

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tivozanib (Fotivda[®])

EUSA Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers EUSA Pharma Ltd.

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sunitinib auf Endpunktebene - Population A.....	11
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sorafenib auf Endpunktebene - Population C.....	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A.....	17
Tabelle 1-12: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C	18
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IRR	Independent Radiographic Review (unabhängige radiologische Bewertung)
KI	Konfidenzintervall
mTOR	mammalian target of rapamycin (Zielstruktur für Rapamycin in Säugetierzellen)
NA	nicht berechenbar
NZK	Nierenzellkarzinom
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
RR	Risk Ratio
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial growth factor (vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor (Rezeptor für den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	EUSA Pharma GmbH Als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers EUSA Pharma Ltd.
Anschrift:	Bahnhofstraße 17 82327 Tutzing

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. med. Stefan Heßler, MBA
Position:	Medical Director Deutschland, Österreich, Schweiz und Polen
Adresse:	Bahnhofstraße 17 82327 Tutzing
Telefon:	0171 563 50 42
Fax:	–
E-Mail:	stefan.hessler@eusapharma.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	EUSA Pharma Ltd.
Anschrift:	Ground Floor, Suite F Breakspear Park Breakspear Way Hemel Hempstead HP2 4TZ Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tivozanib
Handelsname:	Fotivda®
ATC-Code:	L01XE34

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Tivozanib ist ein selektiver Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI), der gegen alle drei Formen des VEGF-Rezeptors (VEGFR) gerichtet ist und so der Blutgefäßbildung (Angiogenese) entgegenwirkt.

In vielen Tumoren, beispielsweise dem Nierenzellkarzinom, ist die Regulation von VEGF (vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor) gestört, sodass der Wachstumsfaktor kontinuierlich produziert und freigesetzt wird. VEGF bindet an der Oberfläche der Zielzellen an den Rezeptor VEGFR. Die molekulare Folge davon ist eine Tyrosin-Phosphorylierung des Rezeptors und eine dadurch ausgelöste intrazelluläre Signalweiterleitung. Dadurch wird das Wachstum von Blutgefäßen und somit die Blutversorgung des Tumorgewebes gefördert. Der VEGFR-TKI Tivozanib blockiert diese pro-angiogenetische Signalweiterleitung und wirkt so dem Tumorstadium entgegen.

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms sind bereits mehrere Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zugelassen: unspezifische Stimulation des Immunsystems; Förderung der Immunantwort gegen den Tumor (Checkpoint-Inhibitor Nivolumab); Inhibition des wachstumsfördernden mTOR-Signalwegs; Hemmung des VEGF-Signalwegs (monoklonaler anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie mehrere VEGFR-TKI). Verglichen mit anderen VEGFR-TKI zeichnet sich Tivozanib durch eine längere Serumhalbwertszeit und eine höhere Spezifität aus. Tivozanib ist damit eine potente Alternative für die anti-angiogenetische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„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.“	28. August 2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil (Population A)	Pazopanib oder Bevacizumab + Interferon (IFN) oder Sunitinib
	Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Population B)	Temsirolimus
	Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (Population C)	Sorafenib
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 27. September 2017 fand ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2017-B-147). Hierbei wurde die zVT wie folgt bestimmt:

- Erstlinientherapie von Patienten mit guter oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0 – 2):

zVT: Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a ODER eine Monotherapie mit Pazopanib ODER Sunitinib

- Erstlinientherapie von Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score ≥ 3):

zVT: Temsirolimus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

zVT: Axitinib ODER Sorafenib

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird in diesem Dossier gefolgt.

Die Populationen werden im vorliegenden Dossier bezeichnet als „Population A“ (Erstlinie bei gutem oder intermediärem Risikoprofil), „Population B“ (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil) und „Population C“ (nach Zytokin-Vortherapie). Der Begriff „gutes oder intermediäres Risikoprofil“ steht hierbei für „gute oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0 – 2)“, „ungünstiges Risikoprofil“ entsprechend für „ungünstige Prognose (MSKCC-Score ≥ 3)“.

Für Population A wird der Zusatznutzen von Tivozanib anhand der zVT-Option dargestellt, für die die bestverfügbare Evidenz vorliegt. Gemäß den in Modul 4 durchgeführten bibliographischen Literaturrecherchen und Datenbanksuchen ist dies Sunitinib.

Für Population C wird die zVT-Option Sorafenib herangezogen, um den Zusatznutzen von Tivozanib darzustellen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wurde die gesamte Studienpopulation der pivotalen Zulassungsstudie TIVO-1 herangezogen. In dieser Studie zeigte Tivozanib gegenüber der aktiven Kontrolle Sorafenib überwiegend positive Behandlungseffekte.

Zur Darstellung des Zusatznutzens für **Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofi)** wurde ein adjustierter indirekter Vergleich von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib durchgeführt, hinsichtlich aller Endpunkte, für die verwertbare Daten vorlagen. Ein beträchtlicher Vorteil von Tivozanib gegenüber Sunitinib ergab sich bei einem unerwünschten Ereignis (UE) von CTCAE-Grad 3+4, dem palmarplantaren Erythrodyssäthesiesyndrom („Hand-Fuß-Syndrom“) (Tabelle 1-8). Für die anderen untersuchten Endpunkte wurden keine signifikanten Unterschiede ermittelt. Signifikante Nachteile zuungunsten von Tivozanib bestanden nicht.

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sunitinib auf Endpunktebene - Population A.

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sunitinib / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben	Es liegen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
PFS (Prüfarzt)	Adjustierter indirekter Vergleich HR = 0,93 [0,66; 1,31]	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik anhand FSKI-DRS ^a	Es liegen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik anhand EQ-5D-VAS ^b	Es liegen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vor.	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sunitinib / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Lebensqualität		
FACT-G ^c	Es liegen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vor.	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliche UE	RR = 0,93 [0,87; 0,99]	kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,86 [0,69; 1,06]	kein geringerer oder größerer Schaden
Schwerwiegende UE	RR = 1,53 [1,00; 2,33]	kein geringerer oder größerer Schaden
Studienabbruch wegen eines UE	RR = 0,74 [0,35; 1,57]	kein geringerer oder größerer Schaden
Fatale UE	RR = 1,30 [0,47; 3,59]	kein geringerer oder größerer Schaden
Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,25 [0,01; 4,63]	kein geringerer oder größerer Schaden
Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 6,96 [0,05; 939,63]	kein geringerer oder größerer Schaden
Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,59 [0,13; 2,74]	kein geringerer oder größerer Schaden
Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 1,12 [0,31; 4,10]	kein geringerer oder größerer Schaden
palmar-plantares Erythrodyssäthesie-syndrom (Hand-Fuß-Syndrom) mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,20 [0,05; 0,80] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 1,09 [0,52; 2,27]	kein geringerer oder größerer Schaden
Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,50 [0,02; 15,34]	kein geringerer oder größerer Schaden
Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,03 [0,00; 1,20]	kein geringerer oder größerer Schaden
Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4	RR = 0,33 [0,01; 14,79]	kein geringerer oder größerer Schaden
Übelkeit mit CTCAE Grad-3+4	RR = 0,66 [0,02; 17,72]	kein geringerer oder größerer Schaden
Alopezie	RR = 0,52 [0,16; 1,73]	kein geringerer oder größerer Schaden
<p>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</p> <p>(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>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die **Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)** liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor. Ein Zusatznutzen lässt sich daher nicht belegen.

Zur Darstellung des Zusatznutzens für **Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)** wurde die Studie TIVO-1 für einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und der zVT Sorafenib herangezogen. In den Endpunktdimensionen Mortalität (Gesamtüberleben) und Lebensqualität (anhand des standardisierten Fragebogens FACT-G) bestanden keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich der Morbidität und der Verträglichkeit ergaben sich in einigen Endpunkten signifikante Vorteile zugunsten von Tivozanib. Diese sind in Tabelle 1-9 aufgeführt. Signifikante Nachteile zuungunsten von Tivozanib gab es keine.

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sorafenib auf Endpunktebene - Population C.

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR = 1,047 [0,648; 1,692] 31,0 vs. 33,2 Monate	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
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: Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar
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	
Symptomatik anhand FSKI-DRS ^a	HR = 0,775 [0,526; 1,142] 4,6 vs. 2,8 Monate	Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik anhand EQ-5D-VAS ^b	HR = 0,698 [0,468; 1,041] 3,7 vs. 2,8 Monate	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Lebensqualität		
FACT-G ^c	<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
Verträglichkeit		
Jegliches UE	<p>HR = 0,637 [0,456; 0,890] 2,2 vs. 1,4 Wochen 97 % vs. 99 % Ergebnissicherheit: Hinweis</p>	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie: nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome)
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	<p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 1,301 [0,576; 2,938] 7,1 vs. 12,1 Wochen 83 % vs. 67 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr HR = 0,482 [0,298; 0,779] 44,7 vs. 9,6 Wochen 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Hinweis</p>	<p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</p> <p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)</p>
Schwerwiegende UE	<p>Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,519 [0,7282; 17,009] 73,0 vs. NA Wochen 44 % vs. 13 %</p> <p>Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr</p>	<p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</p> <p>Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr:</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	HR = 0,387 [0,157; 0,956] 157,9 vs. 156,3 Wochen 16 % vs. 27 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR = 0,689 [0,277; 1,715] 157,9 vs. NA Wochen 12 % vs. 15 %	Kein geringerer oder größerer Schaden
Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 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: schwerwiegende, schwere Symptome)
Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	HR = 0,141 [0,032; 0,624] NA vs. NA Wochen 3 % vs. 17 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)
Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Hypertonie	HR = 1,782 [0,871; 3,647] 191,6 vs. 140,9 Wochen 27 % vs. 17 %	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
<p>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</p> <p>(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>		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil: (Population A)	ja
	Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil (Population B)	nein
	Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung (Population C)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die **Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)** ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib ein

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Tabelle 1-11),

basierend auf den Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs. Es wird der Status eines Anhaltspunkts beansprucht, weil bei einem adjustierten indirekten Vergleich die Ergebnissicherheit eingeschränkt ist.

In der Gesamtschau zeigen sich in der Population A positive Effekte zugunsten von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib in der Verträglichkeit. Signifikante Vorteile von beträchtlichem Ausmaß für die gesamte Population A bestehen beim Einzel-UE von CTCAE-Grad 3+4 „palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)“. Dieses UE ist von besonderer Patientenrelevanz: Es bedeutet bei diesem Schweregrad äußerst schmerzhaftes Hautläsionen, die eine erhebliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung zur Folge haben und daher eine erhebliche Verminderung der Lebensqualität darstellen, mit entsprechenden Folgekosten für das Nebenwirkungs-Management.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (beträchtlich, Anhaltspunkt) 	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Für die **Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)** ist in Ermangelung verwertbarer Daten kein Zusatznutzen belegt. Es wird daher für diese Population kein Zusatznutzen beansprucht.

Für die **Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)** ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib ein

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen (Tabelle 1-12),

basierend auf den Ergebnissen eines direkten Vergleichs mit Sorafenib.

In der Gesamtschau zeigen sich in der Population C ausschließlich positive Effekte zugunsten von Tivozanib, insbesondere in der Verträglichkeit. Für alle Patienten der Population C gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in zwei schweren Einzel-UE (Hand-Fuß-Syndrom und Lipase erhöht) sowie einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in jeglichen UE. Darüber hinaus zeigt sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von mindestens 1 Jahr ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in allen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in den schwerwiegenden UE sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen in einer Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts progressionsfreies Überleben (PFS).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr <ul style="list-style-type: none"> ○ UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (erheblich, Hinweis) ○ Schwerwiegende UE (gering, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Lipase erhöht (erheblich, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (erheblich, Hinweis) 	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (gering, Hinweis) 	Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome –
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis) 	Morbidität –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Nierenzellkarzinom ist eine bösartige Neubildung der Niere, die direkt von Zellen des Nierengewebes ausgeht. Die Erkrankung betrifft vornehmlich ältere Menschen; das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 68 Jahren (Männer) bzw. 72 Jahren (Frauen). Männer erkranken 1,5- bis 2-mal häufiger als Frauen.

Bei den lokal begrenzten Stadien des Nierenzellkarzinoms ist die Behandlungsmethode der Wahl eine chirurgische Resektion des Tumors mittels partieller oder radikaler Nephrektomie, wodurch eine kurative Chance besteht. Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom ist keine operative Therapie mit Aussicht auf Heilung mehr möglich, sondern nur noch eine palliative systemische Therapie, weil die Tumorerkrankung zu weit ausgebreitet ist und/oder Metastasen vorliegen.

Die Zielpopulation in diesem Dossier umfasst gemäß der Indikation von Tivozanib (Fotivda®) erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, für die eine Therapie mit Tivozanib die Erstlinientherapie darstellt, sowie erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokin-Therapie zur Krankheitsprogression kam. Die Patienten in Erstlinientherapie werden in diesem Dossier je nach Risikoprofil unterschieden in Population A (Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil) und Population B (Patienten mit ungünstigem Risikoprofil). Population C umfasst die Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms kommt keine operative Therapie mit kurativer Intention mehr infrage, sondern nur noch eine systemische palliative Therapie. Durch die Einführung zielgerichteter Therapien (in Europa ab 2006) wurde die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms revolutioniert, mit deutlichen lebensverlängernden Effekten. Dabei werden spezifische Inhibitoren für zelluläre Signalwege eingesetzt, die beim Nierenzellkarzinom häufig unkontrolliert aktiv sind. Ein Ansatzpunkt hierfür ist der VEGF-Signalweg und damit die Angiogenese. Es sind bereits mehrere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) verfügbar, die auf den VEGF-Rezeptor wirken und die intrazelluläre Signalweiterleitung hemmen. Manche dieser VEGFR-TKI inhibieren aber nicht alle drei VEGFR-Isoformen oder hemmen neben VEGFR eine Vielzahl weiterer Kinasen. Tivozanib ist von allen verfügbaren VEGFR-TKI derjenige mit der höchsten Spezifität für VEGFR und weist zudem die längste Serumhalbwertszeit auf. Tivozanib ist damit eine potente Alternative für die anti-angiogenetische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.

Auch wenn bereits mehrere Therapieoptionen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms verfügbar sind, besteht ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer Wirkstoffe, da es im Verlauf der Therapie regelmäßig zum Therapieversagen kommt und eine Umstellung der Therapie notwendig wird. Tivozanib leistet einen wertvollen Beitrag, diese therapeutische Lücke zu schließen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	2.648 – 5.687
	Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	299 – 1.426
	Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	3 – 6
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie bei gutem oder intermediärem Risikoprofil	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	2.648 – 5.687
	Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach Vorbehandlung mit Zytokinen	Erheblich (Hinweis)	3 – 6
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Für Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil) ist kein Zusatznutzen belegt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	55.642,73 €	147.341.949,04 – 316.440.205,51 €
	Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	55.642,73 €	16.637.176,27 – 79.346.532,98 €
	Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	55.642,73 €	166.928,19 – 333.856,38 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
164.146.053,50 – 396.120.594,87 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	55.642,73 €	147.341.949,04 – 316.440.205,51 €
	Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	55.642,73 €	166.928,19 – 333.856,38 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
147.508.877,23 – 316.774.061,89 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	Pazopanib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie bei gutem oder intermediärem Risikoprofil	52.672,54 €	139.476.885,92 – 299.548.734,98 €
		Bevacizumab + Interferon alfa-2a		97.773,31 €	258.903.724,88 – 556.036.813,97 €
		Sunitinib		55.821,02 € [max. 84.316,34 €]	147.814.060,96 – 317.454.140,74 € [max. 223.269.668,32 – 479.507.025,58 €]
	Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	Temsirolimus	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, Erstlinientherapie bei ungünstigem Risikoprofil	60.845,61 €	18.192.837,39 – 86.765.839,86 €
	Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	Sorafenib	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, nach Vorbehandlung mit Zytokinen	59.931,04 €	179.793,12 – 359.586,24 €
		Axitinib		46.867,43 € [max. 75.785,60 €]	140.602,29 – 281.204,58 € [max. 227.356,80 – 454.713,60 €]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten ist jeweils die Anwendung gemäß Fachinformation zugrunde gelegt. Bei Sunitinib und Axitinib besteht die Möglichkeit einer Dosiserhöhung, die als Maximalwert berücksichtigt ist.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Dosierung:

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

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

Gegenanzeigen:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Risiken:**

Die wichtigste schwerwiegende Nebenwirkung ist Hypertonie.

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

Die Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf:

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

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

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:

Tivozanib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

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

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

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