prognose (MSKCC- Score <math>\geq 2</math>)</td> <td>Temsirolimus</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nach Vortherapie mit einem Zytokin, nicht mit einem VEGFR- oder mTOR-Inhibitor</td> <td>Axitinib oder Sorafenib</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>				Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Erstlinientherapie günstige oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0-2)	IFN- $\alpha$ + Bevacizumab oder Pazopanib oder Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Erstlinientherapie ungünstige Prognose (MSKCC- Score $\geq 2$ )	Temsirolimus	nicht belegt	-	nicht belegt	-	nach Vortherapie mit einem Zytokin, nicht mit einem VEGFR- oder mTOR-Inhibitor	Axitinib oder Sorafenib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die einleitenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>	
Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																													
Erstlinientherapie günstige oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0-2)	IFN- $\alpha$ + Bevacizumab oder Pazopanib oder Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																													
Erstlinientherapie ungünstige Prognose (MSKCC- Score $\geq 2$ )	Temsirolimus	nicht belegt	-	nicht belegt	-																													
nach Vortherapie mit einem Zytokin, nicht mit einem VEGFR- oder mTOR-Inhibitor	Axitinib oder Sorafenib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																													

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tivozanib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Er ist zugelassen für die Erstlinientherapie sowie für die Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Zytokinen. Letztere Gruppe ist im deutschen Versorgungskontext wenig relevant.</li> <li>• Die Subgruppenbildung des G-BA orientiert sich am MSKCC-Score, der bei Patienten nach Chemo- und Immuntherapie entwickelt wurde. Aktuell empfohlen ist der IMDC-Score, dessen prognostische Relevanz an TKI-behandelten Patienten validiert wurde. Das entspricht der Versorgungssituation in Deutschland.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist TIVO-1, eine multizentrische zweiarmige Phase 3-Studie bei 517 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Tivozanib führt gegenüber Sorafenib zu einer Steigerung der Remissionsrate und einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die Bewertbarkeit der Gesamtüberlebenszeit ist durch eine Switching-Rate von 62,6% vom Kontroll- in den Tivozanib-Arm stark eingeschränkt. Nur 5% der Patienten in der Zulassungsstudie hatten einen ungünstigen Prognose-Score.</li> </ul> <p>Tivozanib ist ein weiterer, wirksamer, oraler Kinase-Inhibitor mit einer relativ guten Verträglichkeit. Er ist geeignet für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko. Der Substanzklasseneffekt der Hypertonie ist medikamentös gut behandelbar. Andere belastende Nebenwirkungen wie palmoplantare Dysästhesie oder Diarrhoe treten seltener als unter anderen TKI auf. Tivozanib erweitert das Spektrum der medikamentösen Optionen in der Erstlinientherapie.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren des Erwachsenen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Zusammen mit den Karzinomen des Nierenbeckens und des Harnleiters macht das Nierenzellkarzinom in Deutschland 3,6% der neu diagnostizierten Malignome bei Männern und 2,5% bei Frauen aus. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.</p> <p>In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdomineller Diagnostik aus</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.																																																		
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR – Inhibitoren, der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden [2, 3].</p> <p>Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="3">Zulassung</th> </tr> <tr> <th colspan="2">EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Immuntherapie</td> <td>Interferon alpha</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Interleukin-2</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Nivolumab</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">Multikinase-Inhibitoren</td> <td>Axitinib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Cabozantinib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Lenvatinib + Everolimus</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Pazopanib</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sorafenib</td> <td>X</td> <td>ab Zweitlinie</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sunitinib</td> <td>X</td> <td>ab Erstlinie</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>		Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung			EMA		FDA	Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X	Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X	Lenvatinib + Everolimus	X	ab Zweitlinie	X	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>		
Substanzklasse	Arzneimittel			Zulassung																																														
		EMA		FDA																																														
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X																																														
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X																																														
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X																																														
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X																																														
	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X																																														
	Lenvatinib + Everolimus	X	ab Zweitlinie	X																																														
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X																																														
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X																																														
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X																																														

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tivozanib	X	ab Erstlinie		
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X	
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X	
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab + IFN <input type="checkbox"/>	X	ab Erstlinie	X	
<p>Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [2]</b></p>					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <p><b>niedriges Risiko<sup>1</sup></b> in alphabetischer Reihenfolge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab + IFN <math>\alpha</math></li> <li>oder</li> <li>Pazopanib</li> <li>oder</li> <li>Sunitinib</li> <li>oder</li> <li>Tivozanib</li> </ul> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>intermediäres Risiko<sup>1</sup></b> in alphabetischer Reihenfolge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab + IFN <math>\alpha</math></li> <li>oder</li> <li>Pazopanib</li> <li>oder</li> <li>Sunitinib</li> <li>oder</li> <li>Tivozanib</li> </ul> </div> <div style="width: 30%;"> <p><b>hohes Risiko<sup>1</sup></b> nach Evidenzlevel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Temsirolimus</li> <li>oder</li> <li>Sunitinib</li> </ul> </div> </div> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Erste Wahl (nach Evidenzlevel)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nivolumab</li> <li>oder</li> <li>Cabozantinib</li> <li>oder</li> <li>Lenvatinib + Everolimus</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Zweite Wahl (alphabetische Reihenfolge)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib</li> <li>oder</li> <li>Everolimus</li> <li>oder</li> <li>Pazopanib</li> <li>oder</li> <li>Sorafenib</li> </ul> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Nicht-Ansprechen, Rezidiv, Progress, Nebenwirkungen</p> <p style="text-align: center;">oder</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>↓</p> <p>Alle zugelassenen und noch nicht eingesetzten Arzneimittel</p> </div> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>↓</p> <p>Wiederholung der wirksamen Erst- oder Zweitlinientherapie</p> </div> </div> <p style="margin-top: 20px;">Legende: <span style="color: blue;">→</span> kurative Intention; <span style="color: orange;">→</span> palliative Intention;</p>	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in <a href="#">Tabelle 3</a> zusammengestellt.							
Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in <a href="#">Tabelle 3</a> zusammengestellt.							
<b>Tabelle 3: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom</b>							
Erstautor/ Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Escudier et al., 2007 AVOREN [4]	Erstlinie, klarzellig	IFN	Bevacizumab + IFN	649	13 vs 31 <sup>8</sup> p = 0,0001	5,4 vs 10,2 p = 0,0001	19,8 vs n. e. <sup>11</sup> n. s.
Rini et al., 2010 CALGB 90206 [5]	Erstlinie, klarzellig	IFN	Bevacizumab + IFN	732	13,1 vs 25,5 p < 0,0001	5,2 vs 8,5 p < 0,0001	17,4 vs 18,3 n. s.
Motzer et al., 2013 COMPARZ [6]	Erstlinie, klarzellig	Sunitinib	Pazopanib	1110	25 vs 31 p = 0,03	9,5 vs 8,4 n. s. <sup>6</sup>	29,3 vs 28,4 n. s.
Motzer et al., 2013, TIVO-1 [7] Dossier	Erstlinie, klarzellig	Sorafenib	Tivozanib	517	23 vs 33	9,1 vs 11,5 0,795 <sup>7</sup>	30,8 vs 28,2 n. s.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
					p = 0,014	p = 0,039		
Eichelberg et al., 2015 SWITCH [8]	Erstlinie	Sorafenib - Sunitinib	Sunitinib - Sorafenib	365	31 vs 29 n. s.	12,9 vs 14,9 n. s.	31,5 vs 30,2 n. s.	
<p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>6</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>7</sup> Hazard Ratio für neue Therapie;</p> <p>Tivozanib ist ein oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit selektiver Hemmung der VEGF-Rezeptoren. Er ist in keiner anderen Indikation zugelassen. Ein Behandlungszyklus besteht in der oralen Einmalgabe von 1.340 µg/Tag über 21 Tage, gefolgt von 7 Tage Pause.</p>								

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Tivozanib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA orientiert sich bei der ZVT am MSKCC- oder Motzer-Score, der bei Chemotherapie- und Interferon- behandelten Patienten validiert wurde [9]. In neueren Studien wird vor allem der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der Ära der Tyrosinkinase-Inhibitoren entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe <a href="#">Tabelle 4</a> [10].</p> <p><b><i>Tabelle 4: IMDC prognostischer Score</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karnofsky Performance Status (KPS)</li> <li>• Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv &lt;1 Jahr</li> <li>• Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes</li> <li>• Calcium (korrigierter Wert) &gt;2,5 mmol / l (&gt;10 mg / dl)</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl über Normwert</li> </ul>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert</li> </ul> <p>Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:</p> <table border="1" data-bbox="280 762 1153 1184"> <thead> <tr> <th>Anzahl von Risikofaktoren</th> <th>Prognose</th> <th>Überlebenszeit (Median) []</th> <th>Überlebensrate nach 2 Jahren []</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>günstig</td> <td>43,2 Monate</td> <td>63-81%</td> </tr> <tr> <td>1 – 2</td> <td>intermediär</td> <td>22,5 Monate</td> <td>40-50%</td> </tr> <tr> <td>3 – 6</td> <td>ungünstig</td> <td>7,8 Monate</td> <td>9-14%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko wurden IFN Bevacizumab, Pazopanib oder Sunitinib als ZVT festgelegt. Für Patienten mit ungünstigem Risiko wurde Temsirolimus als ZVT festgelegt. Axitinib oder Sunitinib sind ZVT für Patienten nach Zytokin-Vortherapie.</p>	Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) []	Überlebensrate nach 2 Jahren []	0	günstig	43,2 Monate	63-81%	1 – 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%	3 – 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%	
Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) []	Überlebensrate nach 2 Jahren []															
0	günstig	43,2 Monate	63-81%															
1 – 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%															
3 – 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ZVT entspricht weitgehend unseren Therapieempfehlungen, siehe <a href="#">Abbildung 1</a> [2].</p> <p>Die kritische Frage ist, ob Sorafenib als ZVT geeignet ist. Formal nicht, da die Zulassung für die Erstlinientherapie fehlt. In der in Deutschland durchgeführten SWITCH-Studie zeigte sich allerdings, dass eine Erstlinientherapie mit Sorafenib oder mit Sunitinib, jeweils gefolgt von einem Switch in den anderen Therapiearm zu vergleichbaren Ergebnissen und einer langen medianen Überlebenszeit von etwa 2 ½ Jahren führt [8].</p>	<p>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 Brückenkompator 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.</p> <p>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 Brückenkompators Sorafenib ableitbar.</p> <p>In der Gesamtschau liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des Zusatznutzens von Tivozanib vor und ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie TIVO-1 zum Vergleich von Tivozanib versus Sorafenib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinie oder der Zweitlinie mit Immun-, Chemo- oder Hormontherapie. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Die Aufteilung der Patienten nach dem MSKCC-Score ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- günstig 30%</li> <li>- intermediär 64%</li> <li>- ungünstig 5%</li> </ul> <p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit</p>	Die Behandlung jeweils mit Tivozanib oder Sorafenib wurde in beiden Studienarmen durchgeführt, solange ein klinischer Nutzen bestand, keine inakzeptable Toxizität, Therapieversagen oder

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der TIVO-1-Studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Tivozanib gegenüber Sorafenib nicht verlängert (Hazard Ratio 1,147). Switching (Crossover) war erlaubt, 62,6% der Patienten wechselten vom Sorafenib in den Tivozanib-Arm. Dadurch ist der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nur schwer beurteilbar.</p> <p>Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird angegeben, dass 67,7% der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 31,2% der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie erhielten. Das ist ungewöhnlich und entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Auch in der Subpopulation der vortherapierten Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p>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.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Tivozanib gegenüber Sorafenib signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,795; Median 2,4 Monate).</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Tivozanib von 23 auf 33% gesteigert.</p>	<p>Das PFS wurde als primärer Endpunkt erhoben und war als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache operationalisiert.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Monaten, im Kontroll-Arm bei 7,5 Monaten (Hazard Ratio (HR) 0,57; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,34; 0,97]; <math>p &lt; 0,034</math>). Im Tivozanib-Arm hatten 24% der Patienten ein Progressions-Ereignis. Dem stehen 37% im Sorafenib-Arm gegenüber.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FKSI-DRS (FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19 und FKSI-15), FACT-G und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Ergebnisse sind im Dossier graphisch dargestellt, eine detaillierte tabellarische Aufstellung fehlt.</p> <p>Im EQ-5D zeigt sich ein Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung zugunsten von Tivozanib.</p>	<p>Die Erhebung des 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.</p> <p>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.</p> <p>Weder für den FACT-G Gesamtscore noch für die vier FACT-G Subskalen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden.</p> <p>Zusammenfassend kann hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Vorteil einer Tivozanib-Behandlung gegenüber einer Sorafenib-Behandlung festgestellt werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen häufig auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren etwas häufiger im Sorafenib (70%) als im Tivozanib-Arm (61%). Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse war länger im Tivozanib- als im Everolimus-Arm. Bei 14% der Patienten unter Tivozanib war eine Dosisreduktion erforderlich. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Tivozanib-Arm auftraten, waren Hypertonie (27%), Fatigue (5%), Erhöhung von Lipase (11%) und Amylase (5%) [7].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt lediglich Daten für eine sehr kleine Auswahl der bevorzugten Begriffe (PT) – für Hypertonie, Fatigue, Lipase, palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom 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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil von Tivozanib gegenüber Sorafenib.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Das IQWiG hält den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten indirekten Vergleich mit Sunitinib über den Brückenkomparator Sorafenib für nicht geeignet.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Tivozanib ist das erste neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der frühen Nutzenbewertung. Als Kontrollarm wurde Sorafenib gewählt. Tivozanib führt zu einer Erhöhung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands. Gegenüber Sorafenib traten weniger belastende Nebenwirkungen auf. Diskussionspunkte sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Kontrollarm der Zulassungsstudie</u></li> </ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sorafenib ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die in Deutschland durchgeführte SWITCH-Studie zeigt allerdings, dass Sorafenib dem Sunitinib als Erstlinientherapie in einer geplanten Sequenztherapie vergleichbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Durchführung der Zulassungsstudie</u> Die Patienten der Zulassungsstudie wurden im Jahr 2010 rekrutiert, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit sind allerdings mit den Ergebnissen der SWITCH-Studie vergleichbar.</li> <li>- <u>Folgetherapien</u> Die Dokumentation im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigt eine mehr als doppelt so hohe Zahl an Folgetherapien im Sorafenib- als im Tivozanib-Arm. Das würde bedeuten, dass zwei Drittel der Patienten über 1,5 Jahre progredient waren, ohne eine weitere Folgetherapie zu erhalten. Das entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext, oder reflektiert eine unvollständige Dokumentation der Folgetherapien.</li> </ul> <p>Tivozanib ist ein wirksamer, oraler Multikinase-Inhibitor mit einer relativ</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	guten Verträglichkeit. Der Substanzklasseneffekt der Hypertonie ist medikamentös gut behandelbar. Andere belastende Nebenwirkungen wie palmoplantare Dysästhesie oder Diarrhoe treten seltener als unter anderen TKI auf.	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Bergmann L et al.: Nierenzellkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2018. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@\\_@view/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@view/html/index.html)
3. S3 Leitlinie Nierenzellkarzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-017OL.html>
4. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 370:3103-3111, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
5. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al: Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa Versus Interferon Alfa Monotherapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of CALGB 90206. J Clin Oncol 138:217-2143, 2010. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561
6. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D et al.: Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2013; 369:722-731. DOI: [10.1056/NEJMoa1303989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303989)
7. Motzer RJ, Nosov D, Eisen D 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 31:3791-3799, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.4940](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.4940)
8. Eichelberg C, Vervenne WL, de Santis M 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 68:837-847, 2015. DOI: [10.1016/j.eururo.2015.04.017](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.017)
9. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 20:289-96, 2002. DOI: [10.1200/JCO.20.1.289](https://doi.org/10.1200/JCO.20.1.289)
10. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. Lancet Oncol 14:141-148, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70559-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70559-4)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tivozanib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. März 2018

von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Gabriel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Staudigl  
Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Bonduelle  
Herr Dr. Plantör

Angemeldete Teilnehmer der Firma **EUSA Pharma Germany GmbH:**

Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers  
Herr Dr. Heßler  
Herr Dr. Schwenke  
Herr Dr. Thaa

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Killer  
Frau Dr. Strunz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Frau Dr. Beck-Garcia  
Herr Dr. Künzel

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Roigas

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):**

So, meine Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur Anhörung. Wir haben ein Verfahren nach § 35a Tivozanib zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Januar 2018. Zur dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen einmal EUSA Pharma als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und die DGU, dann weitere pharmazeutische Unternehmer, nämlich Bayer Vital, Eisai, Bristol-Myers Squibb, Roche und Pfizer und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss, um hier der guten Ordnung Genüge zu tun, zunächst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer zum einen Herr Professor Ehlers – ist gesehen worden –, Herr Dr. Schwenke – ist auch gesehen worden, denn Sie sind ja ständige Gäste, die kennt man mittlerweile –, dann Herr Dr. Heßler und Herr Dr. Thaa, dann müssten da sein Frau Dr. Gabriel für Bayer Vital, Herr Dr. Staudigl und Frau Storck für Bristol, Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Professor Roigas für die DGU, Frau Bonduelle und Herr Dr. Plantör für Eisai, Herr Killer – ich hoffe, dass der Name nicht Programm ist, das ist mir gerade eben aufgefallen – und Frau Dr. Strunz für Pfizer, Frau Dr. Beck-Garcia und Herr Dr. Künzel für Roche, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte bei jeder Wortmeldung Mikrofon benutzen, Name, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, die Sie vertreten.

Ich werde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Uns würde interessieren – vielleicht könnte das eben im weiteren Verlauf auch aufgenommen werden –, zum einen welche Relevanz die Patientenpopulation bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokin-Therapie im deutschen Versorgungskontext überhaupt noch hat. Dann wie das Sicherheitsprofil von Tivozanib zu bewerten ist. Die EMA erwartet hier ja wegen der strikten Ausschlusskriterien in der klinischen Studie eine Erhöhung des Risikos für schwere Nebenwirkungen in der realen Versorgung. Vor diesem Hintergrund ist das ein Thema, das sicherlich erörtert werden soll. Aus dem EPAR ergibt sich ja auch, dass einige Mitglieder des CHMP abweichende Meinungen zum positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis des Wirkstoffes hatten. Wir kennen ja auch die Probleme, die es bei der FDA gegeben hat. Das ist sicher einer der wesentlichen Punkte, über die wir sprechen müssen. Das, glaube ich, war sicherlich keine abschließende Aufzählung. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Professor Ehlers bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers (EUSA):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur Anhörung und die Begrüßung. Ich darf Ihnen vielleicht nochmals im Hinblick auf die Funktion – Sie hatten zwar die Namen schon erwähnt – ganz kurz das Team vorstellen. Hier zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Heßler; er ist Medical Director von EUSA Pharma und verantwortlicher Arzt hier. Dann Herr Dr. Schwenke, Ihnen bekannt, er ist für EUSA Pharma als Methodiker und Statistiker zuständig und dann

rechts von mir Herr Dr. Thaa, Market Access Specialist und zuständig und verantwortlich für die Dossiererstellung und ich bin der Legal Berater.

Die einleitenden Worte, die Sie uns freundlicherweise gegeben haben, werden sich Herr Dr. Heßler und ich teilen. Ich will Ihnen vielleicht ganz kurz nochmals einen Überblick zu Indikation und Produkt geben. Das Nierenzellkarzinom gehört zu den zehn häufigsten Krebsarten mit ungefähr 15.000 Neuerkrankungen im Jahr, wobei der Altersgipfel im fünften und sechsten Lebensjahrzehnt liegt. Ein entscheidender Faktor für die Beurteilung der Prognose des Nierenzellkarzinoms ist das zugrundeliegende Tumorstadium bei der Erstdiagnose, und bei fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung. Trotz des medizinischen Fortschritts und des erweiterten therapeutischen Settings – wir haben ja neue systemische Therapien in den letzten Jahren gesehen – zählt das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom nach wie vor zu den schwer therapierbaren Tumorerkrankungen, und die Prognose der betroffenen Patienten ist als schlecht zu beurteilen. Wir haben eine Fünfjahresüberlebensrate, die bei 14 Prozent liegt. Insofern besteht also ein erheblicher Bedarf an der Auswahl von Therapiemöglichkeiten, da eben nicht alle Patienten auf alle verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms ansprechen bzw. da es zu Resistenzentwicklungen kommen kann bzw. zu unakzeptablen Nebenwirkungen. Die Nierenzellkarzinome gelten weiterhin im Wesentlichen als therapieresistent gegenüber klassischen Zytostatika.

Tivozanib ist ein selektiver Tyrosinkinaseinhibitor zur Hemmung der Angiogenese, also der Entstehung neuer Blutgefäße im Tumor, und dient als Erstlinientherapie beim erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom sowie als Therapie bei erwachsenen Patienten, die noch nicht mit Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach vorangegangener Zytokin-Therapie für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom zur Krankheitsprogression gekommen ist.

Tivozanib ist 2017 im August von der EMA auf der Basis der Zulassungsstudie TIVO-1 zugelassen worden. Wir haben im Nutzendossier entsprechend der Beratung des G-BA drei Teilpopulationen unterschieden. Dabei ist Population A zu erwähnen als Erstlinientherapie bei gutem und intermediärem Risikoprofil; als zVT wurde Sunitinib gewählt und ein indirekter Vergleich als bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Bei der Population B – das ist Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil; wurde als zVT vom G-BA Temsirolimus bestimmt. Für diese Population gibt es keine verwertbaren Daten. Last, but not least, – Sie sprachen das vorhin schon an – beinhaltet Population C alle Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung, bei denen es zur Krankheitsprogression kam; hier ist zVT Sorafenib und hier gibt es eine direkt vergleichende randomisierte Studie. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung bezüglich der herangezogenen Daten festgehalten, dass zur Bewertung die bestverfügbare Evidenz herangezogen wurde. – Soweit vielleicht als kurze Einführung; ich würde dann gerne an Herrn Dr. Heßler übergeben, um hier noch einige Aspekte, auch solche, die Sie gerade angesprochen haben, zu erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ehlers. – Herr Dr. Heßler bitte.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Nachfolgend möchte ich Ihnen Tivozanib als neue Therapieoption unter folgenden Gesichtspunkten vorstellen. Worin unterscheidet sich Tivozanib pharmakologisch von

anderen Tyrosinkinaseinhibitoren? Welcher Nutzen für die Patienten ergibt sich daraus, der auch in der klinischen Prüfung gezeigt werden konnte, und welchen Zusatznutzen beanspruchen wir? Tivozanib hat mit fünf Tagen die längste biologische Halbwertszeit aller derzeit in der Erst- oder Zweitlinie eingesetzten Tyrosinkinaseinhibitoren. Der direkte Nutzen dieser Eigenschaft besteht in der Möglichkeit einer Therapiepause. Eine Therapiepause bedeutet zum Beispiel ein Geburtstag oder ein Weihnachtsfest ohne die Belastung einer laufenden Therapie. Das ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen gegenüber all denjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapien, die als Dauertherapie gegeben werden müssen. Tivozanib zeichnet sich weiterhin aus durch eine selektive und hochpotente Hemmung der gefäßendotheligen Wachstumsfaktorrezeptoren 1 bis 3, englisch und abgekürzt und deutlich leichter auszusprechen VEGF-Rezeptoren1-3. Anders ausgedrückt: Es werden nur drei Zielstrukturen gehemmt, diese aber sehr effektiv. Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaften wurde für die klinische Entwicklung eine bessere Wirksamkeit und bessere Verträglichkeit als bei den Tyrosinkinaseinhibitoren der ersten Generation postuliert. Dies wurde in der Zulassungsstudie TIVO-1 untersucht. Die Studie umfasste 517 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch keine zielgerichtete Therapie erhalten hatten. 30 Prozent der Patienten hatten eine in der Regel Zytokin-basierte Vortherapie erhalten. Die Patienten wurden eins zu eins randomisiert und entweder mit Tivozanib oder dem aktiven Komparator Sorafenib behandelt. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, erhoben durch eine unabhängige radiologische Untersuchung. Das PFS betrug für Tivozanib knapp zwölf Monate, drei mehr als für Sorafenib. Bei den nicht vorbehandelten Patienten war der Unterschied noch ausgeprägter.

Beim Gesamtüberleben konnte kein statistisch signifikanter Vorteil für einen Behandlungs-Arm gezeigt werden. Bedingt durch das Cross-over-Design der Studie ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial. Während im Sorafenib-Arm gut Dreiviertel aller Patienten eine Zweitlinientherapie erhielten, waren dies im Tivozanib-Arm nur halb so viele. Bei der Ansprechrquote wiederum war Tivozanib signifikant überlegen. Auch die Lebensqualität wurde in dieser Studie erhoben, und zwar unter anderem mit dem Fragebogen FACT-G zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und dem FSKI-DRS für die krankheitsspezifischen Symptome. Es ergaben sich in nahezu allen Bereichen zumindest numerische Vorteile zugunsten von Tivozanib.

Bei der Verträglichkeit zeigten sich Vorteile für Tivozanib in den patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen mit Schweregrad  $\geq 3$  bezüglich Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhö. Ein Nachteil für Tivozanib fand sich beim Bluthochdruck. Dieser war ja doch nicht signifikant und therapeutisch in der Regel kontrollierbar. Eine Dosisanpassung aufgrund einer Bluthochdruckentwicklung war nur sehr selten erforderlich.

Die vorgestellten Daten der TIVO-1-Studie waren die Grundlage für die eingangs erwähnte europäische Zulassung. Im Nutzendossier werden drei Teilpopulationen betrachtet. Population A ist definiert als Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil. Als bestverfügbare Evidenz wurde ein indirekter Vergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sunitinib vorgelegt. Das IQWiG kritisiert den indirekten Vergleich, stuft ihn aber als grundsätzlich nachvollziehbar ein. Die Auswahl der Studie wurde als adäquat und bestverfügbare Evidenz bestätigt. Verwertbare Daten lagen ausschließlich zur Endpunktdimension unerwünschter Ereignisse vor. Nachteile zuungunsten von Tivozanib wurden nicht identifiziert. Ein hochsignifikanter Vorteil zeigte sich für Tivozanib im Endpunkt

schweres Hand-Fuß-Syndrom mit einem Hazard Ratio von 0,20. Daraus leiten wir einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Population B umfasst die Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil. Als zVT wurde vom G-BA Temsirolimus bestimmt. Für diese Population liegen keine verwertbaren Daten vor. Somit kann ein Zusatznutzen für diese Population nicht belegt werden.

Population C beinhaltet alle Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung. Für Population C lag ein direkter Vergleich in der Studie TIVO-1 vor. Das IQWiG kritisiert die Übertragbarkeit der vorgelegten Ergebnisse. Wir finden, dass die ausgewertete Teilpopulation der Studie TIVO-1 die relevante Population aber angemessen abbildet. Die Kriterien sind fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom, Therapie mit Zytokinen, Krankheitsprogression und keine Vortherapie mit Signalweginhibitoren. Diese Kriterien sind alle hinreichend erfüllt. Eine Vorbehandlung mit VEGFR oder mTOR-Inhibitoren war für die Patienten der TIVO-1-Studie ausgeschlossen. Für das Dossier wurden dann alle Patienten mit Vortherapie selektiert. Das war gerechtfertigt; denn nur ein vernachlässigbarer Teil der Patienten hatte eine andere Vortherapie als Zytokine erhalten. Das bestätigt auch das IQWiG. Von den Patienten mit Zytokin-Vortherapie erhielten weniger als 20 Prozent die Zytokin-Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting. Für den Einschluss in die Studie mussten diese Patienten allerdings ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten seit Therapiebeginn erlitten haben, um als vortherapiert zu gelten. Bei zwei Drittel der Patienten wurde die Zytokin-Behandlung als Therapie dezidiert im metastasierten nicht resezierbaren Setting dokumentiert. Für die übrigen Patienten fehlt die Angabe zum Setting.

Es ist davon auszugehen, dass im metastasierten nicht resezierbaren Setting eine neue Therapie in der Regel erst dann begonnen wird, wenn eine Krankheitsprogression erfolgt. In der Literatur ist außerdem belegt, dass die Ansprechrate bei Zytokin-Therapie nur etwa bei 10 bis 15 Prozent liegt.

Aus all diesen Gründen halten wir die im Dossier präsentierte Population für sachgerecht. Im Dossier wurden Daten für alle vier Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit präsentiert. Auf der einen Seite wurden keine signifikanten Nachteile zuungunsten von Tivozanib identifiziert. Andererseits zeigten sich signifikante Vorteile, insbesondere in der Verträglichkeit zugunsten von Tivozanib. In den schweren unerwünschten Ereignissen Lipase erhöht und Hand-Fuß-Syndrom zeigten sich dabei sehr deutliche Effekte mit Hazard Ratios unter 0,15. Zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse haben wir in der Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, in der nur die TIVO-1-Patienten mit Zytokin-Therapie eingeschlossen wurden, bei denen diese Zytokin-Therapie im metastasierten nicht resezierbaren Setting dokumentiert wurde; dies sind 96 Patienten. Die Punktschätzer der Sensitivitätsanalysen sind in allen Endpunktdimensionen sehr ähnlich zu denen, die im Modul IVa für Population C dargestellt sind. Da aber in der Sensitivitätsanalyse weniger Patienten enthalten sind, sind natürlich die 95 Prozent Konfidenzintervalle kleiner, sodass die Effektgrößen bezüglich der statistischen Signifikanz kleiner sind.

Insgesamt bestätigen sich aber der signifikante Vorteil in der Verträglichkeit und damit der Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib.

Zusammenfassung beanspruchter Zusatznutzen: Wir kommen deshalb zu dem Ergebnis, dass wir für Gruppe B keinen Zusatznutzen beanspruchen. Für Gruppe A beanspruchen wir

auf Grundlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit der zVT Sunitinib einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da einerseits keine Nachteile zuungunsten von Tivozanib identifiziert werden konnten, gleichzeitig aber ein ausgeprägter signifikanter Vorteil für Tivozanib in der patientenrelevanten Nebenwirkung Hand-Fuß-Syndrom vorliegt.

Für Gruppe C beanspruchen wir auf Grundlage des direkten Vergleichs mit der zVT Sorafenib einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, da hier signifikante Vorteile für Tivozanib bei mehreren schwerwiegenden Symptomen vorliegen, Nachteile zuungunsten von Tivozanib aber nicht identifiziert werden konnten. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Heßler. – Ich schaue in die Runde. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte kurz auf den indirekten Vergleich eingehen und danach auf den direkten Vergleich in der Studie TIVO-1 zu Fragestellung 3. Zum indirekten Vergleich, da haben Sie gerade gesagt, dass wir gesagt hätten, dass wäre die bestverfügbare Evidenz; das kann ich dem Bericht erst einmal so nicht entnehmen. Trotzdem, selbst wenn das so wäre, muss man natürlich die Frage stellen: Ist denn das, was als bestverfügbare Evidenz da ist, insgesamt verwertbar?

In Ihrer Stellungnahme sind Sie vor allen Dingen auf Nebenaspekte eingegangen, das Verzerrungspotenzial in der TIVO-1 auf die Ähnlichkeit der Patientenpopulation. Auf das Hauptproblem in diesem indirekten Vergleich, nämlich dass man insgesamt keine Abwägung treffen kann zwischen positiven und negativen Effekten, sind Sie gar nicht eingegangen. Das liegt hier in dem Fall in der Natur der Studie SWITCH begründet, bei der dadurch, dass sie halt dieses sequentielle Design hat, einfach nach der ersten Therapiephase die Beobachtung beendet wird und somit zum Gesamtüberleben überhaupt keine Aussagen mehr möglich sind. Das bedeutet: Es liegen nur Aussagen zu Nebenwirkungen vor, ohne jegliche Daten auf Nutzenseite, sprich zum Gesamtüberleben, auch nicht zur Morbidität und Lebensqualität. – Das zum indirekten Vergleich.

Dann vielleicht zur Fragestellung 3, zu dem direkten Vergleich. Sie hatten gesagt, dass Sie die Patientenpopulation, die Sie für das Dossier eingereicht haben, für adäquat halten. Es gibt ja mehrere Aspekte, die da hineingehören. Das eine ist, dass die Patienten die Vorbehandlung, sprich Zytokine, für die fortgeschrittene oder metastasierte Situation bekommen haben sollten. Wenn man sich das genau anschaut – es liegen Informationen in den Studienunterlagen vor, wo man sehen kann, für welches Setting die Patienten ihre Behandlung bekommen haben –, dann sieht man, dass insgesamt 38 Prozent der Patienten das entweder nicht im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bekommen haben, oder eine andere Behandlung als Zytokine erhalten haben, was jetzt eigentlich kein unerheblicher Anteil ist. Sie hatten ja gesagt, dass alle Patienten, die vor dem metastasierten Stadium ihre Behandlung bekommen haben, trotzdem insofern adäquat sind, weil eine Progression innerhalb von sechs Monaten nach Behandlung der Zytokin-Behandlung aufgetreten sein musste. Wenn man sich die Information einmal genauer anschaut, da gibt es mehrere Patienten, die bis zu zwölf Jahre vor Einschluss in die Studie mit Zytokin behandelt worden sind. Da frage ich mich schon, ob es realistisch ist, dass diese Patienten entweder innerhalb von sechs Monaten eine Progression bekommen haben und dann über

zwölf Jahre gar nicht mehr behandelt worden sind, oder ob die Patienten tatsächlich irgendwie im metastasierten Stadium waren.

Dann ist der zweite Punkt, der noch offen ist, für mich Folgender: Gab es eine Progression nach der Zytokin-Behandlung? Diese Information – das hatten Sie auch schon in Ihrer Stellungnahme gesagt – ist einfach nicht erhoben worden in der Studie, dazu gibt es keinerlei Informationen. Die einzige Information, die vorliegt, ist die sogenannte beste Response unter Vorbehandlung. Man könnte jetzt sagen, okay, dann ist halt unklar, ob die Patienten auch eine Progression hatten nach ihrer Zytokin-Behandlung. Ich denke aber, dass es Indizien dafür gibt, die eher dagegen sprechen. Auch da, wenn man sich die einzelnen Patienten anschaut, gibt es auch da einen relevanten Anteil von Patienten, die erstens nur sehr kurz mit Zytokinen behandelt worden sind, also nur einen Zyklus bekommen haben und dann im Rekrutierungszeitraum ihre Behandlung abgebrochen haben und bei denen auch zusätzlich als beste Response eine partielle Remission oder partielle Response festgestellt worden ist. Da frage ich mich schon, ob nicht tatsächlich auch ein relevanter Anteil an Patienten ihre Zytokin-Behandlung beendet hat, um aus Mangel adäquater Therapiealternativen in diese Studie hineinzugehen, ohne vorher eine Progression gehabt zu haben. Also, von daher sind so einige Punkte, die dagegensprechen, dass diese Studienpopulation tatsächlich relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt sehr viel. – Wer möchte?

**Herr Prof. Dr. Ehlers (EUSA):** Vielen Dank. – Das würde bei uns Herr Dr. Schwenke übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke bitte.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Ich würde erst einmal ein paar Punkte aufgreifen und dann gerne an meinen Kollegen für die medizinischen Punkte weitergeben. Vielleicht erst einmal zum indirekten Vergleich. In der Tat haben wir aus Ihrem Report geschlossen, dass auch Sie sehen, dass es die bestverfügbare Evidenz gibt, ganz einfach deswegen, weil es keine anderen Studien gibt in der Landschaft, gegen die man einen besseren indirekten Vergleich hätte machen können. Auf der anderen Seite gibt es eben kein Head-to-Head-Vergleich gegen Sunitinib. Das heißt, wir haben schon das Beste herausgezogen, was ging. Ich stimme Ihnen absolut zu, dass bestverfügbare Evidenz nicht zwangsläufig heißt, dass sie in jedem Fall bewertbar ist. In diesem Fall ist es so: Da wir zum Gesamtüberleben keine adäquaten Daten für Sunitinib haben im Vergleich zum Komparator Sorafenib, kann man das Gesamtüberleben nicht bewerten. Es ist auf der anderen Seite so: Beim progressionsfreien Überleben – ich weiß, das wird kontrovers diskutiert – sehen wir aber gewisse Vorteile, sodass man davon ausgehen kann, dass zumindest im Gesamtüberleben kein Nachteil da ist. Auf der anderen Seite haben wir keine Daten zur Lebensqualität für Sunitinib, sodass wir da keinen Vergleich machen können. Wir sehen aber sehr wohl, dass, wenn man sich die Lebensqualität explizit für die Gesamtpopulation anschaut, wir keinen Nachteil gegenüber Sorafenib haben, aber mehr können wir in der Tat nicht dazu sagen. Das war, glaube ich, der Hauptpunkt, den Sie angesprochen haben. Ja, wir sehen auch, dass es da deutliche Limitationen gibt. Wir sehen aber auf der anderen Seite auch den wirklich sehr großen Effekt im Hand-Fuß-Syndrom.

Dann zur Population C. Hier ist es so: Wir haben explizit die Patienten einzeln selektiert, die auch in Population C gepasst haben. Wir haben da die vorbehandelten Patienten genommen. Herr Vervölgyi hat es auch schon angesprochen und Herr Heßler auch: Es gibt ein paar Patienten, die nicht eine Zytokin-Vorbehandlung hatten; das waren insgesamt 7 Prozent. Wir sind davon ausgegangen, dass diese Patienten in der Population verbleiben können, weil das deutlich weniger als 20 Prozent sind. Das heißt, dass diese Population die Zytokin-vorbehandelten Patienten ganz gut abdeckt. Etwa 19 Prozent der Patienten hatten eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie. Bei denen musste aber, wie Sie auch schon gesagt haben, ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten vorliegen; das war Einschlusskriterium, sonst hätten die Patienten gar nicht in die Studie eingeschlossen werden können. Im Studienbericht und auch im Protokoll war ja schon explizit definiert: Wenn ein Patient eine Zytokin-Vorbehandlung hat im adjuvanten Setting und er einen Regress hat oder ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten, dann wird das gesehen als Vorbehandlung im metastasierten Stadium. Das heißt, wir sind schon auch mit diesen Patienten im richtigen Setting. Auf der anderen Seite haben wir 20 Prozent der Patienten, für die wir keine Dokumentation haben; das waren die restlichen Patienten der 38 Prozent. Wenn man sich aber die Einschluss- und Ausschlusskriterien von der Studie anschaut, dann wurden explizit nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vortherapie hatten oder, in diesem Fall, eine Vortherapie hatten, wo aber das Setting als solches nicht explizit dokumentiert wurde. Sie mussten aber entweder im metastasierten Setting gewesen sein oder aber mussten im adjuvanten Setting ein Rezidiv gehabt haben. Das heißt, diese Patienten – – Wir wissen nicht genau, welcher Patient in welches Setting fällt, das spielt aus unserer Sicht aber auch keine Rolle, weil insgesamt alle diese Patienten in die Population C gehören. – So viel von meiner Seite. Vielleicht kann Herr Heßler von der medizinischen Seite da zu den zwei weiteren Fragen noch antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Dr. Heßler.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Ich möchte eigentlich meine Ergänzung beschränken auf die Population C. In der Tat gibt es einen Anteil von Patienten, wo hier die Angabe zum Setting fehlt – das hatte ich ja eingangs schon erwähnt – hier müssen wir dann tatsächlich mit Annahmen arbeiten. Die Annahme ist tatsächlich, dass eigentlich eine Therapie im onkologischen Bereich immer erst dann geändert wird, wenn es zu einer Progression kommt oder aber die Therapie unverträglich ist, das heißt, man hat einen Grund für einen Therapiewechsel und das ist die Annahme, die wir hier einfach zugrunde gelegt haben. Zum anderen haben wir halt die Literaturangabe zur Ansprechrate der Zytokin-Therapien von 10 bis 15 Prozent, sodass sich umgekehrt dann eine Versagensquote, wenn man so will, von 85 Prozent ergibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, einen kurzen Kommentar zu den 7 Prozent, die nicht mit Zytokinen vorbehandelt worden sind. Das ist natürlich richtig; wenn der Rest der Population relevant wäre – nehmen wir das einmal an –, dann sind natürlich 7 Prozent vernachlässigbar. Wenn das natürlich einer von mehreren Punkten ist und man insgesamt auf eine relevante Anzahl kommt, dann spielt das natürlich mit hinein; das muss man natürlich mit berücksichtigen.

Das andere mit der Progression innerhalb von sechs Monaten: Wie erklären sich denn dann Patienten, die zwölf Jahre vor Studieneinschluss mit Zytokinen behandelt worden sind?

Gehen Sie dann davon aus, dass bei denen eine Progression vorgelegen hat innerhalb von sechs Monaten, und die vor zwölf Jahren einfach nicht behandelt worden sind? Also wie ist das zu erklären? Der letzte Punkt, nämlich ob 15 Prozent auf die Zytokine ansprechen, das mag ja sein, aber ich glaube nur, das ist hier nicht der springende Punkt; denn hier ist der springende Punkt folgender: Sind die tatsächlich nach Progression gewesen, als sie in die Studie eingeschlossen worden waren? Den Stellenwert der Zytokine sieht man ja, indem das mehr oder weniger abnimmt und die einfach nicht mehr der Therapiestandard sind, sodass man tatsächlich vielleicht in so einer Studie die Patienten auch damit rekrutiert, dass sie halt ein neues Medikament bekommen können.

**Herr Prof. Dr. Ehlers (EUSA):** Das betrifft sowohl Medizin als auch Methodik. Ich würde hier sagen, dass Herr Dr. Schwenke und dann Herr Dr. Heßler die Fragen beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** In der Tat ist es so, dass diese 7 Prozent dann relevant sind, wenn man sich alle Patienten anschaut, die relevant sind, und aus unserer Sicht sind die anderen Patienten relevant; in der Tat, sodass man sich, wenn man sich alle Patienten anschaut, diese 7 Prozent dann in diesen Bereich fallen, sodass man die Population insgesamt noch akzeptieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heßler.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Zu den von Ihnen geschilderten Patientenfällen, wo ein sehr langer Zeitraum vergangen ist, bevor sie eingeschlossen wurden: Also, die Einschlusskriterien waren da ja eindeutig. Wenn Sie nicht innerhalb von sechs Monaten eine Progression erreichten, dann wurden sie in dieser Studie nicht in die Subpopulation der vortherapierten Patienten gezählt. Das heißt, solche Fälle dürften innerhalb dieser Subpopulation nicht aufgetreten sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich würde zunächst einmal eine Frage an die Fachgesellschaften stellen, dann komme ich wieder zu Ihnen, Herr Vervölgyi. Sie, also DGHO und DGU, sagen ja auch, dass in der TIVO-1-Studie im Sorafenib-Arm eine doppelt so hohe Zahl an Folgetherapien als im Tivozanib-Arm abgebildet wurde. Sie sagen, das würde bedeuten, dass zwei Drittel der Patienten über 1,5 Jahre progredient gewesen seien, ohne eine Folgetherapie zu erhalten. Das sei sicherlich nur schwerlich mit dem deutschen Versorgungskontext in Einklang zu bringen oder das sei halt unvollständig dokumentiert worden. Also, da gibt es doch Probleme: Was ist jetzt die Validität dieser Studie, was gibt es da möglicherweise für Schwachstellen? Vielleicht könnten Sie da, bevor Herr Vervölgyi das weitermacht, dann auch noch einen Satz dazu sagen. – Herr Wörmann, Sie machen sich bereit. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht aus demselben Kontext, aber noch ein Kommentar zu der Diskussion vorher. Wir sind nicht völlig überzeugt, ob alle Patienten im selben Versorgungskontext versorgt wurden in der Zulassungsstudie wirklich mit der deutschen Situation vergleichbar sind; es haben auch keine deutschen Zentren teilgenommen. Die SWITCH-Studie war eine komplett deutsche Studie. Hier vergleichen wir ein bisschen unterschiedliche Dinge. Der Hauptpunkt, der gleich am Anfang zu machen wäre: Wir würden heute eine reine Zytokin-Therapie – das würde in Deutschland bedeuten

nach Zulassung, Interferon Alpha oder Interleukin-2 – nicht mehr als Standard in der Erstlinientherapie akzeptieren. Wenn in der Erstlinientherapie eine Zytokin-Therapie eingesetzt wird, dann wäre das in Kombination mit Bevacizumab (Avastin), also einem Angiogenese-Inhibitor, kein Rezeptorinhibitor, aber ein Angiogenese-Inhibitor; darauf würden wir großen Wert legen. Auch diese Kombination – Bevacizumab plus Interferon wird kaum noch eingesetzt. Grundlage der Empfehlung, die wir trotzdem in den Leitlinien haben, sind zwei randomisierte Studien, knapp zehn Jahre alt, insgesamt knapp 1.400 Patienten, in der ein Vorteil herauskam für die Kombination. Also, das halten wir für evidenzbasiert. Der Grund, warum es nicht eingesetzt wird, ist, dass es für Patienten wesentlich unkomfortabler ist. Interferon ist ein unfreundliches Medikament; wenn man es einsetzt, dann hat das relativ hohe Nebenwirkungen und subjektive Nebenwirkungen Fieber, kann aber auch zum Beispiel zu Depressionen führen und muss eben dann sehr regelmäßig gespritzt werden subkutan. Bevacizumab ist eine Infusion, und das, verglichen mit den jetzt erhältlichen Therapien, die oral dem Patienten gegeben werden können, führt dazu, dass die meisten Patienten sich trotz der Leitlinienempfehlung „Bevacizumab/Interferon“ eher für eine orale Therapie entscheiden. Wir haben das mit einem „Oder“ verknüpft. Das heißt, wenn ich es ganz plakativ sage: Ich glaube, die beiden Patienten in Deutschland, die mit Zytokin vorbehandelt werden könnte man, – Monotherapie kennen wir beide nun nicht persönlich – wahrscheinlich hier vorführen. Sie haben bei Axitinib einmal festgelegt gehabt, dass die Gruppe der Zytokin-Vorbehandelten bei drei bis sechs pro Jahr liegen würde; – so steht es in dem Beschluss hier. Das ist vielleicht auch noch ein bisschen niedrig geschätzt, aber insgesamt denken wir, dass es vielleicht 1 bis 2 Prozent noch gibt. Also, wir haben kein Register, aber wir denken, dass eigentlich für den Versorgungskontext hier die reine Zytokin-Therapie nicht sehr relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Also, das möchte ich auch so bestätigen. Vielleicht ist die Rate an Zytokin-behandelten Patienten etwas mehr als 1 bis 2 Prozent, aber insgesamt gesehen im klinischen Alltag spielt das, glaube ich, nur eine sehr untergeordnete Rolle.

Was in der TIVO-1-Studie eben auffällt, ist schon für meine Begriffe die Tatsache, dass wir letztlich für die Sorafenib-behandelten Patienten ja eine sehr hohe Rate an Zweitlinientherapie, nämlich durch diesen Cross-over haben, und dass es eben in dem Versorgungsraum, in dem die Studie durchgeführt worden ist, für den Tivozanib-Arm so in der Form klinisch offenbar nicht umsetzbar war. So dass ich schon denke, dass wir hier die Ergebnisse sehen mit dem Sorafenib-Arm, faktisch als eine Sequenz-Therapie, und mit dem Tivozanib-Arm, wenn man es einmal ganz plakativ sagt, als eine Monotherapie ohne eine weitere Sequenz. Das ist, glaube ich, auch ein Punkt, den man dazu noch zusammennimmt, dass das Sorafenib sehr gut abgeschnitten hat in dieser Studie als Monosubstanz in der Erstlinie, was eben zu dieser Verzerrung führt und eben dann diese Ergebnisse uns darstellt, die wir sehen, die letzten Endes ja auch den Behandler nicht unbedingt glücklich machen; obwohl Tivozanib sicherlich eine sehr gute Weiterentwicklung der Multikinaseinhibitoren im Vergleich zu dieser ersten Generation Sunitinib und Sorafenib darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Vielleicht noch einmal zum Cross-over-Design dieser Studie und warum das überhaupt so aufgesetzt wurde. Der Punkt war, dass der primäre Endpunkt, der dann auch zur Zulassung geführt hat, das progressionsfreie Überleben ist, das heißt für diesen Endpunkt, dass Crossover keine Rolle spielt. Man hat sich also angeschaut, wie das progressionsfreie Überleben ist. Man sieht die drei Monate mehr, die man gegenüber Sorafenib gezeigt hat, man sieht das Nebenwirkungsprofil und hat dann eben schon im Vorfeld der Studienplanung entschieden, dass ein Cross-over stattfinden dürfen soll von der Kontrollgruppe in den Tivozanib-Arm. So ist das eben zustande gekommen, sodass man letztendlich jetzt – leider muss man sagen – im Nachhinein keine vernünftigen Daten zum OS hat. Auf der anderen Seite sehen wir ein Hazard Ratio, das in dieser sehr verzerrten Situation ein Hazard Ratio von knapp 1 hat, das heißt, man kann davon ausgehen, dass hier sicherlich zumindest kein größerer Schaden vorliegt, sondern dass tendenziell eher ein positiver Effekt da sein sollte, den man aber nicht zeigen kann wegen des Cross-over.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zum Schaden und zum Risikoprofil müssen wir gleich noch einmal sprechen, weil, wie gesagt, da ist ja doch einiges im Zulassungsverfahren diskutiert worden, das sicherlich vertieft erörtert werden müsste. – Aber jetzt erst einmal Herr Vervölgyi zu den Punkten.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eigentlich nur noch eine direkte Nachfrage zu dem, was ich eben gefragt habe, nämlich zu den Patienten, die zwölf Jahre vorbehandelt worden sind. Wir haben gesagt, diese Patienten dürfte es eigentlich gar nicht geben, die sind aber so in der Studie dokumentiert. Heißt das jetzt entweder, die sind da fälschlicherweise eingeschlossen worden, oder ist die Dokumentation fehlerhaft? Also, eins von beiden muss ja stimmen, da ich es mir sonst nicht erklären kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Heßler.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Mir sind diese Fälle so nicht bekannt. Ich kenne tatsächlich die Einschlusskriterien, und ich habe mir die Sensitivitätsanalyse angeguckt, die wir gemacht haben. Da sind mir diese Fälle so nicht aufgefallen, aber ich kann das gerne noch einmal nachprüfen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Als Erläuterung: Es gibt ein Listing von Patienten mit vorheriger Chemotherapie, wo die Angabe besteht Beginn und Ende der vorherigen Therapie, und da sind für einzelne Patienten, also mehrere sogar, Behandlungen in den 90er-Jahren, also Ende der 90er-Jahre zu finden, wobei die Behandlung bis Ende 1998 beendet wurde und der Rekrutierungszeitraum begann 2010, daher komme ich auf die zwölf Jahre. Davon sind mehrere dokumentiert, die das im adjuvanten Setting bekommen haben. Aber dann, nach den Einschlusskriterien, hätten auch diese Patienten natürlich innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv haben müssen, weil sonst wäre das erst einmal mit den Einschlüssen nicht ganz vereinbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Jetzt ist mir gekommen, worauf Sie hinaus wollen. In der Tat haben wir ja in diesem Listing, im CSR, nicht unterschieden in die drei Populationen. Ein Patient ist in die Population C gekommen, wenn er eine dokumentierte Vortherapie hatte mit diesen Kriterien, das heißt eine Zytokin-Vorbehandlung und einen Progress innerhalb von

sechs Monaten. Das heißt, dieser Patient, wenn er zwischenzeitlich keinen Progress hatte, ist offensichtlich ein Protokollverletzer, der aber dann nicht in die Population C eingewandert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wobei ich bin mir jetzt nicht hundertprozentig sicher, aber ich dachte, ich bin eigentlich relativ sicher, sagen wir mal so, dass die Patientenzahlen aber übereinstimmen mit den von Ihnen vorgelegten Populationen. Also, deswegen – – Vielleicht gibt es da kein unabhängig – – Ja. Danke für den Hinweis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (EUSA):** Vielleicht noch einmal als Nachtrag. Wir haben ja in der Stellungnahme diese Sensitivitätsanalyse noch einmal nachgeliefert, wo wir wirklich noch einmal ganz eng gefasst haben, wie das Kriterium dann aussehen würde, das heißt nur diese 96 Patienten, die ein dokumentiertes metastasiertes Setting hatten, in dem die Zytokin-Therapie verwendet wurde, und da sehen wir die gleichen Vorteile für Tivozanib wie auch bei der gesamten Population C, sodass wir davon ausgehen, dass diese Effekte, die wir sehen in der Gesamtpopulation C, nämlich diese Vorteile in der Sicherheit, wirklich da sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann lassen wir das so stehen. – Dann würde ich noch einmal gerne auf die Sicherheit gehen; wir haben ja schon darüber gesprochen. Sie haben gesagt, in der Patientenpopulation A, toll, signifikante Vorteile beim Hand-Fuß-Syndrom, eigentlich ein gutes Nebenwirkungsprofil. Sie haben insbesondere im Einleitungsstatement darauf hingewiesen, obgleich Sie keine Lebensqualitätsdaten erhoben haben, dass das doch sehr schön wäre, wenn eben Patienten jetzt eine Therapiepause aufgrund der verlängerten Halbwertszeit hätten und dass eigentlich auch den Gesamtzustand der Patienten, die jetzt, was die Belastung durch die Therapie angeht, verbessern würde; alles hübsch. Mich irritiert halt nur die doch etwas längliche Diskussion, die bei der EMA stattgefunden hat und der Umstand, dass eben einzelne Mitglieder des Zulassungsausschusses dann eben doch ausdrücklich Bedenken zu Protokoll gegeben haben, dass auch die EMA in den Dokumenten eben sagt: Wegen der sehr rigiden Einschlusskriterien, wo eben Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen etc. pp. generell ausgeschlossen waren, sei damit zu rechnen, dass es hier eben möglicherweise dann doch zu schweren Ereignissen kommen könnte in der Real-World-Anwendung; das ist ja logisch. Was halten Sie dem entgegen, oder wie bewerten Sie diese Problematik, die ja nun mal im Raum steht? Dazu muss man ja etwas sagen, und das wäre ja etwas, was dann möglicherweise auch geeignet wäre, Vorteile beim Hand-Fuß-Syndrom, wenn sie denn evidenziell beweisbar und nachweisbar wären, dann möglicherweise ein Stück weit zu relativieren.

**Herr Dr. Heßler (EUSA):** Sie hatten, als Sie die Frage zum ersten Mal angesprochen haben, ja auch die FDA-Ablehnung erwähnt. Zur FDA-Ablehnung ein Punkt: Hier war in erster Linie die Inkonsistenz zwischen einerseits dem positiven Effekt beim PFS und andererseits einem zumindest numerischen negativen Effekt bei Overall Survival die Begründung. Der zweite tragende Grund, wenn man so will, für die FDA war auch die mangelnde Anwendbarkeit auf

die US-Population, Stichwort, zu geringe Anzahl farbiger Patienten, was jetzt aus der Sicht der EMA natürlich nicht relevant war.

Zur Verträglichkeit. Ich war natürlich selber an den EMA-Diskussionen nicht beteiligt; uns ist auch aufgefallen, dass sich das ziemlich lange hingezogen hat. Ich habe unseren Medical Director dazu befragt. Er sagte mir, die Bedenken, die man in den Protokollen liest, wurden mündlich ausgetragen und sind dann leider in die Protokolle nicht mehr eingeflossen. Was mir auffällt, ist, dass wir keine Auflage bekommen haben, tatsächlich jetzt Nachzulassungsdaten zu erheben; wir machen das zwar in Form von nicht interventionellen Studien, aber ich habe auf Nachfrage erfahren, dass es seitens der EMA keine Auflage gibt, diese zu erheben. Insofern gehe ich davon aus, dass die Bedenken doch dann in den Verhandlungsrunden mit der CRP ausgeräumt werden konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor ich Herrn Lenzen das Wort gebe. Was sagen die Fachgesellschaften zur Verträglichkeit zum möglichen Risikoprofil? – Herr Professor Roigas.

**Herr Prof. Dr. Roigas (DGU):** Ich habe jetzt selber noch keinen Patienten mit Tivozanib behandelt, aber ich habe viele Patienten mit Sorafenib behandelt. Es ist richtig, dieser Unterschied in Bezug auf dieses paraplantare Erythem, das ist bei den Multikinaseinhibitoren schon eine schwerwiegende und für den Patienten sehr einschneidende Nebenwirkung. Dieser Argumentation kann man als klinischer Behandler gut folgen. Es ist auch so, dass ich, wenn ich mir die Daten ansehe, schon selbst für mich wahrnehme, dass es zu einer Verschiebung der Nebenwirkungsgrade kommt – das rechne ich eben auch der weiteren Entwicklung dieser Substanzen grundsätzlich zu –, so, wie das ja für das Tivozanib jetzt auch beschrieben worden ist. Also, für den Augenblick denke ich, kann man als jetzt behandelnder Arzt mit diesem Nebenwirkungsspektrum – ich sage mal – gut leben. Natürlich ist es möglich, dass es in der Real World, Herr Hecken, so wie Sie es beschreiben, Unterschiede gibt, aber das ist ja auch ein Problem, das uns bei vielen Substanzen irgendwo trifft. Wir können das sicherlich sehr schwer quantifizieren und die Erfahrung, die wir im Augenblick, ich sage einmal, nach zehn, zwölf Jahren Multikinaseinhibitoren haben bei der Behandlung fortgeschrittener uroonkologischer Erkrankung, auch anderer, die ist eigentlich inzwischen so hoch und so gut, dass ich denke, dass man mit dem angegebenen Profil hier Patienten auch gut führen kann durch solche eine Therapie. Diese Therapiepause, ja, das ist auch ein wichtiger Punkt, die gibt es aber auch bei anderen Substanzen. Wenn ich an das Sunitinib denke, wo wir häufig im 4-2-Therapie-Schema behandeln, vier Wochen on, zwei Wochen off, das ist auch ein gefühlter Nachteil von Sorafenib, es ist eben eine Dauermedikation und positiv dem Tivozanib zuzurechnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Müller.

**Herr Müller:** Ich habe noch eine Rückfrage dazu. Die Sorgen der EMA, die Bedenken, zielen ja vor allen Dingen auf die vaskulären Nebenwirkungen der Substanz ab. Und eben da vor dem Hintergrund, dass in der TIVO-Studie, wo wir das eben sehen, die Patienten, die eine Hypertonie hatten zum Beispiel oder kardiovaskuläre Erkrankungen ausgeschlossen waren, auch Blutungsrisiken ausgeschlossen waren. Deswegen würde ich gern einmal wissen: Wie schätzen Sie denn den Stellenwert dieser Vorerkrankung bei den Nierenpatienten mit Nierenzellkarzinom ein? Also Bluthochdruck, vaskuläre Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankung?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist ein hochrelevantes Thema bei diesen Patienten, auch weil ein Teil der Patienten einnierig ist, sodass grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Hypertonie da ist. Außerdem haben wir ein älteres Patientenkollektiv. Ich habe es, glaube ich, in ähnlicher Weise hier schon einmal diskutiert. Grundsätzlich hat eine ganze Reihe von diesen Patienten schon eine Hypertonie, und die steht nicht neu, wir würden die einschließen, solche Patienten, und entsprechend sehr engmaschig monitoren. Das kann ich aus eigener Erfahrung sagen: Es ist fast nie ein Grund, die Therapie wieder abzusetzen. Das ist mit gängigen Antihypertensiva, Steigerung der Medikation, Umsetzen, wenn Sie aber auch ein gut verträgliches Arsenal von Medikamenten haben, gut zu managen. Es braucht eine intensive Betreuung der Patienten, gerade initial. Für uns wäre das kein Grund, heute keine Kontraindikation mehr bei diesen Patienten, gerade weil viele Patienten damit schon kommen. Noch eine kurze Ergänzung. Ich sehe natürlich, dass wir immer auch eher die Vergleichstherapie Sunitinib, nehmen, weise aber noch einmal darauf hin, dass Pazopanib wesentlich auch zugelassen wurde, weil es deutlich weniger Hand-Fuß-Syndrom macht als Sunitinib. Damals wurde die Rate vom Hand-Fuß-Syndrom halbiert; das erleben wir auch so, das heißt bei Patienten mit Hand-Fuß-Syndrom sehen wir schon, dass das sehr belastend ist und würden potenziell dann auch eine Alternative einsetzen; schon wegen der hohen Belastung der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Deshalb haben wir Pazopanib ja auch noch als zVT dazu genommen; wir haben es ja ergänzt. Das ist ja im Verfahren geschehen. – Herr Lenzen bitte.

**Herr Lenzen:** Hat sich durch die Frage von Herrn Müller schon erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal, wenn Sie es wünschen, die Gelegenheit geben, zusammenfassend Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Herr Professor Ehlers. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Dr. Ehlers (EUSA):** Vielen herzlichen Dank für die wichtigen Fragen, die wir gerne aufgenommen haben. Ich denke, dass wir abschließend, auch im Namen des Teams hier, die Bedeutung von Tivozanib für die Therapie von Patienten mit Nierenzellkarzinom hervorheben konnten. Gerade auch durch die Äußerungen jetzt der Fachgesellschaften zum Fuß-Hand-Syndrom und zur Therapierbarkeit der Hypertonie wurde unseren Ausführungen ja Rechnung getragen. Wir haben – das wurde von Herrn Schwenke deutlich gemacht – die bestverfügbare Evidenz herangezogen, um den Mehrwert im therapeutischen Setting bei Nierenzellkarzinom für Tivozanib deutlich zu machen, und zwar im Hinblick auf die Wirksamkeit – dazu haben wir ausgeführt – im Hinblick auf die UEs hier Hand-Fuß-Syndrom. Da würde ich gerne von den Patienten kam kein Thema dazu – – Hand-Fuß-Syndrom ist ein ganz erhebliche Belastung für den Patienten und eben auch nicht so leicht therapierbar wie vielleicht eine Hypertonie. Insofern sehen wir da einen großen Vorteil in der Reduktion und dann im Hinblick auf die Lebensqualität für den Patienten. Insofern vertreten wir die Auffassung, dass für Tivozanib ein therapeutischer Zusatznutzen gegeben ist. Ich möchte das nicht wiederholen. Herr Dr. Heßler hat ausgeführt, was wir hier beanspruchen würden, und damit möchten wir uns bei Ihnen ganz herzlich bedanken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ehlers. – Wir danken auch für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu werten und zu gewichten haben, was heute hier diskutiert worden ist und auch in unsere Entscheidungsfindung einbeziehen. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen dann gerade noch eine kurze Nachbesprechung und dann würden wir um 11 Uhr die nächste Anhörung machen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2017-B-147 Tivozanib**

Stand: September 2017

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Tivozanib**

**Zur Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und bei vorheriger Zytokin-Therapie**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none"><li>• Axitinib: Beschluss vom 21. September 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V</li><li>• Nivolumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V</li><li>• Inhalatives Interleukin-2: Negativer Beschluss über eine Änderung der AM-RL: Anlage VI-Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten vom 8. Juni 2016</li></ul>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Tivozanib L01XE34 Fotivda®	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.
<b>Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI)</b>	
Axitinib L01XE17 Inlyta®	Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer (RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	<u>Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC)</u> SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/ metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.
Pazopanib L01XE11 Votrient®	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.
Sorafenib L01XE05 Nexavar®	Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.
<b>Monoklonale Antikörper</b>	
Nivolumab L01XC17 Opdivo®	<u>Nierenzellkarzinom (RCC)</u> OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert.
Bevacizumab L01XC07 Avastin®	Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom angewendet.
<b>mTOR-Inhibitoren</b>	
Temsirolimus L01XE09 Torisel®	Torisel ist angezeigt zur <i>first-line</i> -Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

<b>Zytokine</b>	
Interferon alfa-2a L03AB04 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.
Aldesleukin L03AC01 PROLEUKIN® S	Zur Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms. Risikofaktoren, die zu reduziertem Ansprechen und mittlerem Überleben führen, sind: – Ein reduzierter Allgemeinzustand von ECOG 1 oder mehr – Metastatischer Befall in mehr als einem Organ – Ein Intervall von weniger als 24 Monaten zwischen Primärdiagnose und Ansetzen der Proleukin-S-Therapie. Ansprechraten und mittlere Überlebenszeit werden mit zunehmender Anzahl vorhandener Risikofaktoren geringer. Patienten mit allen drei Risikofaktoren sollten nicht mit Proleukin S behandelt werden.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	1
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	5
Cochrane Reviews zur Erstlinie .....	5
Cochrane Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie .....	8
Systematische Reviews.....	8
Systematische Reviews zur Erstlinie.....	8
Systematische Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie .....	18
Leitlinien .....	21
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	44
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Anhang.....	47
Literatur:.....	52

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Nierenzellkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 09.08.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO, CCO, ESMO, NCCN, NCI. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1123 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

1. Erstbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

2. Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Krankheitsprogression nach einer vorherigen Behandlung mit Zytokin-Therapie

*Hinweis:*

*Cochrane Reviews sowie systematische Reviews sind im Folgenden untergliedert in die zwei Indikationen. Indikation 1 wird hierbei mit „Erstlinie“ und Indikation 2 mit „Zweitlinie nach Zytokin-Therapie“ bezeichnet.*

*Bei den Leitlinien wurden die Empfehlungen zu den zwei Indikationen mittels der Bezeichnungen „Erstlinie“ bzw. „Zweitlinie nach Zytokin-Therapie“ innerhalb einer Extraktion hervorgehoben.*

Abkürzungen:

AA	Antiangiogenic agents
AE	adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CC	Clear cell
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAE	discontinuation of therapy due to adverse events
DoR	Duration of response
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EAU	European Association of Urology
EBS	Evidence based series
ESMO	European Society for Medical Oncology
FKSI	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of recommendation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
LoE	Level of evidence
mRCC	metastatic renal cell carcinoma
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Score
mTOR	Mammalian target of rapamycin inhibitors
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression free survival
PEBC	Program in Evidence-Based Care
RCC	Renal cell carcinoma
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WBRT	Whole brain radiotherapy
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2013 [3]. 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 – Axitinib, vom 21. März 2013</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2012 [7].</p> <p>Axitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 149)</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axitinib (Inlyta®)</u> gemäß Fachinformation (Stand: September 2012):</p> <p>Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.</p> <p><b>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</b></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Sorafenib</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>IQWiG, 2017 [8].</p> <p>Axitinib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p> <p>Ablauf Befristung IQWiG-Berichte – Nr. 519</p>	<p><u>Fragestellung</u></p> <p>Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axitinib gemäß § 35a SGB V</p> <p><u>Population</u></p> <p>Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</p> <p><u>Ergebnis</u></p> <p><b>Nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin</b></p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Sorafenib</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><u>Hinweis:</u> <i>G-BA: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axitinib (Neubewertung nach Fristablauf)</i> <b>Verfahrensstatus:</b> Beschlussfassung wird vorbereitet</p>

## Cochrane Reviews

### Cochrane Reviews zur Erstlinie

<p>Unverzagt S et al., 2017 [14].</p> <p>Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma (Review)</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>To assess the effects of immunotherapies either alone or in combination with standard targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma and their efficacy to maximize patient benefit.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Participants diagnosed with all types of histologically confirmed mRCC including stage IV (T4 any N M0, any T any N M1)</li> <li>- We excluded studies that focused on locally advanced disease.</li> </ul> <p><b>Intervention</b></p> <p>at least one immunotherapeutic agent:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ILs alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.</li> <li>2. IFN- <math>\alpha</math> alone or combined with other immunotherapy or targeted therapies.</li> <li>3. Vaccine treatment (dendritic cell (DC)-mediated, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) with tumour antigen, tumour-associated peptides) alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.</li> <li>4. Adoptive T-cell therapies.</li> <li>5. Targeted immunotherapy (checkpoint inhibitors) either alone or in combination with other immunotherapy or targeted therapies.</li> <li>6. Other immunotherapies identified from the searches.</li> </ol> <p><b>Komparator</b></p> <p>current standard therapy in the form of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- targeted therapies in first-, second- or third-line therapies;</li> <li>- immunotherapies and targeted therapies (IFN-<math>\alpha</math> plus bevacizumab) in first-line therapy</li> </ul> <p>Comparisons</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. IFN-<math>\alpha</math> alone versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.</li> <li>2. IFN-<math>\alpha</math> combined with targeted therapies versus standard targeted therapy in first-line therapy of mRCC.</li> <li>3. IFN-<math>\alpha</math> alone versus IFN-<math>\alpha</math> plus bevacizumab in first-line therapy of mRCC.</li> <li>4. IFN- <math>\alpha</math> plus bevacizumab versus standard targeted therapies in first-line therapy of mRCC.*</li> <li>5. Vaccine treatment versus standard therapies in first-line therapy</li> </ol>
---	---

of mRCC.

6. Targeted immunotherapies versus standard targeted therapy in previously treated patients with mRCC.\*

\*We identified no studies comparing current standard therapies against adoptive T-cell therapies (experimental intervention 4) and other immunotherapies (experimental intervention 6).

**Endpunkte**

Primary outcomes

- 1. Overall survival (OS) including one-year mortality.
- 2. Quality of life (QoL).
- 3. Adverse events (AEs) (grade 3 or greater).

Secondary outcomes

- 1. Progression-free survival (PFS) (progression may have been measured using clinical or radiological indices).
- 2. Tumour remission (both partial and complete remission).

**Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):**

bis Oktober 2016

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):**

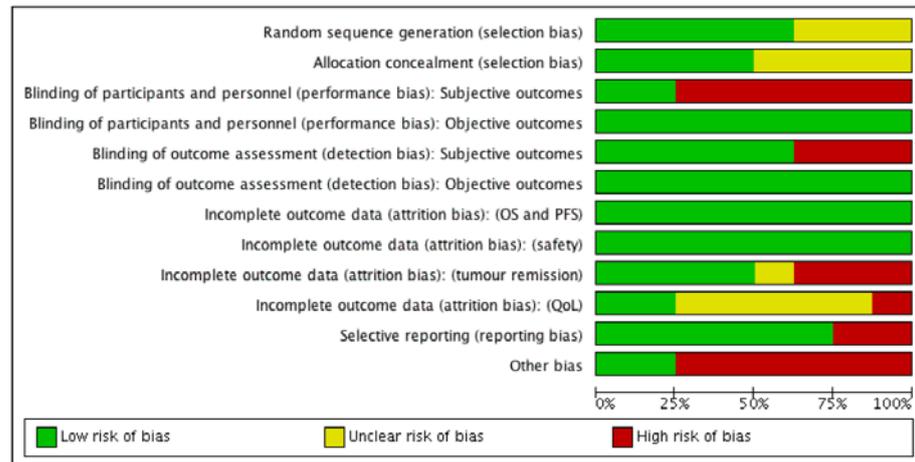
8 RCTs/quasi-RCTs, 4732 participants

**Qualitätsbewertung der Studien:**

- Cochrane's 'Risk of bias' assessment tool
- quality of evidence using GRADE

**3. Ergebnisdarstellung**

Qualität der Studien



**Erstlinie**

First-line therapy (in previously untreated patients)

**IFN-α compared with temsirolimus or sunitinib**

- probably increases one-year overall mortality (RR 1.30, 95% CI 1.13 to 1.51; 2 studies; 1166 participants; moderate-quality evidence)
- may lead to similar quality of life (QoL) (no clinically important differences e.g. MD -5.58 points, 95% CI -7.25 to -3.91 for Functional Assessment of Cancer - General (FACT-G); 1 study; 730 participants; low-quality evidence)
- may slightly increase the incidence of adverse events (AEs) grade 3 or greater (RR 1.17, 95% CI 1.03 to 1.32; 1 study; 408 participants; low-quality evidence).

**IFN-α + temsirolimus compared with temsirolimus**

- probably no difference for one-year overall mortality (RR 1.13, 95% CI 0.95 to 1.34; 1 study; 419 participants; moderate-quality evidence)
- may increase the incidence of AEs of 3 or greater (RR 1.30, 95% CI 1.17 to 1.45; 1 study; 416 participants; low-quality evidence)

**IFN-α compared with IFN-α + bevacizumab**

- may slightly increase one-year overall mortality (RR 1.17, 95% CI 1.00 to 1.36; 2 studies; 1381 participants; low-quality evidence)
- may decrease the incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 0.77, 95% CI 0.71 to 0.84; 2 studies; 1350 participants; moderate-quality evidence)

**IFN-α + bevacizumab compared with sunitinib**

- may lead to similar one-year overall mortality (RR 0.37, 95% CI 0.13 to 1.08; 1 study; 83 participants; low-quality evidence)
- may lead to similar incidence of AEs of grade 3 or greater (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.62; 1 study; 82 participants; low-quality evidence)

**Zweitlinie nach Zytokin-Therapie**

keine Studie eingeschlossen

**4. Fazit der Autoren**

Evidence of moderate quality demonstrates that IFN-α monotherapy increases mortality compared to standard targeted therapies alone, whereas there is no difference if IFN is combined with standard targeted therapies. Evidence of low quality demonstrates that QoL is worse with IFN alone and that severe AEs are increased with IFN alone or in combination. There is low-quality evidence that IFN-α alone increases mortality but moderate-quality evidence on decreased AEs compared to IFN-α plus bevacizumab. Low-quality evidence

	shows no difference for IFN- $\alpha$ plus bevacizumab compared to sunitinib with respect to mortality and severe AEs.
--	--

### Cochrane Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- keine vorhanden -

## Systematische Reviews

### Systematische Reviews zur Erstlinie

<p>Rousseau B et al., 2016 [13]</p> <p>First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>performing a systematic review and network meta-analysis in order to compare clinical outcomes and safety profiles of five recommended first-line antiangiogenic drugs in cytokine-naive patients with mRCC</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b></p> <p>mRCC inpatients not pretreated with cytokines</p> <p><b>Intervention/Komparator</b></p> <p>first-line treatment: any pair of the following interventions: placebo, interferon alpha-2a, sorafenib, pazopanib, sunitinib, axitinib, bevacizumab plus interferon alpha-2a</p> <p><b>Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- objective response rate (ORR, including complete and partial response)</li> <li>- disease control rate (DCR, including ORR and stable disease) according to RECISTvs.1.0 or 1.1</li> <li>- PFS, OS</li> <li>- safety outcomes of interest: number of patients experiencing drug temporary interruption, permanent discontinuation, dose reduction, overall rate of all and high-grade (grade <math>\geq 3</math>) toxicities, hypertension, fatigue, nausea, anorexia, loss of weight, hand-foot skin reaction (HFSR), diarrhea, and anemia.</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum(Aktualität der Recherche)</b></p> <p>bis Juli 2014</p> <p><b>Netzwerk-Metaanalyse</b></p> <p>Bayesian hierarchical model. This model incorporates heterogeneity between multiple trials of the same pair of treatments and adds a random effect for each treatment pair to allow for inconsistency in the model.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)</b></p> <p>9 RCTs / 4282 patients (19 treatment arms in network meta-analysis)</p>
--	---

**Qualitätsbewertung der Studien:**  
Risk of bias according to the Cochrane Handbook

**3. Ergebnisdarstellung**  
**Studiencharakteristika und -qualität**

Characteristics of included studies and efficacy results.

Study, year	RCT treatment arms	No. of patients	Cross-over, n	Median PFS			Median OS		
				mo	HR (CI 95%)	p value	mo	HR (CI 95%)	p value
Escudier et al. (2007a, 2009a), Negrier et al. (2010) <sup>a</sup>	Sorafenib	7784	NR	5.8	0.48 (0.32–0.73)	NR	17.8 <sup>b</sup>	0.88	0.146 <sup>b</sup>
	Placebo			2.8			15.2 <sup>b</sup>	(0.74–1.04) <sup>b</sup>	
Motzer et al. (2007, 2009)	Sunitinib	375	0	11	0.539	<0.001	26.4	0.821	0.051
	Interferon alpha-2a	375	25	5	(0.451–0.643)		21.8	(0.673–1.001)	
Motzer et al. (2013b, 2014)	Pazopanib	557	NA	8.4	1.05 (0.90–1.22)	NR	28.4	0.91	0.28
	Sunitinib	553		9.5			29.3	(0.76–1.08)	
Rini et al. (2008, 2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	363	NA	8.5	0.71 (0.61–0.83)	< 0.0001	18.3	0.86	0.069
	Interferon alpha-2a	369		5.2			17.4	(0.73–1.01)	
Escudier et al. (2007b), Melichar et al. (2008), Escudier et al. (2010)	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	327	0	10.2	0.61 (0.51–0.73)	<0.0001	23.3	0.86	0.1291
	Placebo + Interferon alpha-2a	322	13	5.4			21.3	(0.72–1.04)	
Sternberg et al. (2010, 2013) <sup>a</sup>	Pazopanib	155	NR	11.1	0.4 (0.27–0.60)	<0.0001	22.9	0.82	NR
	Placebo	78		2.8			23.5	(0.57–1.16)	
Escudier et al. (2009b)	Sorafenib	97	44	5.7	0.88 (0.61–1.27)	0.5	NR	NR	NR
	Interferon alpha-2a	92	50	5.6			NR	NR	NR
Négrier et al. (2011)	Temsirolimus + Bevacizumab	88	NA	8.2	NR	NR	NR	NR	NR
	Sunitinib	42		8.2			NR	NR	NR
	Bevacizumab + Interferon alpha-2a	40		16.8			NR	NR	NR
Hutson et al. (2013)	Axitinib	192	NA	10.1	0.77 (0.56–1.05)	0.036 (unilateral)	NR	NR	NR
	Sorafenib	96		6.5			NR	NR	NR

PFS = progression-free survival; OS = overall survival; HR = hazard ratio; CI 95% = confidence interval 95%; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; reported; NA = not applicable.

<sup>a</sup> Data restricted to cytokine-naïve patients.

<sup>b</sup> Data including cytokine-naïve and cytokine-pretreated patients.

*Hinweis: „No. of patients“ in der ersten Zeile heißt 77 und 84 anstatt 7784.*

**Risk of bias assessment**

Study	Year	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Incomplete outcome	Selective outcome report	Other source of bias	Comments
Escudier et al. [5]	2007	low	low	low	low	low	no	-
Motzer et al. [4]	2007	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Motzer et al. [16]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded
Rini et al. [8]	2008	low	low	high	unclear	low	no	CONSORT diagram incomplete
Escudier et al. [9]	2007	low	low	low	unclear	low	no	Toxicity not evaluated at primary endpoint cut off
Sternberg et al. [29]	2010	low	low	low	low	low	yes	Performed mainly in countries without access to other antiangiogenics during trial
Escudier et al. [31]	2009	low	low	high	low	low	no	-
Negrier et al. [43]	2011	low	low	high	unclear	low	yes	Imbalance in patient characteristics after randomization
Hutson et al. [10]	2013	low	low	high	low	low	no	Not blinded; different number of drug definitive interruption in the text and the flow chart

**Wirksamkeit**

**Direkte Vergleiche (Meta-Analyse):  
Antiangiogenic agents vs placebo or interferon alpha-2a**

Progression-free survival

Antiangiogenic agents significantly improved PFS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.60; 95% CI 0.51–0.62; p < 0.00001), signifikante Heterogenität (p=0.01, I<sup>2</sup>= 66%) (6 studies).

Overall survival

Antiangiogenic drugs significantly prolonged OS compared with placebo or interferon alpha-2a (HR = 0.85; 95% CI 0.78–0.93, p = 0.0004), keine signifikante Heterogenität (p=0.99, I<sup>2</sup>= 0%) (5 studies).

### Objective response rate

Antiangiogenic drugs significantly improved ORR compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 3.96; 95% CI 1.78–8.83;  $p = 0.0007$ ), signifikante Heterogenität ( $p=0.0002$ ,  $I^2= 82\%$ ) (5 studies).

### Disease control rate

Antiangiogenic drugs significantly improved DCR compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.77; 95% CI 1.94–3.97;  $p < 0.0001$ ), keine signifikante Heterogenität ( $p=0.10$ ,  $I^2= 52\%$ ) (4 studies).

### Safety

- permanent treatment discontinuation due to toxicity: No increased risk with antiangiogenic drugs when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 1.22; 95% CI 0.81–1.84;  $p = 0.34$ ,  $I^2= 79\%$ ) (9 studies)
- temporary treatment interruption: antiangiogenic drugs were associated with a significant increase when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.46; 95% CI 1.38–4.38;  $p < 0.00001$ ;  $I^2= 89\%$ ) (6 studies)
- dose reduction: antiangiogenic drugs were associated with a significant dose reduction when compared with placebo or interferon alpha-2a (OR = 2.13; 95% CI 1.47–3.08;  $p = 0.002$ ;  $I^2= 77\%$ ) (7 studies)

### **Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Metaanalyse)**

*Hinweis: Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse zu den einzelnen Sicherheits-Endpunkten werden in der Synopse nicht dargestellt.*

Network: 18 arms with 7 different treatments

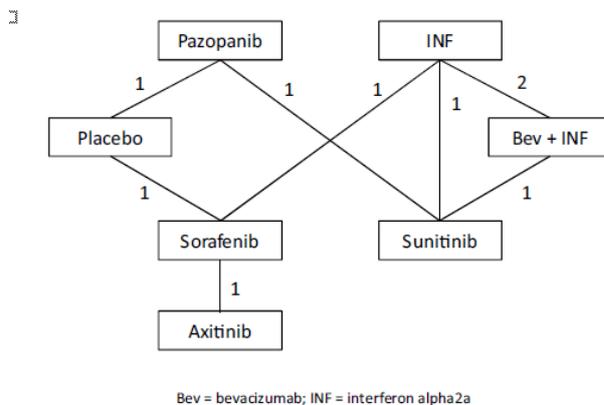


Fig. 3. Network of treatment comparisons established for the nine selected two-arm clinical trials. Lines between agents represent direct comparisons. The numbers represent the number of trial arms providing direct comparison between the angiogenic agents. Bev = bevacizumab; INF = interferon alpha2a.

### 6-month progression-free survival

- There was a significant increase in 6-month PFS in favor of sunitinib versus sorafenib: OR (95% CI 1.8 (1,1–3,1))
- The five antiangiogenic drugs showed statistically significant improved 6-month PFS compared with interferon alpha-2a or placebo (OR siehe Table 2).
- Treatment comparisons showed no significant difference between sunitinib, pazopanib, axitinib and beva-cizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Table 2).

### 1-year survival

- Treatment comparisons demonstrated a significant improvement in patients treated with pazopanib compared to those receiving interferon alpha-2a or placebo: OR (95% CI): 1,6 (1,1–2,4) bzw. 1,8 (1,2–2,7)
- A similar trend was observed for sunitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a: OR (95% CI): 1,4 (1,0–1,9) bzw. 1,3 (1,0–1,6)
- There was no significant difference in 1-year survival between the four antiangiogenic treatment (keine Daten für Axitinib, OR siehe Table 2).

### Objective response rate and disease control rate

OR siehe Table 2

- No significant difference in DCR between the five antiangiogenic drugs.
- All antiangiogenic drugs showed significant improvement of DCR compared with placebo or interferon alpha2a.

**Table 2**  
Efficacy of antiangiogenic agents in terms of 6-month progression-free survival (a), 1-year overall survival (b), and disease control rate (d) in cytokine-naïve patients.

(a)							
<b>SUN</b>	<b>PAZ</b>	<b>BEV</b>	<b>AXI</b>	<b>SOR</b>	<b>IFN</b>	<b>PBO</b>	
1.1 (0.8–1.4)	1.2 (0.8–1.8)	1.0 (0.4–2.0)	1.5 (0.8–2.5)	1.4 (0.8–2.2)	1.8 (1.0–3.1)		
1.3 (0.9–1.9)	1.1 (0.5–2.4)	1.4 (0.8–2.4)	2.0 (1.0–4.1)	2.4 (1.4–4.0)			
1.2 (0.6–2.6)	1.7 (0.9–2.9)	1.9 (1.6–2.4)					
1.8 (1.1–3.1)	2.3 (1.6–3.3)	3.4 (1.9–6.1)	3.6 (1.7–7.3)				
2.5 (1.9–3.4)	4.1 (2.5–6.6)						
4.5 (2.6–7.4)							
(b)							
<b>PAZ</b>	<b>SUN</b>	<b>BEV</b>	<b>IFN</b>	<b>SOR</b>	<b>PLA</b>		
1.2 (0.9–1.6)	1.1 (0.7–1.5)	1.3 (1.0–1.6)	0.9 (0.4–1.5)	1.3 (0.9–1.8)			
1.3 (0.8–2)	1.4 (1.0–1.9)	1.1 (0.6–1.9)	1.1 (0.6–1.8)				
1.6 (1.1–2.4)	1.2 (0.6–2.0)	1.4 (0.8–2.3)					
1.4 (0.8–2.3)	1.5 (0.9–2.4)						
1.8 (1.2–2.7)							
(c)							
<b>PAZ</b>	<b>SUN</b>	<b>AXI</b>	<b>SOR</b>	<b>BEV</b>	<b>IFN</b>	<b>PLA</b>	
1.0 (0.8–1.3)	1.2 (0.4–3.1)	1.3 (0.6–2.4)	1.0 (0.4–2.2)	2.1 (1.5–3.0)	2.2 (0.8–6.4)		
1.2 (0.4–3.3)	1.5 (0.7–3.2)	1.3 (0.5–3.5)	2.2 (1.1–4.3)	4.8 (1.6–15)			
1.6 (0.7–3.4)	1.5 (0.9–2.4)	2.8 (1.1–7.0)					
1.6 (0.9–2.7)	3.3 (2.3–4.6)	4.8 (2.3–11)					
3.4 (2.2–5.3)	7.3 (2.5–22)						
7.6 (2.6–24)							

Results are the odd ratio (OR) with 95% confidence interval in parentheses. Statistically significant results are in bold. The ORs > 1 favor the column-defining treatment. The ORs < 1 favor the line-defining treatment. SUN = sunitinib; PAZ = pazopanib; BEV = bevacizumab; IFN = interferon alpha-2a; SOR = sorafenib; PLA = placebo.

### Safety

- permanent treatment discontinuations: Sunitinib showed significantly less adverse event-related permanent treatment

discontinuations compared with bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR = 3.2; 95% CI 1.1–11; Supplementary Table 5 and Supplementary Fig. 3). Treatment comparisons showed no other significant difference between placebo, sunitinib, pazopanib, axitinib and bevacizumab plus interferon alpha-2a (OR siehe Tabelle).

<b>PLA</b>						
1.0 (0,2-4,5)	<b>SUN</b>					
1,2 (0,3-4,0)	1,2 (0,3-3,9)	<b>PAZ</b>				
1,2 (0,3-4,2)	1,2 (0,2-5,6)	1,0 (0,2-4,8)	<b>SOR</b>			
1,5 (0,3-7,7)	1,6 (0,5-4,9)	1,3 (0,3-6,2)	1,3 (0,3-5,3)	<b>IFN</b>		
3,1 (0,6-19)	<b>3,2 (1,1-11)</b>	2,7 (0,6-15)	2,6 (0,5-14)	2,0 (0,8-5,2)	<b>BEV</b>	
1,7 (0,2-19)	1,8 (0,1-22)	1,5 (0,1-19)	1,5 (0,2-11)	1,1 (0,1-12)	0,6 (0,0-6,7)	<b>AXI</b>

- Temporary treatment interruption was not tested because of network inconsistency.

#### 4. Fazit der Autoren

Our review and direct meta-analysis showed that most currently recommended first-line antiangiogenics provide significant 6-month PFS and 1-year OS survival benefit over interferon alpha-2a and placebo in mRCC. Bevacizumab plus interferon alpha-2a seemed to be associated with a higher rate of adverse event-related permanent discontinuations. Axitinib, pazopanib and sunitinib shared comparable efficacy but presented heterogeneous safety profiles for patients with mRCC. These diverse efficacy-toxicity patterns may help clinicians in personalizing first-line antiangiogenic treatment.

#### 5. Hinweise durch FB Med

- Das Fazit bezüglich der Vergleiche zwischen den einzelnen antiangiogenetischen Substanzen beruht auf den indirekten Vergleichen der Netzwerk-Metaanalyse.
- 1 RCT (mit Vergleich Sorafenib vs. Plazebo) beinhaltet auch Zytokin-vorbehandelte Patienten. Bei diesem ist unklar, ob die Gruppe der vorbehandelten Patienten aus den Vergleichen zur Wirksamkeit in Zytokin-naiven Patienten ausgeschlossen wurden.
- Bezüglich der direkten Vergleiche: 2 RCTs verglichen die Wirksamkeit von antiangiogenetischen Therapien ausschließlich gegen Plazebo.
- Teils stimmen die p-Werte im Text nicht mit denen in den Grafiken überein. Extrahiert wurden die p-Werte aus den Grafiken. Die Interpretation der Ergebnisse ändert sich nicht durch die unterschiedlichen p-Werte.

Wang L et al., 2015 [15].

Therapeutic effects and

#### 1. Fragestellung

To compare the therapeutic effects and adverse events (AE) of current first-line treatments of advanced RCC, including sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab and IFN- $\alpha$ .

#### 2. Methodik

associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis

**Population**  
advanced RCC without previously cancer immunotherapy or other molecular targeted therapy

**Intervention**  
antiangiogenic agents individually or in combination with interferon, without surgery or other non-antiangiogenic treatment

**Komparator**  
IFN

**Endpunkte**

- tumor progression,
- overall response rate (ORR),
- disease control rate (DCR)
- median progression-free survival (PFS)
- median overall survival (OS)
- number of patients who suffered grade 3/4 adverse events,

**Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)**  
bis Oktober 2014

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)**  
5 RCTs / 2736 Patienten

**Qualitätsbewertung der Studien:**

- Cochrane Risk of Bias Tool
- LoE classification:

A= appropriate and sufficient support of index of outcome assessment that with minimal risk of bias;  
B= one or more high or unclear risk of bias among the quality components and with middle-level risk of bias;  
C= three or more high or unclear risk of bias among the quality components and with the highest level of bias

### 3. Ergebnisdarstellung

#### Studiencharakteristika und -qualität:

moderate quality of the included trials

Table 1 Summary of trails involved

References	Quality components	Quality level	N	Intervention	Control
Hudes et al. [10]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	416	Temsirolimus, temsirolimus + IFN- $\alpha$ -2a	IFN- $\alpha$ -2a
Escudier et al. [16]	R; S and RPB; C; DB; F; ITT	A	649	Bevacizumab + IFN- $\alpha$ (IFN)	IFN- $\alpha$ and placebo
Rini et al. [17]	R; S and RPB; C; NB; F; ITT	B	732	Bevacizumab + IFN- $\alpha$ (IFN)	IFN- $\alpha$
Motzer et al. [18]	R; S and RPB; C; BR; F; ITT	B	750	Sunitinib	IFN- $\alpha$ -2a (IFN)
Escudier et al. [19]	R; S; C; BR; F; ITT	B	189	Sorafenib	IFN- $\alpha$ -2a (IFN)

R randomized, S stratification, RPB random permuted blocks, BR blind reviewer, DB double blind, NB non-blind, F follow-up, C controlled, ITT intent-to-treat

#### Wirksamkeit gegenüber INF

#### Tumor progression

- signifikanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT,

n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate (3 RCT): OR 0.35 [95% CI 0.26;0.48], p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.91, I<sup>2</sup>=0%

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.66)

- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 0.64 [95%CI 0.42;0.99]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.07, I<sup>2</sup> =69%

#### Objective response rate (ORR)

- kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.06 [95 % CI 0.53;7.95], p=0.30; signifikante Heterogenität: p<0.001, I<sup>2</sup>=90%

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.94)

- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.56 [95% CI 1.91–3.42]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.20, I<sup>2</sup> =40%

#### Disease control rate (DCR)

- signifikanter Vorteil von sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT, n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 2.90 [95%CI 2.23; 3.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.41, I<sup>2</sup>=0%

Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.56)

- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1327): OR 2.14 [95%CI 1.65; 2.78]; p<0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.74, I<sup>2</sup> =0%

#### Median progression-free survival

- kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750) vs INF: Pooled effect estimate HR 0.67 [95%CI 0.42;1.08], p=0.10; I<sup>2</sup>=82%
- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.68 [95%CI 0.60; 0.76], p<0.001; I<sup>2</sup> =0%

#### Median overall survival

- kein signifikanter Unterschied: sunitinib (1 RCT, n=735) vs INF: HR 0.82 [95%CI 0.67; 1.00]; p=0.05; I<sup>2</sup>=0%
- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): HR 0.86 [95%CI 0.76; 0.97], p=0.01; I<sup>2</sup> =0%

	<p><u>Grade 3 or 4 adverse events</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein signifikanter Unterschied: sorafenib (1 RCT; n=189), sunitinib (1 RCT, n=750), temsirolimus (1 RCT n=416) vs INF: Pooled effect estimate OR 1.21 [95%CI 0.96;1.51], p=0.10; keine signifikante Heterogenität: p=0.60, I<sup>2</sup>=0%</li> </ul> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen: multikinase inhibitors and temsirolimus (p=0.31)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- signifikanter Vorteil von Bevacizumab+INF vs INF (2 RCT; n=1350): OR 2.09 [95%CI 1.66; 2.63], p&lt;0.001; keine signifikante Heterogenität: p=0.26, I<sup>2</sup> =23%</li> </ul> <p><b>3. Fazit der Autoren</b></p> <p>Sorafenib, sunitinib, temsirolimus, and the combination of bevacizumab with IFN are more effective in stabilizing disease [than INF]. Combined use of bevacizumab and IFN is better than sorafenib, sunitinib, and temsirolimus in ORR, PFS, and OS, but associated with higher level of AE.</p> <p><b>4. Hinweise durch FB Med</b></p> <p>Aussage/Fazit zum Vergleich von Bevacizumab+IFN vs Sorafenib, Sunitinib oder Temsirolimus beruht aus indirekten Vergleichen der Effektschätzer (siehe forest plots).</p>
<p>Iacovelli R et al., 2015 [6].</p> <p>Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>the effect of antiangiogenic therapies on overall survival in mRCC patients</p> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b> mRCC patients</p> <p><b>Intervention</b> anti-VEGF/VEGFR agent</p> <p><b>Komparator</b> non anti-VEGF/VEGFR agent: treatment with placebo or interferon (IFN)</p> <p><b>Endpunkt</b> Overall survival (OS)</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</b> from January 2005 to July 2013</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)</b> 5 RCTs / 3469 Patienten</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien</b> Jadad seven-item scale</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

#### **Studiencharakteristika und -qualität:**

- All studies enrolled patients with clear-cell mRCC
- In all trials, patients were randomly allocated, all were phase III studies, three were double-blind trials.

Author	Year	Phase	Pts	Therapy		Jadad Score
				Experim.	Control	
Sternberg <i>et al.</i>	2013	3	435	Pazopanib	Pbo	5
Escudier <i>et al.</i>	2010	3	649	Beva+IFN	Pbo+IFN $\alpha$	5
Rini <i>et al.</i>	2010	3	732	Beva+IFN	IFN $\alpha$	3
Motzer <i>et al.</i>	2009	3	750	Sunitinib	IFN $\alpha$	3
Escudier <i>et al.</i>	2009	3	903	Sorafenib	Pbo	5

#### **Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt "Overall Survival"**

##### **Erstlinie**

##### Subpopulation: treatment naïve patients

Treatment with the anti-VEGF/VEGFR agents decreased the risk of death (HR=0.88; 95%CI, 0.79 – 0.97;  $p=0.010$ ) compared to control (control arm: 1,149 patients: 1,071 received IFN- $\alpha$  and 78 received placebo). 4 RCT, 2364 patients; keine signifikante Heterogenität ( $\text{Chi}^2=1.31$ ,  $p=0.73$ ,  $I^2=0\%$ ).

No differences were found between the anti-VEGFR (TKIs) and the anti-VEGF agents (monoclonal antibody) in terms of the decrease in the risk of death ( $p=0.86$ ).

##### **Zweitlinie**

keine Subgruppenanalyse durchgeführt

#### **4. Fazit der Autoren**

This study demonstrates that VEGF/VEGFR inhibition improves the overall survival in patients with metastatic clear-cell RCC. Its use as first line therapy is confirmed as the standard approach for patients in good and intermediate risk categories.

#### **5. Hinweise durch die FB Med**

In 1 der 4 RCT der Subgruppenanalyse mit „treatment naïve patients“ wurde gegen Plazebo verglichen (Sternberg et al. 2013: Pazopanib vs. Plazebo): A total of 1,668 patients received control treatments with IFN- $\alpha$  (1,071 patients) or with placebo (597 patients).

<p>Iacovelli R et al., 2014 [5].</p> <p>Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials</p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>We performed a meta-analysis of published reports about antiangiogenic agents (AA) versus placebo or immunotherapy, focusing on the incidence rates and the relative risk of radiological complete response (CR) in mRCC.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <p><b>Population</b> mRCC patients with good or intermediate prognosis</p> <p><b>Intervention</b> Antiangiogenic agents (AAs) (sunitinib, sorafenib, pazopanib, and bevacizumab) as first line of therapy</p> <p><b>Komparator</b> non-AAs: INF oder Plazebo</p> <p><b>Endpunkt</b> complete response (CR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor response evaluations were based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)</li> <li>- Evaluated by investigator and/or independent imaging-review committee</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</b> 01/2000 – 09/2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)</b> 5 RCT / 2747 Patienten</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien</b> Jadad Score</p> <hr/> <p><b>3. Ergebnisdarstellung</b></p> <p><b>Quality of studies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- For each patient, all imaging scans were evaluated by an independent imaging-review committee (IRC) blinded to study treatment, except for the bevacizumab trials.[5,6] In the latter, only the investigator assessment was performed.</li> <li>- Randomized treatment allocation sequences were generated in all trials.</li> <li>- Jadad' score was 3 for three studies and 5 for two studies (Table 1)</li> </ul>
---	--

**Table 1**  
Main characteristics of the included study.

Author	Year	Phase	Therapy	Control	Enrolled Pts	Evaluated Pts	Median age (years) Th/Ct	Median follow up (months) Th/Ct	Median treatment duration (months) Th/Ct	Median PFS (months) Th/Ct	Incidence of CR (%)			Jadad score	
											As	95% CI	Control	95% CI	
Escudier et al. [5]	2007	3	Beva + IFN	Pbo + IFN	641	595	61/60	13.3/12.8	9.7/5.1	10.2/5.4	1.3	0-2.7	2.1	0.3-3.9	5
Rini et al. [6]	2007	3	Beva + IFN	IFN	732	639	61/61	NA	6/3	8.5/5.2	3.4	1.3-5.5	1.3	0-2.7	3
Motzer et al. [7]	2007	3	Sunitinib	IFN	750	750	62/59	NA	6/4	11/5	3.3	1.2-5.3	1.2	0-2.6	3
Escudier et al. [8]	2009	2	Sorafenib	IFN	189	189	62/62.5	NA	6/5.5	5.7/5.6	0		1.1	0-3.7	3
Sternberg et al. [9]	2010	3	Pazopanib	Pbo	435	435	59/60	NA	7.4/3.8	9.2/4.2	0.3	0-1.2	0		5
Total					2747	2608					1.9	1.1-2.6	1.2	0.6-1.9	

### Wirksamkeit in Bezug auf den Endpunkt "Complete Response"

- AAs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR of CR 1.52 (95% CI, 0.85–2.73; p = 0.16); keine signifikante Heterogenität (Q = 4.11; p = 0.39; I<sup>2</sup> = 3%)
- Bevacizumab vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR 1.28 (95% CI, 0.61–2.68; p = 0.52); keine signifikante Heterogenität (Q = 1.92; p = 0.17; I<sup>2</sup> = 48%)
- TKIs vs. control: kein signifikanter Unterschied: RR was 2.01 (95% CI, 0.77–5.25; p = 0.15); keine signifikante Heterogenität (Q = 1.57; p = 0.46; I<sup>2</sup> = 0.0%).

### Subgroup analysis by "prognosis"

No relationships were found between the rates of CRs and the rate of patients with good prognosis (p = 0.27).

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The introduction of AAs has significantly changed the life expectancy of patients with mRCC, as ORR and PFS have improved since these were introduced in clinical practice. Despite this activity, this meta-analysis suggests that CR is a rare event in mRCC and that AAs do not seem to influence CR rates and, accordingly, curability of this pathology.

### 5. Hinweise durch die FB Med

In 1 RCT wurde gegen Plazebo verglichen (Sternberg et al. [9] 2010: Pazopanib vs. Plazebo) → Insgesamt in den 5 RCT: Patients in the control group had interferon (85%) or placebo (15%)

## Systematische Reviews zur Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Albiges L et al., 2015 [1].  EAU – European Association of Urology	<b>1. Fragestellung</b>
	To systematically review relevant literature comparing the clinical effectiveness and harms of different sequencing and combinations of systemic targeted therapies for mRCC. The focus of this review is on both sequence and combination, and not on the results of front-line therapy clinical trials.
	<b>2. Methodik</b>

<p>A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer</p>	<p><b>Population</b> mRCC, keine näheren Angaben</p> <p><b>Intervention</b> one of the prespecified systemic treatment agents, such as targeted, therapy, vaccines, chemotherapy, or cytokines</p> <p><b>Komparator</b> any of the prespecified systemic therapy agents or placebo</p> <p><b>Endpunkt</b> PFS, OS</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the original EAU search was updated: January 2000 to September 2013</li> <li>- methods protocol of the European Association of Urology (EAU) renal cell carcinoma 2013 guidelines was used as a basis for the search strategy</li> </ul> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n=24 RCTs (n= 9589 Patienten) für qualitative Betrachtung</li> <li>- n=4 für Metaanalyse</li> </ul> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien</b> Cochrane risk of bias tool</p>
--	--

### 3. Ergebnisdarstellung

**RoB:** There were generally low risks of bias across studies; however, clinical and methodological heterogeneity prevented pooling of data for most studies.

#### Wirksamkeit

**Hinweis:** Die Untersuchung der Wirksamkeit von Kombinationstherapien sowie die Meta-Analyse wurden nicht getrennt nach Erst- und Zweitlinie durchgeführt. Daher werden nur die Ergebnisse zur Therapiesequenz (nach Zytokin-Therapie – Table 1) ohne Vergleiche vs. Placebo dargestellt:

#### Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

- Axitinib ist vorteilhaft gegenüber Sorafenib in Bezug auf PFS (12.2 vs. 6.5 Monate)(1 Studie, n=251). P-Wert und Daten zu OS sind nicht angegeben.

**Table 1 – Retrieved phase 2 and 3 studies from systematic research in the cytokine-refractory setting, in the post-vascular endothelial growth factor inhibition setting, and in the third-line setting**

Clinical trial	Design	n	PFS, mo	OS, mo
<b>Cytokine pretreated</b>				
Sorafenib vs placebo TARGET [2,41]	Phase 3	903	5.8 vs 2.8	17.8 vs 14.3 When censoring the crossover patients
Pazopanib vs placebo [3,42]	Phase 3	435 Prior cytokines: 46% (n = 202)	Overall population: 9.2 vs 4.2 Post cytokine: 7.4 vs 4.2	22.9 vs 20.5 Extensive crossover from placebo to pazopanib confounded final OS analysis
Axitinib vs sorafenib AXIS [4,43]	Phase 3	723 Prior cytokines: 35% (n = 251)	Overall population: 6.7 vs 4.7 Post cytokine: 12.2 vs 6.5	Overall population: 20.1 vs 19.9
Bevacizumab HD (10 mg/kg) vs bevacizumab LD (3 mg/kg) vs placebo [44]	Randomised phase 2	116 Post IL-2: 93%	4.8 vs 3.0 vs 2.5	NS
Lapatinib vs hormone [45] in mRCC that expresses EGFR and/or HER-2	Phase 3	416	15.3 vs 15.4	10.8 vs 9.9

EGFR = epidermal growth factor receptor; HD = high dose; HER = human epidermal growth receptor; HR = hazard ratio; IL = interleukin; LD = low dose; mRCC = metastatic renal cell carcinoma; NS = not significant; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TKI = tyrosine kinase inhibitor.

### 4. Fazit der Autoren

- Sequencing targeted therapy as second-line treatment in cytokine pretreated patients has been assessed in randomized phase 2 (sunitinib) and large phase 3 RCTs for sorafenib, pazopanib, and axitinib. The average PFS in these reports was approximately 8 mo in cytokine-refractory patients.
- Axitinib exhibited impressive PFS in cytokine pretreated patients in a phase 2 study that was confirmed in the phase 3 AXIS RCT [4] for the postcytokine subgroup with a PFS of 12.1 mo.
- Currently, use of cytokines is usually limited to countries where TKIs are not readily available or in a highly selected first-line population.
- Sunitinib, or other VEGF/VEGFR inhibiting therapies, have widely become the standard of care in the first-line setting.

### 5. Hinweise durch FB Med

- Fokus des Reviews lag auf Sequenz- und Kombinationstherapien.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In 4 der 5 Studien mit Patienten nach Zytokin-Therapie wurde ausschließlich gegen Plazebo oder Hormone verglichen.</li> <li>- Erstlinie: Der Review beinhaltet zudem 1 Studie mit der Population „non-clear cell renal cell carcinoma population (Erstlinie)“. Da in dieser unklar, welche Therapien verglichen wurden, wird diese nicht berichtet.</li> </ul>
--	---

## Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe), 2017 [9].</p>	<p><b>Fragestellung</b> Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms</p> <p>Schlüsselfragen zur systemischen Therapie in der metastasierten Situation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Welche Substanzen stehen in der first-line für die Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?</li> <li>- Welche Substanzen stehen in der second-line zu Verfügung? Wie sind die Unterschiede in dieser Gruppe hinsichtlich des Überlebens und des Nebenwirkungsprofils?</li> <li>- Gibt es bereits empfohlene Sequenzen?</li> <li>- Gibt es Kombinationstherapien, die empfohlen werden können?</li> </ul> <p>Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms</p>
<p>S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms Version 1.2 – April 2017</p>	<p><b>Methodik</b> <u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorversion aus 2015: Aktualisierung der Themen (Amendment) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Systemtherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms</li> <li>- Adjuvante Therapie</li> </ul> </li> <li>- Fragestellungen definiert, konkretisiert und konsentiert durch die Leitliniengruppe am 29.10.2012.</li> <li>- Leitlinienadaptation: Die Suche nach publizierten Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Nierenzellkarzinoms wurde im August 2012 durchgeführt und mittels DELBI Auswahl getroffen.</li> <li>- Systematische Literaturrecherchen: Direkte Vergleiche systemischer Therapien wurden durch das Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems durchgeführt; Literaturstellen wurden ausgewählt und mittels GRADE-Methodik bewertet.</li> <li>- Suchzeitraum: Januar 2013, erste Aktualisierungsrecherche: Januar</li> </ul>

2014, Aktualisierungsrecherchen für das Amendment 2016:  
Januar/Juli 2016

- 3 Konsensuskonferenzen, finale schriftliche Abstimmung, DELPHI-Prozess

LoE: Verwendung nach Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann /kann verzichtet werden

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

*Statements*

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

*Expertenkonsens (EK)*

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens (es erfolgt keine systematische Recherche) der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung der Empfehlungen die auf Expertenkonsens basieren, werden keine Empfehlungsstärken mittels Buchstaben verwendet.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und einsehbar
- Suchstrategie veröffentlicht
- Evidenztabelle einsehbar

### **Empfehlungen**

#### **Chemotherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms**

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine palliative Chemotherapie nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

281. Amato, R.J., *Chemotherapy for renal cell carcinoma*. Semin Oncol, 2000. **27**(2): p. 177-86.

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768596>

282. Motzer, R.J., et al., *Effect of cytokine therapy on survival for patients with advanced renal cell carcinoma*. J Clin Oncol, 2000. **18**(9): p. 1928-35. PubMed:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10784634>

283. Buti, S., et al., *Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review*. Anticancer Drugs, 2013. **24**(6): p. 535-54. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23552469>

#### **Immuntherapie des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms**

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine alleinige Zytokintherapie basierend auf subkutanem IL-2 und/oder IFN nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 2++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

285. Motzer, R.J., et al., *Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(2): p. 115-24.

PubMed: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17215529](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529)

286. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma*. N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.

287. Escudier, B., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial*. Lancet, 2007. **370**(9605): p. 2103-11.

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

288. Rini, B.I., et al., *Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206*. J Clin Oncol, 2008. **26**(33): p. 5422-8.

#### **Chemoimmuntherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms**

Beim metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinom soll eine Chemoimmuntherapie nicht durchgeführt werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Starker Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

303. Gore, M.E., et al., *Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a,*

interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. Lancet, 2010. 375(9715): p. 641-8. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>

## Zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen und/oder metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms Erstlinie

Tabelle 11: Systemtherapieoptionen gemäß Risikoprofil in der Erstlinientherapie

Therapielinie	Risikoprofil	Standard	Option
Erstlinie	Gut/intermediär	Bevacizumab + IFN Pazopanib Sunitinib	hochdosiertes IL-2
	Ungünstig	Temsirolimus	Pazopanib Sunitinib

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko sollen in der Erstlinientherapie Sunitinib, Pazopanib oder Bevacizumab + INF verwendet werden. (**GoR A, LoE 1++**, **Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

285. Motzer, R.J., et al., Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(2): p. 115-24.

PubMed: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17215529](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17215529)

287. Escudier, B., et al., Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370(9605): p. 2103-11.

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

302. Motzer, R.J., et al., Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine, 2013. 369(8): p. 722-731.

PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

Bei Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem klarzelligen Nierenzellkarzinom und ungünstigem Risikoprofil soll in der Erstlinientherapie Temsirolimus verwendet werden. (**GoR A, LoE 1+**, **Konsens**) Jahr: 2015

Evidenzbasis:

286. Hudes, G., et al., Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356(22): p. 2271-81.

## Zweitlinie nach Zytokin-Therapie

Tabelle 12: Systemtherapieoptionen gemäß Vortherapie in der Zweitlinientherapie

Therapielinie	Vortherapie	Standard	Option
Zweitlinie	nach Zytokinen	Axitinib	Pazopanib Sorafenib

In der Zweitlinientherapie nach Sunitinib oder Zytokinen kann Axitinib verwendet werden. (**GoR 0, LoE 1+**, **Starker Konsens**) Jahr: 2017

Evidenzbasis:

323. Motzer, R.J., et al., Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 552-62. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172>

**In der Zweitlinientherapie nach Zytokinen können Sorafenib oder Pazopanib als Alternative zu Axitinib eingesetzt werden. (GoR 0, LoE 1+, Konsens) Jahr: 2015**

Evidenzbasis:

324. Sternberg, C.N., et al., Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 2010. 28(6): p. 1061-8.

325. Escudier, B., et al., Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2007. 356(2): p. 125-34. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

---

### **Sequenztherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms**

Eine sequenzielle Therapie sollte nach Versagen oder Unverträglichkeit einer vorangegangenen Therapie angestrebt werden. Eine spezifische Sequenz von Substanzen kann nicht empfohlen werden. **(GoR B, LoE 1++, Konsens) Jahr: 2015**

Evidenzbasis:

327. Motzer, R.J., et al., Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 286-96.

332. Motzer, R.J., et al. Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus (EVE) and second-line sunitinib (SUN) versus first-line SUN and second-line EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2013.

349. Michel, M.S., et al., SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2014. 32(4\_suppl): p. 393-. PubMed: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/4\\_suppl/393](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/4_suppl/393)

### **Kombinationstherapie des klarzelligen Nierenzellkarzinoms**

Eine Kombinationstherapie mit zwei zielgerichteten Therapien soll derzeit nur innerhalb von klinischen Studien durchgeführt werden mit Ausnahme der Kombination von Lenvatinib + Everolimus. **(GoR A, LoE 2+, Starker Konsens) Jahr: 2017**

Evidenzbasis

322. Motzer, R.J., et al., Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(15): p. 1473-82. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482279>

351. Rini, B., et al., AMG 386 in combination with sorafenib in patients with metastatic clear cell carcinoma of the kidney: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Cancer*, 2012. 118(24): p. 6152-61.

352. Negrier, S., et al., Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2011. 12(7): p. 673-80. PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664867>

353. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus (EVE)+ bevacizumab (BEV) versus interferon alfa-2a (IFN)+ BEV in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): record-2. *Ann Oncol*, 2012. 23.

354. Ravaud, A., et al., Randomized phase II study of first-line everolimus plus bevacizumab (E+B) versus interferon {alpha}-2a plus bevacizumab (I+B) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Record-2 final overall survival (OS) and safety results. *ASCO Meeting Abstracts*, 2013. 31(15\_suppl): p. 4576. PubMed:

	<p><a href="http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4576">http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/31/15_suppl/4576</a>  355. Rini, B.I., et al., Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial. J Clin Oncol, 2014. 32(8): p. 752-9.  356. Fishman, M.N., et al., Phase Ib study of tivozanib (AV-951) in combination with temsirolimus in patients with renal cell carcinoma. Eur J Cancer, 2013. 49(13): p. 2841-50.  PubMed: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726267">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726267</a></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 [12].</p> <p>Kidney Cancer: NCCN Evidence Blocks Version 02.2017</p> <p><i>Publikation:</i> Motzer RJ et al.; 2017 [11].</p> <p>Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology</p>	<p><b>Zielsetzung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical Practice Guidelines in Oncology</li> <li>- multidisciplinary recommendations for the clinical management of patients with clear cell and non-clear cell renal carcinoma</li> </ul> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update der LL-Version 1.2017</li> <li>- Updates mindestens jährlich geplant</li> <li>- systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen -</li> <li>- Suchzeitraum (Update): 07/15/15 - 07/15/16 in PubMed</li> </ul> <p><u>LoE / GoR</u></p> <p>The level of evidence depends upon the following factors, which are considered during the deliberation process by the Panel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extent of data (e.g., number of trials, size of trials, clinical observations only),</li> <li>- Consistency of data (e.g., similar or conflicting results across available studies or observations), and</li> <li>- Quality of data based on trial design and how the results/observations were derived (e.g., RCTs, non-RCTs, meta-analyses or systematic reviews, clinical case reports, case series).</li> </ul> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div> <p>For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required.</p> <p><u>Evidence Block</u></p> <p>Erklärung siehe <b>Anhang Abbildung 1</b></p>

### NCCN EVIDENCE BLOCKS CATEGORIES AND DEFINITIONS

5						<b>E = Efficacy of Regimen/Agent</b>
4						<b>S = Safety of Regimen/Agent</b>
3						<b>Q = Quality of Evidence</b>
2						<b>C = Consistency of Evidence</b>
1						<b>A = Affordability of Regimen/Agent</b>
	<b>E</b>	<b>S</b>	<b>Q</b>	<b>C</b>	<b>A</b>	

#### Sonstige methodische Hinweise

- Col in der dazugehörigen Publikationen veröffentlicht
- Unklar, ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden

#### **Empfehlungen**

***Relapsed or Stage IV Disease and Surgically Unresectable Disease***  
Therapieschemata siehe **Anhang Abbildung 2 und Abbildung 3**

#### **Erstlinie**

First-line Therapy for Patients With Predominantly Clear Cell Carcinoma

#### **Cytokine Therapy**

***High-dose IL-2:*** For highly selected patients\* with relapsed or medically unresectable stage IV clear cell renal carcinoma, the NCCN panel lists high-dose IL-2 as a first-line treatment option with a **category 2A** designation.

\*Patients with excellent performance status and normal organ function.

#### **Targeted Therapy**

***Pazopanib:*** The NCCN panel has listed pazopanib as a **preferred category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

***Sunitinib:*** Based on these studies and its tolerability, the NCCN panel has also listed sunitinib as a **preferred category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

***Bevacizumab Along With Interferon:*** The NCCN panel recommends bevacizumab in combination with IFN- $\alpha$  as a **category 1** option for first-line treatment of patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

***Temsirolimus:*** Based on these data, the NCCN panel has included temsirolimus as a **category 1** recommendation for first-line treatment of poor-risk patients with relapsed or medically unresectable predominantly clear cell stage IV renal carcinoma.

**Sorafenib:** The NCCN panel lists sorafenib as a **category 2A** option as first-line treatment for selected patients with relapsed or medically unresectable stage IV predominantly clear cell RCC.

**Axitinib:** Based on these results, the NCCN panel included axitinib as a first-line treatment option (**category 2A**).

### **Zweitlinie nach Zytokin-Therapie**

#### Subsequent Therapy for Patients with Predominantly Clear Cell Carcinoma

***Hinweis:** In der Leitlinie wurden keine Empfehlungen explizit für Patienten nach Zytokin-Therapie gegeben. Daher werden hier die Empfehlungen gelistet, die auf Studien mit hauptsächlich Zytokin-vorbehandelten Populationen basieren.*

**Axitinib:** In a phase II study of patients with cytokine-refractory metastatic RCC, the 5-year survival rate after treatment with axitinib was 20.6% (95% CI, 10.9%– 32.4%), with a median follow-up of 5.9 years.<sup>139</sup> Axitinib is listed as a **category 1** recommendation as a subsequent therapy option by the NCCN panel.

#### Referenzen

139. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:107–114.

**Sorafenib:**<sup>143</sup> This study showed the effectiveness of sorafenib was primarily in patients whose disease progressed on prior cytokine therapy. Sorafenib has also been studied as second-line therapy in patients treated with sunitinib or bevacizumab and has been found to be safe, feasible, and effective.<sup>144,145</sup> Sorafenib is listed as a **category 2A** subsequent therapy option.

#### Referenzen

143. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3312–3318.

144. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469–4474.

145. Garcia JA, Hutson TE, Elson P, et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bevacizumab. *Cancer* 2010;116:5383–5390.

**Sunitinib:** Sunitinib also has demonstrated substantial antitumor activity in the second-line therapy of metastatic RCC after progression on cytokine therapy.<sup>111,146</sup> Studies investigating the sequential use of sunitinib and sorafenib mostly are retrospective. There are prospective data, although limited, that suggest a lack of total cross resistance between TKIs, either sorafenib followed by sunitinib failures or vice versa—an observation that

is consistent with their differences in target specificities and slightly different toxicity spectra that sometimes permit tolerance of one agent over another.<sup>147–151</sup> Sunitinib is considered a **category 2A** subsequent therapy option.

Referenzen

111. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16–24.
146. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516–2524.
147. Dudek AZ, Zolnieriek J, Dham A, et al. Sequential therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61–67.
148. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008;54:1373–1378.
149. Sablin MP, Negrier S, Ravaud A, et al. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182:29–34; discussion 34.
150. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):Abstract 5123.
151. Zimmermann K, Schmittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009;76:350–354.

**Pazopanib:** The phase III trial comparing pazopanib with placebo, detailed earlier in “Pazopanib as First-line Therapy for Predominantly Clear Cell Carcinoma” (page 819) included 202 patients who received prior cytokine therapy. The average PFS in cytokine pretreated patients was 7.4 versus 4.2 months.<sup>105</sup>

Based on these data, the NCCN panel considers pazopanib a **category 2A** subsequent therapy option.

Referenzen

105. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–1068.

**Bevacizumab:** Phase II trials have shown benefit of bevacizumab monotherapy after prior treatment with a cytokine.<sup>154</sup> Bevacizumab is a **category 2B** subsequent therapy option.

Referenzen

154. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427–434.

**Temsirolimus:** A phase II trial suggested benefit to temsirolimus therapy after prior treatment with a cytokine.<sup>155</sup> The NCCN panel considers temsirolimus a **category 2B** subsequent therapy option.

Referenzen

155. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma.

	<p>J Clin Oncol 2004;22:909–918.</p> <p><b>High-dose IL-2</b> as subsequent therapy is listed as a subsequent therapy option for selected patients with excellent performance status and normal organ function (<b>category 2B</b>).</p> <hr/> <p><b>Non–Clear Cell Carcinoma</b>  <u>Systemic Therapy for Patients With Non–Clear Cell Carcinoma</u></p> <p><b>Sunitinib</b> is listed as preferred <b>category 2A</b> option for treatment-naïve patients with stage IV non– clear cell carcinoma.</p> <p><b>Temsirolimus</b> is a <b>category 1</b> recommendation for patients with non–clear cell carcinoma with poor prognosis features (according to MSKCC risk criteria) and is a <b>category 2A</b> recommendation for patients belonging to other prognostic non–clear cell risk groups.</p> <p><b>Sorafenib</b> is listed as a <b>category 2A</b> option for treatment-naïve patients with stage IV non–clear cell carcinoma.</p> <p><b>Pazopanib and Axitinib:</b> Based on extrapolation, the NCCN panel has included these therapies as first-line therapy options for patients with relapsed or medically unresectable stage IV disease with non–clear cell histology (<b>category 2A</b>).</p> <p><b>Bevacizumab, Nivolumab</b>  The NCCN Guidelines include bevacizumab and the panel recently added nivolumab, cabozantinib, and lenvatinib plus everolimus as treatment options (<b>all category 2A</b>) for patients with non–clear cell carcinoma.</p>
<p>Ljungberg B et al., 2017, [10]</p> <p>European Association of Urology (EAU)</p> <p>Guidelines on renal cell carcinoma.</p>	<p><b>Zielsetzung</b>  clinical guidelines to provide urologists with evidence-based information and recommendations for the management of RCC</p> <p><b>Methodik</b>  <u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- limited update of the 2016 publication</li> <li>- section “systemic therapy for metastatic disease”: this section was updated by a systematic review</li> <li>- Systematische Literaturrecherche, Identifikation und Priorsierung von Fragestellungen in Leitlinien-Panel, multidisziplinäres Panel</li> <li>- Peer Review: Chapter 7 ‘Disease management’ was peer reviewed prior to publication. Publications ensuing from SRs have all been peer reviewed. The other sections of the RCC Guidelines were peer reviewed prior to publication in 2015.</li> </ul>

- Suchzeitraum (Update): July 2015 - June 2016

LoE / GoR (according to a modified GRADE methodology)

Level	Type of evidence
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Summary of Evidence (SOE) tables provided for each recommendation address a number of key elements:

1. the overall quality of the evidence which exists for the recommendation;
2. the magnitude of the effect (individual or combined effects);
3. the certainty of the results (precision, consistency, heterogeneity and other statistical or study related factors);
4. the balance between desirable and undesirable outcomes;
5. the impact of patient values and preferences on the intervention;
6. the certainty of those patient values and preferences.

The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak' and is directional, either 'do it' (as represented by arrows pointing upwards) or 'do not do it' (arrows pointing downwards). The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

Sonstige methodische Hinweise

- Col dokumentiert und online einsehbar

**Empfehlungen**

**Systemic therapy for advanced/metastatic RCC**

Übersicht der Empfehlungen nach RCC-Typ und Risikogruppe in der Erstlinie, Zweitlinie (nach VEGF-Therapie) und Drittlinie **siehe Anhang Abbildung 4**

**Immunotherapy in mRCC**  
**Erstlinie**

Empfehlungen

Recommendations	grade	
Do not offer monotherapy with interferon- $\alpha$ or high-dose bolus interleukin-2 as first-line therapy in metastatic RCC.	weak	↓

Summary of evidence

- Interferon- $\alpha$  monotherapy is inferior to VEG-targeted therapy or mTOR inhibition in mRCC. **(LoE 1b)**
- Interleukin-2 monotherapy may have an effect in selected cases (good PS [performance status] ccRCC, lung metastases only). **(LoE 2)**
- IL-2 has more side-effects than IFN- $\alpha$ . **(LoE 2)**
- High dose (HD)-IL-2 is associated with durable complete responses in a limited number of patients. However, no clinical factors or biomarkers exist to accurately predict a durable response in patients treated with HD-IL-2. **(LoE 1b)**
- Bevacizumab plus IFN- $\alpha$  is more effective than IFN- $\alpha$  treatment-naïve, low-risk and intermediate-risk ccRCC. **(LoE 1b)**
- Cytokine combinations, with or without additional chemotherapy, do not improve OS compared with monotherapy. **(LoE 1b)**

Evidenzbasis

356. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet, 1999. 353: 14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>

357. Motzer, R.J., et al. Interferon- $\alpha$  as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2002. 20: 289. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>

358. Coppin, C., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database Syst Rev, 2005: CD001425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>

359. Negrier, S., et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. Cancer, 2007. 110: 2468. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17932908>

360. Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet, 2007. 370: 2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

361. Motzer, R.J., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>

362. Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>

363. Rosenberg, S.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. J Natl Cancer Inst, 1993. 85: 622. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>

365.Fyfe, G., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 1995. 13: 688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>

366.McDermott, D.F., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 133. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>

367.Yang, J.C., et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 3127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>

369.Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*, 2012. 366: 2455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22658128>

371.Motzer, R.J., et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 1430. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452452>

## Systemic therapy in mRR

### Erstlinie

#### Empfehlungen

Recommendations	grade	
Offer sunitinib or pazopanib as first-line therapy for metastatic clear-cell renal cell cancer (ccRCC).	strong	↑↑
Consider offering bevacizumab + Interferon (IFN)-α as first-line therapy for metastatic RCC in favourable and intermediate-risk ccRCC.	weak	↑
Consider offering temsirolimus as first-line treatment in poor-risk RCC patients.	weak	↑
Sunitinib can be offered as first-line therapy for non-clear cell mRCC.	weak	↑

#### Summary of evidence

- VEGF and TKIs increase PFS and/or OS as both first-line and second-line treatments for clear-cell mRCC. **(LoE 1b)**
- Sunitinib is more effective than IFN-α in treatment-naïve patients. **(LoE 1b)**
- Bevacizumab plus IFN-α is more effective than IFN-α in treatment-naïve low-risk and intermediate-risk patients. **(LoE 1b)**
- pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. **(LoE 1b)**
- First line pazopanib is not inferior to sunitinib in clear-cell mRCC patients.
- Temsirolimus monotherapy prolongs OS compared to IFN-α in poor-risk mRCC. **(LoE 1b)**
- Both mTOR inhibitors (everolimus and temsirolimus) and VEGF-targeted therapies (sunitinib or sorafenib) can be used in non-clear cell RCC. **(LoE 3)**
- No combination has proven to be better than single-agent therapy, with the exception of the combination of lenvatinib plus everolimus. **(LoE 1a)**

#### Evidenzbasis

360.Escudier, B., et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, 2007. 370: 2103. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>

362.Hudes, G., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl*

J Med, 2007. 356: 2271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>

380. Escudier, B., et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007. 356: 125. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>

381. Bellmunt, J., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. Crit Rev Oncol Hematol, 2009. 69: 64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>

382. Motzer, R.J., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2006. 24: 16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>

383. Motzer, R.J., et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2009. 27: 3584. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487381>

386. Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>

387. Motzer, R.J., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2013. 369: 722. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23964934>

388. Escudier BJ. et al. Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): Results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC)—PISCES study, NCT 01064310. J Clin Oncol 2012. 30. <http://meetinglibrary.asco.org/content/98799-114>

392. Hutson, T.E., et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 1287. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24206640>

394. Escudier BJ, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. J Clin Oncol, 2010. 28: 2144. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>

395. Rini, B.I., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. J Clin Oncol, 2010. 28: 2137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368558>

396. Rini, B.I., et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol, 2008. 26: 5422. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936475>

397. Larkin, J.M., et al. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2006. 60: 216.

## **Systemic therapy in mRCC**

### **Zweitlinie nach Zytokin-Therapie**

#### Empfehlungen

*Hinweis: Es sind keine Empfehlungen für Patienten nach Zytokin-Therapie enthalten.*

*Dazugehöriger Text zu: Treatment after progression of disease with cytokines*

Trials have established sorafenib, axitinib and pazopanib as therapeutic options in this setting with a median PFS of 5.5, 12.1 and 7.4 months, respectively. Based on trial data, axitinib is superior to sorafenib in patients previously treated with cytokine therapy [389-391].

#### Referenzen

389. Rini, B.I., et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet, 2011. 378: 1931. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056247>

390. Dror Michaelson M., et al. Phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell

	<p>carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. J Clin Oncol 2012. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4546).  <a href="http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114">http://meetinglibrary.asco.org/content/94426-114</a>  391.Motzer, R.J., et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2013. 14: 552.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598172</a></p> <p><b>Summary of evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Axitinib has proven efficacy and superiority in PFS as a second-line treatment after failure of cytokines and VEGF-targeted therapy in comparison with sorafenib. <b>(LoE 1b)</b></li> <li>- Pazopanib is superior to placebo in both naïve mRCC patients and post-cytokine patients. <b>(LoE 1b)</b></li> <li>- Sorafenib has broad activity in a spectrum of settings in ccRCC patients previously treated with cytokine or targeted therapies. It is inferior to axitinib in both sunitinib or cytokine pre-treated patients. <b>(LoE 4)</b></li> </ul> <p><u>Evidenzbasis</u>  289.Kim EH, et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. J Urol, 2013. 189: e492. [No abstract available].  290.Goyal, J., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. J Endourol, 2012. 26: 1413.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642574</a>  291.Zargar, H., et al. Cryoablation for Small Renal Masses: Selection Criteria, Complications, and Functional and Oncologic Results. Eur Urol, 2016. 69: 116. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819723">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819723</a>  386.Sternberg, C.N., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol, 2010. 28: 1061.  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962</a></p>
<p>Hotte S et al., 2017 [4].</p> <p>Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)</p> <p>The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell</p>	<p><b>Zielsetzung</b></p> <p>The primary objective of this report is to determine the optimal targeted therapies for locally advanced or metastatic renal cell cancer (mRCC). A secondary objective is to determine whether a combination of agents is better than any single targeted agent.</p> <p>TARGET POPULATION: Adult patients with inoperable locally advanced or mRCC.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update der Version von 2009</li> <li>- Suche nach und Anpassung von existierenden Leitlinien</li> <li>- Systematische Literaturrecherche</li> <li>- interner und externer Review-Prozess</li> <li>- Suchzeitraum (Update): 2008 – April 2016</li> </ul> <p><u>LoE/GoR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation.</li> </ul>

cancer:  
updated  
guideline  
2017

- Laut Handbuch (aber nicht konkret in der Leitlinie beschrieben):  
Each Working Group needs to arrive at a common interpretation of the available evidence as part of developing the recommendations. The PEBC has developed a set of criteria and questions to consider while interpreting the evidence, based on the GRADE methods and past experience. These criteria form an agenda for a discussion guided by the PEBC HRM. They are applied for each potential recommendation (or logical recommendation cluster or domain of the evidence).

Criteria	Questions	Judgements/Options
Type of Recommendation and Level of Obligation	At what level of obligation should the reader feel the recommended action should be followed?	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Must (strong recommendation)</li> <li>◆ Should</li> <li>◆ May (weak recommendation or consensus statement)</li> </ul>

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen mit Evidenz verknüpft
- Studienqualität bewertet, aber nicht mit der Empfehlung verknüpft
- Col offengelegt

**Empfehlungen**

**Erstlinie**

**Either of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (VEGF TKIs) sunitinib or pazopanib is recommended for previously untreated patients with locally advanced or mRCC.**

Qualifying Statements

Pazopanib and sunitinib have been shown to have similar survival benefits. However, sunitinib has been associated with more symptomatic side effects and pazopanib has been more frequently associated with hepatic toxicity.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Sunitinib and pazopanib appear equally effective. Oncologists should discuss and assess the different toxicity profiles of the two drugs with their patients.

Key Evidence

1. Larkin J, Paine A, Foley G, Mitchell S, Chen C. First-line treatment in the management of advanced renal cell carcinoma: Systematic review and network meta-analysis. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015;16(12):1755-67.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, Hudes GR, Burke JM, Edenfield WJ, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(12):1371-7.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-31.
4. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(14):1412-8.

**Although bevacizumab combined with IFN- $\alpha$  is superior to IFN- $\alpha$  alone, it is not recommended due to a high rate of side effects. Current data do not support the use of single-agent bevacizumab, and it is not recommended.**

Interpretation of Evidence for Recommendation

VEGF TKIs (sunitinib and pazopanib) are efficacious and safer alternatives to the bevacizumab plus INF- $\alpha$  combination.

Key Evidence

5. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2144-50.
6. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(33):5422-8.
7. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2137-43.

**Temsirolimus is a potential treatment option for first-line therapy for the subset of patients with poor-risk disease.**

Qualifying Statements

Based on comparative results with another mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor similar to temsirolimus (everolimus), VEGF TKI therapy is preferred for first- and subsequent-line therapies for all patient types.

Interpretation of Evidence for Recommendation

Temsirolimus or sunitinib are first-line treatment options for patients with poor-prognosis mRCC.

Key Evidence

8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(22):2271-81.
9. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(25):2765-72.
10. Tannir NM, Jonasch E, Altinmakas E, Ng CS, Qiao W, Tamboli P, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (The ESPN Trial): A multicenter randomized phase 2 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;1).
11. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, Broderick S, Stadler WM, Jones RJ, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(3):378-88.

**Zweitlinie nach Zytokin-Therapie**

**Sorafenib is a treatment option in patients with favourable- to intermediate-risk RCC previously treated with cytokine therapies.**

Interpretation of Evidence for Recommendation

Other therapies are preferred for first and subsequent lines for all patient

	<p>types.</p> <p><u>Key Evidence</u></p> <p>19. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2009;27(20):3312-8.</p> <p>20. Leung HWC, Chan ALF, Lin SJ. Indirect comparisons of efficacy and safety between seven newer targeted agents for metastatic renal cell carcinoma: A network meta-analysis of randomised clinical trials. <i>Molecular and Clinical Oncology</i>. 2014;2(5):858-64.</p> <p>22. Michel MS, Vervenne W, De Santis M, Von Weikersthal LF, Goebell PJ, Lerchenmueller J, et al. SWITCH: A randomized sequential open-label study to evaluate efficacy and safety of sorafenib (SO)/sunitinib (SU) versus SU/SO in the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>. 2014;1).</p>																														
<p>Benahmed N et al., 2015 [2].</p> <p>Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)</p> <p>Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up</p>	<p><b>Zielsetzung</b></p> <p>Diagnosis, staging, treatment and follow-up of patients with confirmed renal cancer</p> <p>2.3.3 Treatment of metastatic disease</p> <p>Systemic therapy in first, second and third lines:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Role of Interleukines;</li> <li>- Role of targeted therapy;</li> <li>- Sequencing.</li> </ul> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clinical questions were developed in collaboration with members of the Guideline Development Group.</li> <li>- Systematic review for a part of the clinical questions</li> <li>- Collaboration between multidisciplinary groups of practising clinicians and KCE experts</li> <li>- Critical appraisal with AGREE II, AMSTAR, QUADAS-2, Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias</li> <li>- Suchzeitraum: ≥ 2009-2014</li> </ul> <p><u>LoE</u></p> <p><b>Table 1 – A summary of the GRADE approach to grading the quality of evidence for each outcome</b></p> <table border="1" data-bbox="416 1435 1382 1603"> <thead> <tr> <th>Source of body of evidence</th> <th>Initial rating of quality of a body of evidence</th> <th>Factors that may decrease the quality</th> <th>Factors that may increase the quality</th> <th>Final quality of a body of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomized trials</td> <td>High</td> <td>1. Risk of bias 2. Inconsistency</td> <td>1. Large effect 2. Dose-response</td> <td>High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)</td> </tr> <tr> <td>Observational studies</td> <td>Low</td> <td>3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias</td> <td>3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed</td> <td>Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Source: Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2011;64(12):1311-6.</small></p> <p><b>Table 2 – Levels of evidence according to the GRADE system</b></p> <table border="1" data-bbox="416 1648 1382 1845"> <thead> <tr> <th>Quality level</th> <th>Definition</th> <th>Methodological Quality of Supporting Evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td> <td>We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</td> <td>RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</td> <td>RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</td> <td>RCTs with very important limitations or observational studies or case series.</td> </tr> <tr> <td>Very low</td> <td>We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Source: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. <i>J Clin Epidemiol</i>. 2011;64(4):401-6.</small></p> <p><u>GoR</u></p> <p>Strength of each recommendation (SoR) was assigned using GRADE.</p>	Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence	Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)	Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)	Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence	High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.	Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.	Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series.	Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.	
Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence																											
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)																											
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖)																											
Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence																													
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies.																													
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies.																													
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	RCTs with very important limitations or observational studies or case series.																													
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.																														

**Table 4 – Strength of recommendations according to the GRADE system**

Grade	Definition
<b>Strong</b>	The desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention clearly outweigh the desirable effects ( <i>the intervention is not to be put into practice</i> ).
<b>Weak</b>	The desirable effects of an intervention probably outweigh the undesirable effects ( <i>the intervention probably is to be put into practice</i> ), or the undesirable effects of an intervention probably outweigh the desirable effects ( <i>the intervention probably is not to be put into practice</i> ).

Source: Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):726-35.

**Table 5 – Factors that influence the strength of a recommendation**

Factor	Comment
<b>Balance between desirable and undesirable effects</b>	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
<b>Quality of evidence</b>	The higher the quality of evidence, the higher the likelihood that a strong recommendation is warranted.
<b>Values and preferences</b>	The more values and preferences vary, or the greater the uncertainty in values and preferences, the higher the likelihood that a weak recommendation is warranted.
<b>Costs (resource allocation)</b>	The higher the costs of an intervention, i.e. the greater the resources consumed, the lower the likelihood that a strong recommendation is warranted.

Sources: Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A et al. An Official ATS Statement: Grading the Quality of Evidence and Strength of Recommendations in ATS Guidelines and Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:605–14. – Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines - Report From an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest* 2006; 129:174-81.

## Empfehlungen

### Erstlinie

#### **Recommendations**

Cytotoxic agents are not recommended in patients with clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE High)**

Monotherapy with IFN- $\alpha$  or high-dose bolus IL-2 is not routinely be recommended as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma but can be used in selected patients. **(SoR Strong, LoE High)**

Sunitinib or Pazopanib is recommended as first-line therapy for clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE Low)**

Bevacizumab + IFN- $\alpha$  is recommended as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma in favourable-risk and intermediate-risk clear-cell renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE Moderate)**

Note : the conditions for a reimbursement by the health insurance are:

- 1) at least one grade 3 or 4 adverse event due to sunitinib;
- 2) the treatment with sunitinib was stopped for at least 4 weeks;

3) patient has no history of arterial thromboembolic disease or uncontrolled hypertension with standard treatment.  
 In addition, the reimbursement rule requires that treatment must be stopped in case of tumour progression assessed by CT-Scan or MRI after 8 weeks of treatment.

Temsirolimus is recommended as a first-line treatment in poor-risk renal cell carcinoma patients. **(SoR Strong, LoE Moderate)**

**Schlussfolgerungen aus dem Review**

- Chemotherapy and immunotherapy are inferior to targeted therapy in mRCC.
- Sunitinib (TKI) improves PFS and OS in comparison with IFN in CCmRCC patients.
- Sorafenib (TKI) does not improve PFS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk CC mRCC patients.
- Temsirolimus (mTOR) improves PFS, OS and ORR in comparison with IFN in low or intermediate risk mRCC patients whatever the tumour type.
- The association of bevacizumab (monoclonal antibody) with IFN improves PFS and ORR in CC mRCC in comparison with IFN alone. However, there is no proven improvement in OS.
- Pazopanib does not improve PFS or OS in CC mRCC patients in comparison with Sunitinib. However, pazopanib improves ORR in CC mRCC patients.
- Addition of cytokines (IFN or IL-2) to Sorafenib does not improve PFS or OS in comparison with Sorafenib alone in mRCC whatever the tumour type.
- PFS, OS, ORR or QoL are not statistically significantly different when combination of targeted therapies (Temsirolimus + Bevacizumab) is compared with combination of monoclonal antibody (Bevacizumab) and IFN in mRCC whatever the level of risk and the tumour type.
- PFS and response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, HRQoL did not improve.

**Other considerations**

Factor	Comment
Balance between clinical benefits and harms	Targeted therapies have a proven benefit in term of overall progression free survival, but with numerous side effects.
Quality of evidence	There is high-level evidence that shows the superiority of targeted therapies compared to immunotherapy. In addition, chemotherapy is inferior to immunotherapy. There is moderate evidence based on one study showing that sunitinib is superior to IFN in terms of progression free survival and overall survival. One study comparing pazopanib with sunitinib was downgraded for imprecision because confidence interval did not exclude a clinical important inferiority. There is moderate level of evidence that temsirolimus is superior to IFN based on one study of high quality. There is a high level of evidence that combination of bevacizumab + IFN is superior to IFN alone. However, a publication of Thompson et al. (2009) showed that sunitinib is superior to the combination of bevacizumab + IFN in terms of PFS. <sup>111</sup> Therefore, we downgraded to moderate level of evidence.
Costs (resource allocation)	In the comparison with sunitinib versus bevacizumab plus IFN, sunitinib presents lower cost than bevacizumab plus IFN. <sup>111</sup>

Evidenzbasis

### Sorafenib

113. Motzer RH, TE , Tomczak P, Michaelson M, Bukowski R, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.
129. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(13):1280-9.
130. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakin A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *Journal of clinical oncology.* 2008;26(22):3763-9.
131. Castellano D, del Muro XG, Perez-Gracia JL, Gonzalez-Larriba JL, Abrio MV, Ruiz MA, et al. Patient-reported outcomes in a phase III, randomized study of sunitinib versus interferon-(alpha) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in a European population. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1803-12.
132. Cella D, Michaelson MD, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Charbonneau C, Kim ST, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis. *British journal of cancer.* 2010;102(4):658-64.
133. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(22):3584-90.
134. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon-? *British journal of cancer.* 2012;106(10):1587-90.
- Cella D, Davis MP, Negrier S, Figlin RA, Michaelson MD, Bushmakin AG, et al. Characterizing fatigue associated with sunitinib and its impact on health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2014.
147. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
148. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *British journal of cancer.* 2011;104(8):1256-61.
149. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final results of the ROSORC trial. *Annals of oncology.* 2013;24(12):2967-71.
150. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, Warneke CL, Johnson MM, Tamboli P, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:57–65.
- ### Temsirolimus
120. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different histologies. *Med Oncol.* 2009;26(2):202-9.
136. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New Engl. J. Med.* 2007;356(22):2271-81.
137. Yang S, De Souza P, Alemao E, Purvis J. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-(alpha). *Br. J. Cancer.* 2010;102(10):1456-60.
138. Zbrozek AS, Hudes G, Levy D, Strahs A, Berkenblit A, DeMarinis R, et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics.* 2010;28(7):577-84.
139. Alemao E, Rajagopalan S, Yang S, Curiel RE, Purvis J, Al MJ. Inverse probability weighting to control for censoring in a post hoc analysis of quality-adjusted survival data from a clinical trial of temsirolimus for renal cell carcinoma. *Journal of medical economics.* 2011;14(2):245-52.
140. Maroto JP, Hudes G, Dutcher JP, Logan TF, White CS, Krygowski M, et al. Drug-related pneumonitis in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus. *J Clin Oncol.*

2011;29(13):1750-6.

**Bevacizumab**

115. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11.

141. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon- $\alpha$ 2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2008;19:1470-6.

142. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:2144-50.

143. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Négrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU International* 2010;107(2):214-9.

144. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferon- $\alpha$  plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2004;10:2584-6.

145. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, S.S. O, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-8.

146. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2137-43.

## **Zweitlinie nach Zytokin-Therapie**

### ***Recommendations***

Sorafenib can be considered as second-line treatment in clear cell metastatic renal cell carcinoma. **(SoR Strong, LoE High)**

Pazopanib, sunitinib or sorafenib can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with cytokines (IFN- $\alpha$ , IL-2). **(SoR Strong, LoE Low)**

Everolimus can be considered in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with Vascular endothelial growth factor (VEGF)-pathway targeted therapy (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib,...) or cytokines (IFN- $\alpha$ , IL-2). **(SoR Strong, LoE Low)**  
Strong Low

Axitinib is recommended in metastatic renal cell carcinoma patients previously treated with VEGF-pathway targeted therapy or cytokines. **(SoR Strong, LoE Low)**

Note: Axitinib is reimbursed after a failure of first line treatment with TKI or cytokine.

### ***Schlussfolgerungen aus dem Review***

- Sorafenib improves PFS and CBR in comparison with placebo in low or intermediate risk mRCC patients. This advantage is also observed in sub-population such as elderly, prior cytokine treated

patients. In addition, HRQoL is better rated by CC mRCC patients treated with sorafenib than by those treated with placebo whatever the patients' age (< 70 years vs ≥ 70 years).

- After cytokine treatment or in naïve patients, PFS, response rate are improved in CC mRCC patients treated with pazopanib in comparison to those treated with placebo. However, OS and HRQoL are not improved with this TKI.
- After IL-2, Bevacizumab (10 mg/kg or 3 mg/kg) improves PFS and OS in CC mRCC patients in comparison with placebo.
- After previous treatment with sunitinib, bevacizumab plus IFN-α, temsirolimus or cytokine, Axitinib improved PFS in comparison with Sorafenib in CC mRCC but no statistically significant difference in OS and QoL is observed.

Evidenzbasis

Sorafenib:

112. Escudier B, Eisen T, Stadler W, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-34.
154. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(16):2505-12.
155. Bukowski R, Cella D, Gondek K, B E. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life. Results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2007;30:220-7.
156. Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, et al. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute.* 2008;100(20):1454-63.
157. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Journal of clinical oncology.* 2009;27(20):3312-8.
158. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *Journal of clinical oncology.* 2010;28(6):1054-60.
159. Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Medical oncology Northwood, London, England.* 2010;27(3):899-906.
160. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2010;46(13):2432-40.

Axitinib:

173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. *British journal of cancer.* 2013;108(8):1571-8.
175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet oncology.* 2013;14(6):552-62.
176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Japanese journal of clinical oncology.* 2013;43(6):616-28.
177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. *Targeted Oncol.* 2014:1-9.

Pazopanib

161. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of oncology.* 2010;28(6):1061-8.
162. Cella D, Pickard AS, Duh MS, Guerin A, Mishagina N, Antras L, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur. J. Cancer.* 2012;48(3):311-23.
163. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update *European Journal of Cancer.* 2013;49:1287- 96.

Axitinib

173. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.

	<p>174. Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, et al. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. <i>British journal of cancer</i>. 2013;108(8):1571-8.</p> <p>175. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. <i>Lancet oncology</i>. 2013;14(6):552-62.</p> <p>176. Ueda T, Uemura H, Tomita Y, Tsukamoto T, Kanayama H, Shinohara N, et al. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. <i>Japanese journal of clinical oncology</i>. 2013;43(6):616-28.</p> <p>177. Rini BI, Quinn DI, Baum M, Wood LS, Tarazi J, Rosbrook B, et al. Hypertension among patients with renal cell carcinoma receiving axitinib or sorafenib: analysis from the randomized phase III AXIS trial. <i>Targeted Oncol</i>. 2014:1-9.</p>
--	---

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

- keine -

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees
#2	((renal and cell) or kidney* or nephroid* or hypernephroid* or grawitz* or collecting duct):ti,ab,kw
#3	(cancer* or tumor* or tumour* or neoplas* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or malign*):ti,ab,kw
#4	#2 and #3
#5	(hypernephroma* or rcc):ti,ab,kw
#6	#1 or #4 or #5
#7	#6 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	Search carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
#2	Search ((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract])
#3	Search (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR malign*[Title/Abstract])
#4	Search (#2) AND #3
#5	Search hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract]
#6	Search #1 OR #4 OR #5
#7	Search (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
#8	Search #6 AND #7
#9	Search "carcinoma, renal cell/therapy"[MeSH Terms]
#10	Search #8 OR #9
#11	Search (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#12	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))

#	Suchfrage
#13	Search #11 OR #12
#14	Search #10 AND #13
#15	Search (#14) AND ("2012/08/01"[PDAT] : "2017/08/31"[PDAT])
#16	#15 NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.08.2017

#	Suchfrage
#1	Search carcinoma, renal cell[MeSH Terms]
#2	Search "Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp]
#3	Search ((renal[Title/Abstract] AND cell[Title/Abstract]) OR kidney*[Title/Abstract] OR nephroid*[Title/Abstract] OR hypernephroid*[Title/Abstract] OR grawitz*[Title/Abstract] OR collecting duct[Title/Abstract])
#4	Search (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract] OR malign*[Title/Abstract])
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search hypernephroma*[Title/Abstract] OR rcc[Title/Abstract]
#7	Search #1 OR #2 OR #5 OR #6
#8	Search (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))
#9	Search #7 AND #8

## Anhang

5					
4					
3					
2					
1					
	E	S	Q	C	A

**E = Efficacy of Regimen/Agent**  
**S = Safety of Regimen/Agent**  
**Q = Quality of Evidence**  
**C = Consistency of Evidence**  
**A = Affordability of Regimen/Agent**

5					
4	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
1	■	■	■	■	■
	E	S	Q	C	A

**E = 4**  
**S = 4**  
**Q = 3**  
**C = 4**  
**A = 3**

### Efficacy of Regimen/Agent

5	<b>Highly effective:</b> Often provides long-term survival advantage or has curative potential
4	<b>Very effective:</b> Sometimes provides long-term survival advantage or has curative potential
3	<b>Moderately effective:</b> Modest, no, or unknown impact on survival but often provides control of disease
2	<b>Minimally effective:</b> Modest, no, or unknown impact on survival and sometimes provides control of disease
1	<b>Palliative:</b> Provides symptomatic benefit only

### Safety of Regimen/Agent

5	<b>Usually no meaningful toxicity:</b> Uncommon or minimal side effects. No interference with activities of daily living (ADLs)
4	<b>Occasionally toxic:</b> Rare significant toxicities or low-grade toxicities only. Little interference with ADLs
3	<b>Mildly toxic:</b> Mild toxicity that interferes with ADLs is common
2	<b>Moderately toxic:</b> Significant toxicities often occur; life threatening/fatal toxicity is uncommon. Interference with ADLs is usual
1	<b>Highly toxic:</b> Usually severe, significant toxicities or life threatening/fatal toxicity often observed. Interference with ADLs is usual and/or severe

Note: For significant chronic or long-term toxicities, score decreased by 1

### Quality of Evidence

5	<b>High quality:</b> Multiple well-designed randomized trials and/or meta-analyses
4	<b>Good quality:</b> Several well-designed randomized trials
3	<b>Average quality:</b> Low quality randomized trials or well-designed non-randomized trials
2	<b>Low quality:</b> Case reports or clinical experience only
1	<b>Poor quality:</b> Little or no evidence

### Consistency of Evidence

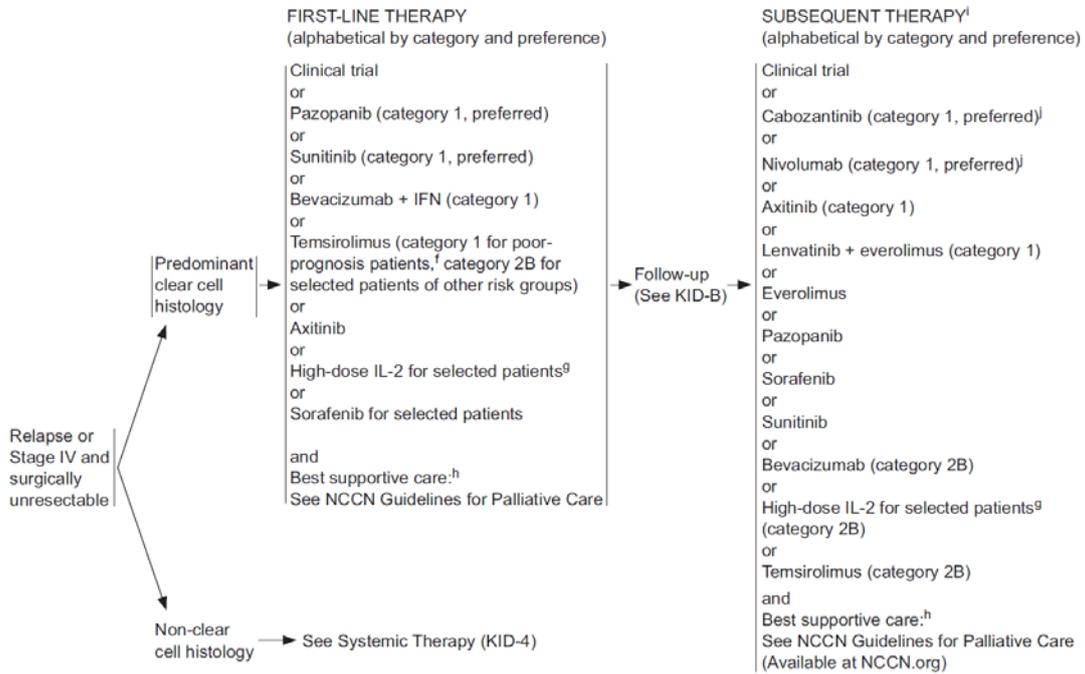
5	<b>Highly consistent:</b> Multiple trials with similar outcomes
4	<b>Mainly consistent:</b> Multiple trials with some variability in outcome
3	<b>May be consistent:</b> Few trials or only trials with few patients; lower quality trials whether randomized or not
2	<b>Inconsistent:</b> Meaningful differences in direction of outcome between quality trials
1	<b>Anecdotal evidence only:</b> Evidence in humans based upon anecdotal experience

### Affordability of Regimen/Agent (includes drug cost, supportive care, infusions, toxicity monitoring, management of toxicity)

5	<b>Very inexpensive</b>
4	<b>Inexpensive</b>
3	<b>Moderately expensive</b>
2	<b>Expensive</b>
1	<b>Very expensive</b>

**Abbildung 1 Definition Evidence Block, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]**

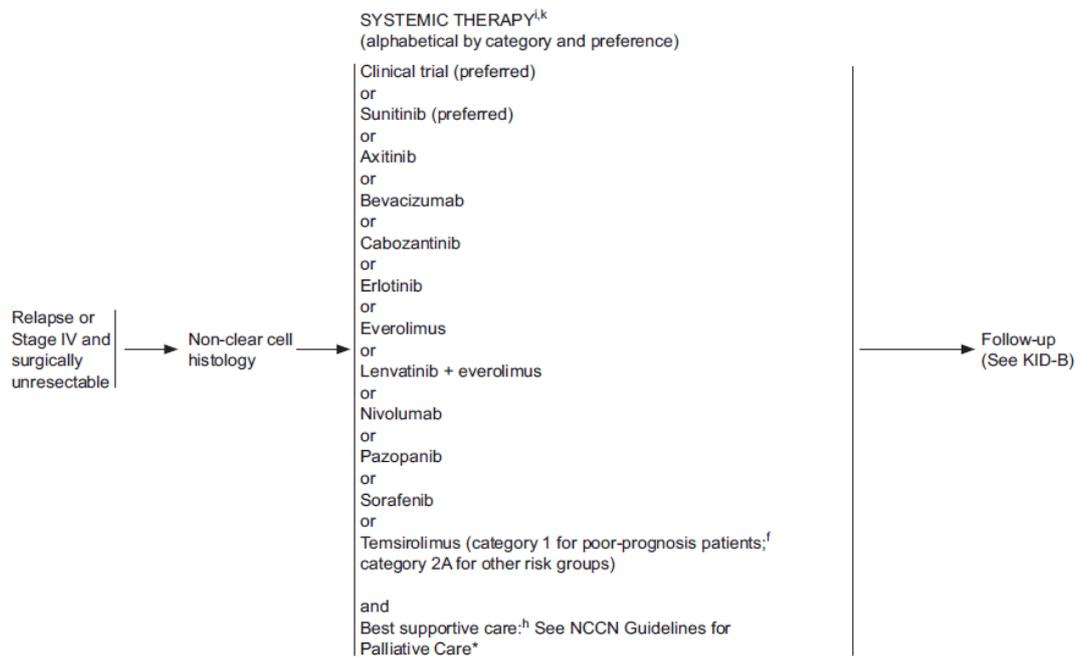
Kidney Cancer, Version 2.2017



<sup>f</sup>Poor-prognosis patients, defined as those with ≥3 predictors of short survival. See Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus (KID-C).  
<sup>g</sup>Patients with excellent performance status and normal organ function.  
<sup>h</sup>Best supportive care can include palliative RT, metastasectomy, bisphosphonates, or RANK ligand inhibitors for bony metastases.  
<sup>i</sup>In clear cell and non-clear cell RCC with predominant sarcomatoid features, gemcitabine + doxorubicin (category 2B) and gemcitabine + sunitinib (category 2B) have shown benefit.  
<sup>j</sup>Based on the results of phase III trials, eligible patients should preferentially receive this agent over everolimus. See Discussion.

KID-3

**Abbildung 2 Therapieschema – Predominantly clear cell histology, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]**



\*Available at NCCN.org

<sup>f</sup>Poor-prognosis patients, defined as those with  $\geq 3$  predictors of short survival. See Predictors of Short Survival Used to Select Patients for Temsirolimus (KID-C).

<sup>h</sup>Best supportive care can include palliative RT, metastasectomy, bisphosphonates, or RANK ligand inhibitors for bony metastases.

<sup>i</sup>In clear cell and non-clear cell RCC with predominant sarcomatoid features, gemcitabine + doxorubicin (category 2B) and gemcitabine + sunitinib (category 2B) have shown benefit.

<sup>k</sup>Partial responses have been observed for cytotoxic chemotherapy (carboplatin + gemcitabine, carboplatin + paclitaxel, or cisplatin + gemcitabine) with collecting duct or medullary subtypes.

KID-4

**Abbildung 3 Therapieschema – Non-clear cell histology NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[11,12]**

**Table 7.3: EAU 2017 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC**

RCC type	MSKCC risk group [356]	First-line	LE^	Second-Line after VEGF therapy*	LE^	Third-line*	LE^	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN- $\alpha$ (favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	based on OS: nivolumab cabozantinib	2b 2b	after VEGF therapy: nivolumab cabozantinib everolimus& after VEGF and mTOR therapy: sorafenib after VEGF and nivolumab: cabozantinib axitinib everolimus	2b 2b 2b 4 4 4	any targeted agent	4
Clear cell*	poor¶	temsirolimus sunitinib pazopanib	1b 2b 2b	any targeted agent	4				
Non-clear cell §	any	sunitinib	1b^^	Any targeted agent	4				

IFN- $\alpha$ =interferon alpha; LE=level of evidence; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;

mTOR=mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC=renal cell cancer; TKI=tyrosine kinase inhibitor; VEGF=vascular endothelial growth factor.

\*Doses: IFN- $\alpha$  - 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg bi-weekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for four weeks, followed by two weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than Grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10 mg daily orally.

§No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials or a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with ccRCC.

¶Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC [356] risk plus metastases in multiple organs. Evidence for subsequent therapies unclear, making this option less appealing.

# Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS [391].

^ Level of evidence was downgraded in instances when data were obtained from subgroup analysis within a RCT.

& Everolimus was inferior in terms of OS to nivolumab and in terms of PFS to cabozantinib and should not routinely be given where other superior agents are available.

^^ Based on a SR [420].

**Abbildung 4 Empfehlungen zur Therapie des mRCC der European Association of Urology (EAU) [10]**



## Literatur:

1. **Albiges L, Choueiri T, Escudier B, Galsky M, George D, Hofmann F, et al.** A systematic review of sequencing and combinations of systemic therapy in metastatic renal cancer. *Eur Urol* 2015;67(1):100-110.
2. **Benahmed N, Robays J, Stordeur S, Gil T, Joniau S, Lumen N, et al.** Renal cancer in adults: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2015. [Zugriff: 09.08.2017]. (KCE Reports; Band 253).  
URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_253\\_Renal\\_cancer\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_253_Renal_cancer_Report.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Axitinib, vom 21. März 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21\\_AM-RL-XII\\_Axitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1675/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib.pdf).
4. **Hotte S, Brown J, Canil C, Emmenegger U, Walker-Dilks C, Winquist W.** The use of targeted therapies in patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell cancer: updated guideline 2017 [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2017. [Zugriff: 10.08.2017]. (Program in Evidence-Based Care Evidence Summary; Band 3-8.4 Version 2).  
URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=379534>.
5. **Iacovelli R, Alesini D, Palazzo A, Trenta P, Santoni M, De Marchis L, et al.** Targeted therapies and complete responses in first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. A meta-analysis of published trials. *Cancer Treat Rev* 2014;40(2):271-275.
6. **Iacovelli R, Sternberg CN, Porta C, Verzoni E, de Braud F, Escudier B, et al.** Inhibition of the VEGF/VEGFR pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Targets* 2015;16(2):164-170.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-14 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 09.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 149). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-14\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Axitinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A17-12 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 10.08.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 519).  
URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-12\\_Axitinib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-12_Axitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms. Langversion 1.2 [online]. AWMF-Registernummer 043/017OL. April 2017. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2017. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>.

10. **Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al.** Guidelines on renal cell carcinoma [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology; 2017. [Zugriff: 09.08.2017]. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
11. **Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Bhayani S, Bro WP, Chang SS, et al.** Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(6):804-834.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Kidney Cancer: NCCN Evidence Blocks [online]. Version 2.2017. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 10.08.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf).
13. **Rousseau B, Kempf E, Desamericq G, Boissier E, Chaubet-Houdu M, Joly C, et al.** First-line antiangiogenics for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2016;107:44-53.
14. **Unverzagt S, Moldenhauer I, Nothacker M, Roßmeißl D, Hadjinicolaou AV, Peinemann F, et al.** Immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2017(5):Cd011673. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011673.pub2/abstract>.
15. **Wang L, Ma L, Wang X, Li B, Guo S, Qiao Q.** Therapeutic effects and associated adverse events of first-line treatments of advanced renal cell carcinoma (RCC): a meta-analysis. Int Urol Nephrol 2015;47(4):617-624.