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 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **12**
Abkürzungsverzeichnis **17**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **19**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 20
4.2 Methodik 42
4.2.1 Fragestellung 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 44
4.2.3 Informationsbeschaffung 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 53
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 55
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 55
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 59
4.2.5.3 Meta-Analysen 70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 78
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 87
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 97
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 99
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT 100
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität (OS) – Mortalität – RCT 101
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Morbidität – RCT 107
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS – Morbidität – RCT 118

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – Morbidität – RCT ... 127
4.3.1.3.1.5 Endpunkt FACT-G – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 138
4.3.1.3.1.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Verträglichkeit – RCT ... 156
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 184
4.3.1.3.2.1 Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens) ... 185
4.3.1.3.2.2 Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens) ... 187
4.3.1.3.2.3 Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens) ... 187
4.3.1.3.2.4 Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens) ... 187
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 195
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 203
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 203
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 203
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 205
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 206
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 218
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 224
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 225
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 237
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 239
4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT ... 241
4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT ... 242
4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbedingte Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT ... 248
4.3.2.1.3.4 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT ... 249
4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 259
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 262
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 262
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 262
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 263
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 263
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 264
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 265
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 266

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 266
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 266
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 267
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 269
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 269
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 274
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 286
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 286
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 286
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 287
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 287
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 288
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 289
4.7 Referenzliste 289
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 294
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 313
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 320
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 326
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 342
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 357

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sunitinib auf Endpunktebene - Population A ... 30
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sorafenib auf Endpunktebene - Population C ... 33
Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A ... 39
Tabelle 4-4: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C ... 40
Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 41
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib: direkter Vergleich ... 49
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib über indirekten Vergleich ... 50
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib, Identifikation von Studien für indirekten Vergleich über Brückenkomparator ... 51
Tabelle 4-9: A priori geplante Subgruppenanalysen der Studie TIVO-1 ... 74
Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Tivozanib gegen Sunitinib ... 76
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 83
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib ... 87
Tabelle 4-14: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib ... 87
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib ... 90
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib - Gesamte Studienpopulation ... 91
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib - Populationen A und C ... 92

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 99
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 100
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtmortalität 101
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 102
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Folgetherapien - Gesamte Studienpopulation 104
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 105
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Folgetherapien - Population C 106
Tabelle 4-29: Operationalisierung von PFS 108
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 112
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 115
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 116
Tabelle 4-39: Operationalisierung von FKSI-DRS 118
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 119

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 120

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 121

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 122

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 123

Tabelle 4-46: Ergebnisse 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 124

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EQ-5D-VAS 127

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 128

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 129

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 130

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 131

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 133

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 133

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 134

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 135

Tabelle 4-57: Operationalisierung von FACT-G 138

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 139

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FACT-G“ (Gesamtscore und Subskalen) aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 140

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 143

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 147

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FACT-G“ (Gesamtscore und Subskalen) aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C.. 147

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 151

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit 156

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 158

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 159

Tabelle 4-69: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 160

Tabelle 4-70: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 161

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 161

Tabelle 4-72: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 163

Tabelle 4-73: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 163

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 163

Tabelle 4-75: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrücke wegen UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Gesamte Studienpopulation..... 165

Tabelle 4-76: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrüche wegen UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 167

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 168

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 169

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation..... 170

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 172

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 173

Tabelle 4-82: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 174

Tabelle 4-83: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 175

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 175

Tabelle 4-85: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 176

Tabelle 4-86: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 177

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 178

Tabelle 4-88: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrücke wegen UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 179

Tabelle 4-89: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrüche wegen UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C..... 179

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 180

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 181

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 182

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 187

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 188

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 188

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 189

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 190

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 190

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 191

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 192

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit - Auftreten von UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 192

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftretens eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 193

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 194

Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 205
Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche 218
Tabelle 4-106: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche 219
Tabelle 4-107: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit der zVT Pazopanib (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib 220
Tabelle 4-108: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Bevacizumab + IFN (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib 221
Tabelle 4-109: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Sunitinib (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib 222
Tabelle 4-110: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Temsirolimus (Population B) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib 224
Tabelle 4-111: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225
Tabelle 4-112: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche - Population A 226
Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche - Population A 227
Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche - Population A 227
Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population A 238
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche - Population A 240
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Endpunkt PFS - Population A 242
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt Progressionsfreies Überleben - Indirekte Vergleiche - Population A 243
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche - Population A 244
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ für indirekte Vergleiche; Tivozanib vs. Sorafenib - Population A 244
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche; Sunitinib vs. Sorafenib - Population A 246
Tabelle 4-122: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A 247
Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Endpunkt Verträglichkeit - Population A 249
Tabelle 4-124: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit - Population A 250

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche - Population A 251
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Tivozanib vs. Sorafenib aus der Studie TIVO-1 - Population A 253
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Sunitinib vs. Sorafenib aus der Studie SWITCH - Population A 255
Tabelle 4-128: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A 257
Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sorafenib der Studie TIVO-1 - Population A 259
Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Sunitinib vs. Sorafenib der Studie SWITCH - Population A 260
Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A 261
Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 263
Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 263
Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 264
Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 266
Tabelle 4-136: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sunitinib auf Endpunktebene - Population A 275
Tabelle 4-137: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A 278
Tabelle 4-138: Ausmaß des Zusatznutzens von Tivozanib vs. Sorafenib auf Endpunktebene - Population C 279
Tabelle 4-139: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C 285
Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 286
Tabelle 4-141: Liste der Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. 289
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TIVO-1 (AV-951-09-301, NCT01030783) 343
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWITCH (NCT00732914) 351
Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TIVO-1 358
Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SWITCH 389

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib 86

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 103

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 105

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 110

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 111

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 114

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 115

Abbildung 8: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 120

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 122

Abbildung 10: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 123

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 124

Abbildung 12: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 129

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 131

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 132

Abbildung 15: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 134

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 135
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 136
Abbildung 18: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 141
Abbildung 19: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – physische Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 141
Abbildung 20: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – soziale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 142
Abbildung 21: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – emotionale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 142
Abbildung 22: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – Funktionsfähigkeit“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 143
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Gesamtscore (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 144
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - physische Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 145
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - soziale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 145
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - emotionale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 146
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Funktionsfähigkeit (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 146
Abbildung 28: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 149
Abbildung 29: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – physische Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 149

Abbildung 30: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – soziale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 150

Abbildung 31: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – emotionale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 150

Abbildung 32: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – Funktionsfähigkeit“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 151

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G-Gesamtscore (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 152

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – physische Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 152

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – soziale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 153

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – emotionale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 153

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – Funktionsfähigkeit (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 154

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 159

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 160

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 162

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 164

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 169

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 170

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 171

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 173

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 174

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 176

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 178

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 181

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 182

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C 183

Abbildung 52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation 186

Abbildung 53: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche 208

Abbildung 54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Pazopanib über Brückenkomparator Sorafenib 210

Abbildung 55: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Bevacizumab + Interferon über Brückenkomparator Sorafenib 212

Abbildung 56: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Sunitinib über Brückenkomparator Sorafenib 214

Abbildung 57: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Temsirolimus über Brückenkomparator Sorafenib 217

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population A 245

Abbildung 59: Flow-Chart der Patienten in der Studie TIVO-1 350

Abbildung 60: Flow-Chart der Patienten in der Studie SWITCH 356

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical study report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EQ-5D-VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale
EU CTR	European Union Clinical Trials Register
EWB	emotional well-being (emotionales Wohlbefinden, eine Komponente des FACT-G)
FACT-G	Functional Assessment Cancer Therapy – General
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
FWB	functional well-being (funktionale Komponente des FACT-G)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	independent radiological review (unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren)
ITT	intention to treat
IVRS	interactive voice response system
MCID	minimal clinically important difference (kleinster klinsch relevanter Unterschied)
MedDRA	Medical Directory for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Models Repeated Measures
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center

MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NA	not applicable (nicht berechenbar)
ORR	Gesamtansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
pCMH	p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PT	preferred term (bevorzugte Bezeichnung)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical well-being (Physische Komponente des FACT-G)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	relatives Risiko
RRR	reverse relative risk (invertiertes relatives Risiko)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	system organ class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social/family well-being (soziale Komponente des FACT-G)
TEAE	Treatment-emergent adverse events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UCLA	University of California, Los Angeles
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VEGF	Vesicular endothelial growth factor (vesikulär-endothelialer Wachstumsfaktor)
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 0)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tivozanib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstbehandlung sowie nach einer vorangegangenen Zytokin-Therapie gegenüber folgender zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

- Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil): Pazopanib oder Bevacizumab + Interferon (IFN) oder Sunitinib

  Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt über die Option, für die die bestverfügbare Evidenz vorliegt. Gemäß den in Modul 4 durchgeführten bibliographischen Literaturrecherchen und Datenbanksuchen ist dies **Sunitinib**.

- Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil): Temsirolimus;

- Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung): Sorafenib.

Dies folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA gemäß Beratungsgespräch am 27. September 2017.

Datenquellen

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Grundlage für die Darstellung des medizinischen Nutzens bildet die gesamte Studienpopulation der Studie TIVO-1, der pivotalen Zulassungsstudie der Phase III für Tivozanib. Die Studie TIVO-1 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (1). Das Verzerrungspotenzial der Studie TIVO-1 wird als niedrig eingeschätzt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es konnte in der bibliographischen Literaturrecherche und der Datenbankrecherche nur für Sunitinib, nicht aber für Pazopanib und Bevacizumab + IFN, eine Studie identifiziert werden, die für die Darstellung eines Zusatznutzens für Population A über einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Daher wird Sunitinib als zVT für Population A selektiert.

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der selektierten zVT Sunitinib ist zum einen die pivotale Zulassungsstudie der Phase III von Tivozanib gegen Sorafenib (TIVO-1), zum anderen die Studie „SWITCH“, in der Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib verglichen wurde. Für Tivozanib gegen Sorafenib liegt wie oben beschrieben mit TIVO-1 eine Studie mit Evidenzgrad 1b vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens in der Population C bildet TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III für Tivozanib. In dieser wurde Tivozanib gegen die zVT Sorafenib getestet. Die Studie TIVO-1 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (1). Das Verzerrungspotenzial der Studie TIVO-1 wird als niedrig eingeschätzt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden bibliographische Literaturrecherchen und Studienregisterrecherchen durchgeführt, um Studien für direkte und indirekte Vergleiche zu identifizieren. Zunächst wurde nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für direkte Vergleiche gesucht. Die Selektion geeigneter Studien erfolgte über vorher festgelegte Ein-/Ausschlusskriterien in den Kategorien Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studientyp, Sprache, Publikationstyp, Studienstatus und Studiendauer. Die jeweiligen Ein-/Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-6 aufgelistet.

In den Fällen, wo keine Studien für direkte Vergleiche identifiziert werden konnten, wurden Studien für indirekte Vergleiche gesucht. Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Selektion geeigneter Studien wurden hinsichtlich der Intervention und der Vergleichstherapie entsprechend angepasst (vgl. Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8).

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter

Verwendung von Anhang 4-F und mittels endpunktübergreifender und endpunktspezifischer Aspekte durchgeführt.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die Intention-To-Treat (ITT)-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Vorgaben des vorliegenden Dossiers u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z. B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Kategorien der Ergebnissicherheit „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials und der European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA)-Kriterien für die Zulassung auf Grundlage einer einzelnen pivotalen Studie bestimmt (2). Die letztgenannten Kriterien werden durch die Erteilung einer Zulassung für Tivozanib auf Basis einer Phase-III-Studie als gegeben betrachtet.

Synthese der Ergebnisse

Es werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Zur Beurteilung des Nutzens von Tivozanib wurden folgende Endpunkte aus einem direkten Vergleich zur zVT herangezogen:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)
- Symptomatik: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) und *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- *Functional Assessment Cancer Therapy – General* (FACT-G)

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3 oder 4
- Therapieabbruch infolge UE
- Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe:
    - Lipase erhöht
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
    - Hypertonie

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tivozanib wurden folgende Endpunkte in einem adjustierten indirekten Vergleich gegen die selektierte zVT Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib herangezogen:

Mortalität:

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS, Prüfarzt-Bewertung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3+4
- Studienabbruch wegen UE
- Einzel-UE, die für die zVT berichtet sind:
    - Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4
    - Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4
    - Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4
    - Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) mit CTCAE-Grad 3+4
    - Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4
    - Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4
    - Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4
    - Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4
    - Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4
    - Alopezie

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tivozanib wurden folgende Endpunkte aus einem direkten Vergleich zur zVT herangezogen:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)
- Symptomatik: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) und *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- *Functional Assessment Cancer Therapy – General* (FACT-G)

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3 oder 4
- Therapieabbruch infolge UE
- Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von mindestens 10% in mindestens einer Behandlungsgruppe:
    - Lipase erhöht
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
    - Hypertonie

Gesamtüberleben

OS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (3).

Im Rapid Report des IQWiG wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben. Es gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (4).

PFS (Progression-free survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien, Version 1.0, oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert (3).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (engl. *independent radiological review*, IRR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v. 1.0 bewertet (3). Die hierzu herangezogenen RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (5, 6). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

EUSA erachtet PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist keine Therapie mit kurativer Absicht mehr möglich, sondern nur noch eine palliative. Entsprechend ist in dieser Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Ziel der Therapie. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression wird von den Patienten als direkt erlebbarer Vorteil wahrgenommen und wertgeschätzt (7, 8).

Symptomatik anhand FKSI-DRS

Der FKSI-DRS ist ein validierter Fragebogen, der ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erfasst (9). Es handelt sich dabei um eine 9 Fragen umfassende Subskala des FKSI-15, der 15 Fragen umfasst (10). Die 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs betreffen Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Für jede Frage kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr. Beim FSKI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik dargestellt. Eine Verschlechterung der Symptomatik liegt dann vor, wenn der FKSI-DRS-Score im Vergleich zum Wert bei Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied abfällt. Für den FKSI-DRS ist dies ein Abfall um mindestens 3 Punkte (9).

Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt.

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D-VAS verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt (11). Diese fünf Dimensionen umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Die Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands für die verschiedenen Dimensionen können im EQ-5D mit einer visuellen Analogskala (VAS) angegeben werden, wodurch der Endpunkt operationalisiert wird. Der Patient beantwortet die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Aus dieser Summe der Werte für die verschiedenen Dimensionen ergibt sich der Index-Wert für die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der EQ-5D-VAS wird zur Darstellung des Zusatznutzens in der Endpunkt-Dimension Morbidität herangezogen. Es sind die in Nutzendossiers gebräuchlichen Grenzen für die klinische Relevanz (MCID) von 7 mm als Hauptanalyse und 10 mm als ergänzende Analyse darstellt. Diese besagen, dass auf der VAS eine Änderung zum Ausgangswert um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als klinisch relevant angenommen wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G

Der FACT-G ist ein häufig eingesetzter, standardisierter Fragebogen, der hinsichtlich Zuverlässigkeit, Validität und Sensitivität überprüft worden ist (12, 13). Der FACT-G enthält die vier generischen Subskalen physische Komponente (Physical Well-Being, PWB), soziale Komponente (Social/Family Well-Being, SWB), emotionale Komponente (Emotional Well-Being, EWB) und funktionale Komponente (Functional Well-Being, FWB).

Der FACT-G kann als validiert betrachtet werden; dies wurde in vorangegangen Nutzenbewertungen bestätigt (14, 15). Die Grenzen für die klinische Relevanz (MCID) für den Gesamtscore des FACT-G von 5 Punkten und für die Subskalen des FACT-G von 2 Punkten wurden in früheren Verfahren ebenfalls akzeptiert (14, 15).

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, UE)

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand folgender Endpunkte ausführlich dargestellt:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE-Grad ≥3

- und ergänzend anhand einzelner UE.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (16).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wurde die gesamte Studienpopulation der pivotalen Zulassungsstudie TIVO-1 verwendet. In der Gesamtmortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war der Endpunkt durch das in der Studie erlaubte Cross-over vom Sorafenib-Arm in den Tivozanib-Arm stark zuungunsten von Tivozanib verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkte Aussagen möglich sind. Zumindest ein größerer Schaden kann ausgeschlossen werden.

In den Endpunkten PFS (IRR) und PFS (Prüfarzt) zeigten sich teils signifikante, teils numerische, nicht-signifikante Vorteile für Tivozanib gegenüber der aktiven Kontrolle Sorafenib.

In der Symptomatik anhand FSKI-DRS und EQ-5D-VAS zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Tivozanib. Diese Vorteile werden untermauert durch die numerischen Vorteile in der Lebensqualität anhand des FACT-G und signifikanten Vorteilen in den UE-Kategorien jegliche UE und UE mit CTCAE-Grad ≥3 sowie den Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Lipase erhöht und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Für die schwerwiegenden UE und Abbrüche wegen UE zeigten sich keine Unterschiede, für das Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Hypertonie ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Tivozanib. Hypertonie ist allerdings im klinischen Alltag in der Regel relativ gut handhabbar. Das UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom hingegen, wofür ein Vorteil zugunsten von Tivozanib besteht, ist gerade im Schweregrad ≥3 von besonderer Patientenrelevanz. Das palmar-plantare Erythrodysästhesiesyndrom umfasst in diesem Schweregrad ausgesprochen schmerzhafte Blasen und Hautläsionen, die eine erhebliche Funktionseinschränkung bedeuten

und damit eine beträchtliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung (17, 18). Ein Vorteil hinsichtlich dieses sehr belastenden UE fällt daher schwer ins Gewicht.

Damit ist in der Gesamtschau der medizinische Nutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib mit überwiegend positiven Behandlungseffekten über alle vier Endpunktdimensionen hinweg gezeigt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es konnte in der bibliographischen Literaturrecherche und der Datenbankrecherche nur für Sunitinib, nicht aber für Pazopanib und Bevacizumab + IFN, eine Studie identifiziert werden, die für die Darstellung eines Zusatznutzens für Population A über einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Daher wird Sunitinib als zVT für Population A selektiert.

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der selektierten zVT Sunitinib in Population A ist zum einen TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III von Tivozanib gegen Sorafenib, zum anderen die Studie SWITCH von Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib. SWITCH war eine Sequenzstudie mit Vergleich der Therapiesequenzen Sunitinib–Sorafenib und Sorafenib–Sunitinib; der Vergleich der Erstlinientherapien stellt einen Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib dar. Für Tivozanib gegen Sorafenib wurden dabei Analysen für diejenigen Endpunkte durchgeführt, die auch in der Studie SWITCH berichtet sind und für die verwertbare Ergebnisse vorliegen.

Die Studien TIVO-1 und SWITCH (bis zur ersten Progression, d.h. vor dem Cross-over) waren bezüglich des Studiendesigns ähnlich. Der Brückenkomparator Sorafenib wurde in gleicher Weise mit gleicher Dosierung eingesetzt. Die Baseline-Charakteristika und Demographie der beiden Studien sind ebenfalls in den meisten Parametern vergleichbar.

Die Patienten in der TIVO-1 waren im Median etwa 6 Jahre jünger als in der SWITCH-Studie. Die Patienten für TIVO-1 wurden hauptsächlich in Zentral- und Osteuropa rekrutiert, wohingegen die Patienten der SWITCH in Nordamerika und Westeuropa eingeschlossen wurden. Der ECOG-PS zu Baseline zeigte eine Tendenz zu schwerer erkrankten Patienten in der TIVO-1 im Vergleich zur SWITCH. Auch die Anzahl metastasenbildender Stellen oder involvierter Organe war in der TIVO-1 höher. Zudem war der Anteil Patienten mit einem höheren MSKCC-Score in der TIVO-1 höher.

Insgesamt sind die Studien ausreichend ähnlich, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Patienten in der TIVO-1 tendenziell schwerer erkrankt waren und damit bezüglich PFS und Verträglichkeit eher von einer konservativen Abschätzung des Effektes von Tivozanib gegenüber Sunitinib auszugehen ist.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert somit auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib anhand der Ergebnisse eines

adjustierten indirekten Vergleichs gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib hinsichtlich des patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkts PFS (Prüfarzt) sowie hinsichtlich der patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkte.

Da in der Studie SWITCH zur zVT Sunitinib nur die Inzidenzraten für die Verträglichkeitsendpunkte vorliegen, wurden diese für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Da die Herleitung des Zusatznutzens für Population A über einen adjustierten indirekten Vergleich mit eingeschränkter Ergebnissicherheit erfolgt, wird der Status eines Anhaltspunkts beansprucht.

Tabelle 4-1: 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
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	RR = 0,25 [0,01; 4,63]	kein geringerer oder größerer Schaden

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sunitinib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
3+4		
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 Erythrodysästhesie-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

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)

Gesamtüberleben

Für die zVT Sunitinib lagen keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor, da die Studie SWITCH eine sequentielle Studie war, in der die festen Sequenzen Sunitinib-Sorafenib und Sorafenib-Sunitinib verglichen wurden. Das Gesamtüberleben wurde in der Publikation nur für die kompletten Sequenzen dargestellt, nicht aber für die Ersttherapie allein. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

PFS

Für die zVT Sunitinib lagen Ergebnisse für PFS (Prüfarzt) vor. In der Studie TIVO-1 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib mit einem HR von 0,778 (95%-KI [0,611; 0,991]). Im Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib zeigte

sich in der Studie SWITCH ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Sunitinib im PFS für die Erstlinientherapie. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib. Das HR von Tivozanib gegenüber Sorafenib lag bei 0,93 (95%-KI [0,66; 1,31]).

Für Sunitinib gegen Sorafenib lagen Subgruppenanalysen nach Alter, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), Geschlecht und Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)-Score zu Baseline für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor. In der Studie TIVO-1 zeigten sich signifikante Vorteile für Tivozanib in den Subgruppen der Patienten im Alter ≤65 Jahre, in Patienten mit ECOG-PS 1 und in Patienten mit einem vorteilhaften MSKCC-Score zu Baseline. In allen anderen Analysen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Tivozanib und dem Brückenkomparator Sorafenib. Im Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen Tivozanib und der zVT Sunitinib.

Insgesamt ist für den Endpunkt PFS damit kein Zusatznutzen belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die zVT Sunitinib wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde für die zVT Sunitinib in der Studie SWITCH berichtet für jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE sowie die Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie und Übelkeit und das Einzel-UE Alopezie.

In der Studie TIVO-1 zeigte Tivozanib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten jegliche UE, in den Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 Diarrhoe und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Es ergaben sich keine signifikanten Nachteile.

In der Studie SWITCH zeigte Sunitinib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Nachteile zuungunsten von Sunitinib zeigten sich in den Endpunkten Studienabbruch wegen UE und Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Tivozanib gegenüber Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib in der UE-Kategorie Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4 (RR=0,20, 95%-KI [0,05; 0,80]).

In jeglichen UE findet sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil, der allerdings nicht ausreichend groß ist für die Herleitung eines Zusatznutzens. In allen anderen Kategorien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tivozanib und Sunitinib.

Subgruppenanalysen lagen für den Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib nicht vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Für die Verträglichkeit ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis des Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses UE ist von besonderer Patientenrelevanz: Es bedeutet bei diesem Schweregrad äußerst schmerzhafte Hautläsionen, die eine erhebliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung zur Folge haben (17, 18).

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben, PFS (IRR und Prüfarzt), der Symptomatik anhand FSKI-DRS und EQ-5D-VAS, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand FACT-G sowie hinsichtlich der patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkte.

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber Sorafenib wird berücksichtigt, dass die Beobachtungszeiten für die Verträglichkeitsendpunkte zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie TIVO-1 unterschiedlich waren. Daher basiert die Beurteilung des Zusatznutzens auf den Time-to-first-Event-Analysen.

Tabelle 4-2: 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

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
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
Lebensqualität		
FACT-G[c]	*Gesamtscore* HR = 0,807 [0,558; 1,168] 2,8 vs. 1,9 Monate *Physische Komponente* HR = 0,924 [0,650; 1,312] 1,9 vs. 1,2 Monate *Soziale Komponente* HR = 1,052 [0,719; 1,540] 2,8 vs. 2,8 Monate *Emotionale Komponente* HR = 1,128 [0,754; 1,686] 3,9 vs. 5,6 Monate *Funktionsfähigkeit* HR = 0,884 [0,608; 1,287] 2,8 vs. 1,9 Monate	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliches UE	HR = 0,637 [0,456; 0,890] 2,2 vs. 1,4 Wochen	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
	97 % vs. 99 % Ergebnissicherheit: Hinweis	(Kategorie: nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome)
UE mit CTCAE-Grad ≥3	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 1,301 [0,576; 2,938] 7,1 vs. 12,1 Wochen 83 % vs. 67 % Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,482 [0,298; 0,779] 44,7 vs. 9,6 Wochen 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)
Schwerwiegende UE	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,519 [0,7282; 17,009] 73,0 vs. NA Wochen 44 % vs. 13 % Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥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 <1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr: 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
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für		

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
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)		

Mortalität: Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,047 (95%-KI [0,648; 1,692]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

In den Folgetherapien bestanden hier deutliche und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 61 % der Patienten des Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 64 % der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 34 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit im Gesamtüberleben kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität: PFS

Im PFS (IRR) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,850 (95%-KI [0,567; 1,274]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In den Subgruppenanalysen ergab sich für die Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0131). In keiner der beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,722 (95%-KI [0,496; 1,051]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ein Trend zugunsten Tivozanib ablesen. In den Subgruppenanalysen ergab sich für die Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0326). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,504, 95%-KI [0,712; 3,175]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,609, 95%-KI [0,390; 0,950]).

Insgesamt ist damit für den Endpunkt PFS in der Subgruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von <1 Jahr kein Zusatznutzen belegt. In der Subgruppe der Patienten mit einer

Zeit seit Diagnose von ≥1 Jahr ergab sich kein Unterschied im PFS (IRR), aber ein Vorteil im PFS (Prüfarzt). Insgesamt zeigte sich damit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Morbidität: Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für den FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte, zeigte sich ein numerischer, nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,775 (95%-KI [0,526; 1,142]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Im EQ-5D-VAS zeigte sich mit der MCID von 7 mm ein numerischer, aber nicht signifikanter Trend zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,698 (95%-KI [0, 468; 1,041]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS) unterstützen dieses Signal. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G

Für den Gesamtscore und alle Subskalen des FACT-G sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt FACT-G, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Gesamtscore bzw. 2 Punkte in den Einzeldomänen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Gesamtscore (HR: 0,807, 95%-KI [0,558; 1,168]) noch die Subskalen des FACT-G. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

Für *jegliche UE* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,637 (95%-KI [0,456; 0,890]). In jeglichen UE zeigte sich damit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering und somit einen Zusatznutzen mit Ausmaß gering (Kategorie: Nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome).

Für *UE mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,639 (95%-KI [0,431; 0,947]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Für die Analyse nach Geschlecht zeigte sich eine signifikante Interaktion (p = 0,0045). Diese wurde

für die Herleitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da sich eine Interaktion nach Geschlecht nur singulär für diesen Endpunkt zeigte. Für die Zeit seit Diagnose (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr) zeigte sich ebenfalls ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0348). Da sich für diese Subgruppierung auch Belege in anderen Endpunkten zeigten, wurde diese für die Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt. In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,301, 95%-KI [0,576; 2,938]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,482, 95%-KI [0,298; 0,779]). Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr ist damit kein geringerer oder größerer Schaden belegt. Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblich geringeren Schaden und damit einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie: Schwerwiegende/ schwere Symptome).

Für die s*chwerwiegenden UE* zeigte sich in der Population C kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,880 (95%-KI [0,452; 1,712]). Für die Zeit seit Diagnose ergab sich allerdings ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0120). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 3,519, 95%-KI [0,728; 17,009]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,387, 95%-KI [0,157; 0,956]). Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr ist damit kein geringerer oder größerer Schaden belegt. Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß gering (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).

Für *Therapieabbrüche wegen eines UE* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,689 (95%-KI [0,277; 1,715]). Damit ist kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Für das *Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,097 (95%-KI [0,012; 0,770]). Belege für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).
Für das *Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,141 (95%-KI [0,032; 0,624]). Belege für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).

Für das *Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, mit einem HR von 1,782 (95%-KI [0,871; 3,647]).

Belege für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ist kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Die zusammenfassende Gesamtübersicht zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib in Population A ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

Zusatznutzen	Größerer Schaden
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (beträchtlich, Anhaltspunkt)	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib für die gesamte Population A ein <u>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</u>, basierend auf den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs mit Sunitinib im schweren Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom).

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Die zusammenfassende Gesamtübersicht zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib in Population C ist in Tabelle 4-4 dargestellt.Tabelle 4-4: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr o UE mit CTCAE-Grad ≥3 (erheblich, Hinweis) o Schwerwiegende UE (gering, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Lipase erhöht (erheblich, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (erheblich, Hinweis)	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Jegliche UE (gering, Hinweis)	Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome –
Morbidität • Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr o PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis)	Morbidität –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte zugunsten von Tivozanib, insbesondere in der Verträglichkeit. Für alle Patienten der Population C ergeben sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in zwei schweren Einzel-UE sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in jeglichen UE. Darüber hinaus zeigte 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 und ein Zusatznutzen in einer Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts PFS. Insgesamt ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib für die gesamte Population C ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Sorafenib.

Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	Beträchtlich (Anhaltspunkt)
Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	Es ist kein Zusatznutzen belegt
Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	Erheblich (Hinweis)

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Patientenpopulation:

Der medizinische Nutzen von Tivozanib wird unter Betrachtung der gesamten Zielpopulation dargestellt. Diese entspricht der Indikation von Tivozanib (19).

Zur Darstellung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens werden die folgenden Patientenpopulationen betrachtet:

- Population A: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit gutem oder intermediärem Risikoprofil

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

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit Tivozanib (19). Die Therapie erfolgt in Zyklen zu vier Wochen mit einer Gabe von 1.340 µg Tivozanib einmal täglich für 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) es erforderlich machen, kann die Dosis zeitweilig auf 890 µg einmal täglich reduziert werden.

Die Hartkapseln enthalten Tivozanib als Hydrochlorid-Monohydrat (19). 1.340 µg Tivozanib (aktive Substanz, Molekulargewicht: 454,87 g/mol (20)) entsprechen 1.500 µg Tivozanib-Hydrochlorid-Monohydrat. (Molekulargewicht 509,34 g/mol (21); Berechnung: 1.340 µg Tivozanib = 509,34/454,87 × 1.340 = 1.500 µg Tivozanib-Hydrochlorid-Monohydrat.)

Die in der Zulassungsstudie (22) verwendete Dosis von 1,5 mg Tivozanib pro Gabe entspricht somit der Dosierung gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie:

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens von Tivozanib wird die Zulassungsstudie TIVO-1 herangezogen, in der in der gesamten Zielpopulation (Populationen A, B und C) Tivozanib gegen Sorafenib verglichen wurde (22).

Zur Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Tivozanib wird ein Vergleich mit folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) vorgenommen:

Population A (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit gutem oder intermediärem Risikoprofil):

zVT Pazopanib oder Bevacizumab + Interferon oder Sunitinib

Population B: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit ungünstigem Risikoprofil:

zVT Temsirolimus

Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen

zVT Sorafenib

Dies entspricht der Empfehlung des G-BA gemäß Beratungsgespräch am 27. September 2017 (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Endpunkte:

Die Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens von Tivozanib wird hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit vorgenommen.

Studientypen:

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des Zusatznutzens von Tivozanib werden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen, weil diese die größte Ergebnissicherheit liefern.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Patientenpopulation:

Die gesamte Zielpopulation umfasst entsprechend der Indikation von Tivozanib (Fotivda®) erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie 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 (19).

Diese Zielpopulation wurde in der Zulassungsstudie TIVO-1 (22) betrachtet und wird für die Darstellung des medizinischen Nutzens von Tivozanib herangezogen.

Zur Darstellung des therapeutisch bedeutsamen medizinischen Zusatznutzens werden folgende Populationen einzeln betrachtet:

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

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit Tivozanib (19). Die Therapie erfolgt in Zyklen zu vier Wochen mit einer Gabe von 1.340 µg Tivozanib (freie Base) einmal täglich für 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause. Wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) es erforderlich machen, kann die Dosis zeitweilig auf 890 µg einmal täglich reduziert werden.

Die in der Zulassungsstudie (22) verwendete Dosis betrug 1,5 mg Tivozanib (als Hydrochlorid) pro Gabe, dies entspricht 1.340 µg der freien Base und damit der Dosierung gemäß Fachinformation.

Vergleichstherapie:

Für die Herleitung des Zusatznutzens werden für jede Patientenpopulation (A, B, C) geeignete Studien für folgende zVT herangezogen, jeweils entsprechend der laut Fachinformation im Anwendungsgebiet empfohlenen Dosierung:

- Population A (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit gutem oder intermediären Risikoprofil):

  Pazopanib, 800 mg oral einmal täglich (23)

Bevacizumab, 10 mg/kg parenteral einmal pro zwei Wochen + Interferon (IFN): Interferon alfa-2a, 3× wöchentlich subkutan 9 Millionen I.E. (24, 25)

Sunitinib, 50 mg oral einmal täglich über 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (= Behandlungszyklus von 6 Wochen) (26)

- Population B (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit ungünstigem Risikoprofil):

  Temsirolimus, 25 mg, intravenös einmal pro Woche (27)

- Population C (Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen):

  Sorafenib, zweimal täglich 400 mg oral (Tagesgesamtdosis 800 mg) (28)

Für all diese Wirkstoffe gilt, dass das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich machen kann.

Falls keine Studie für einen direkten Vergleich zwischen der Prüfsubstanz Tivozanib und der jeweiligen zVT identifiziert werden kann, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht. Dafür werden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend angepasst.

Endpunkte:

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Tivozanib werden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit benötigt. Studien müssen zu mindestens einem dieser Endpunkte Daten berichten, um für die Bewertung geeignet zu sein.

Im Einzelnen werden, sofern verwertbare Daten verfügbar sind, die folgenden Endpunkte herangezogen:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS; ermittelt über verblindete und unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (engl. independent radiological review, IRR) und durch den Prüfarzt, anhand der RECIST-Kriterien)

- Symptomatik: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) und *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- *Functional Assessment Cancer Therapy – General* (FACT-G)

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3 oder 4
- Therapieabbruch infolge UE
- Einzel-UE (insbesondere mit CTCAE-Grad 3+4):
    - Alopezie
    - Appetit vermindert
    - Ausschlag
    - Diarrhoe
    - Fatigue
    - Hypertonie
    - Lipase erhöht
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
    - Schmerzen
    - Stomatitis
    - Thrombozytopenie
    - Übelkeit

Studientyp:

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Tivozanib werden nur randomisierte vergleichende kontrollierte Studien (*randomised controlled trials*, RCT)

herangezogen. Falls keine RCT für einen direkten Vergleich zwischen der Prüfsubstanz Tivozanib und der jeweiligen zVT identifiziert werden kann, wird nach RCT für indirekte Vergleiche gesucht.

Studiendauer:

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen, um insbesondere eine Beurteilung von OS und PFS zu ermöglichen.

In Tabelle 4-6 sind die Ein- und Ausschlusskriterien aufgeführt, anhand derer Studien identifiziert werden, die eine Darstellung des medizinischen Nutzens sowie des therapeutisch bedeutsamen medizinischen Zusatznutzens von Tivozanib ermöglichen. Wenn für die Beurteilung des Zusatznutzens keine direkt vergleichende Studie mit der jeweiligen zVT vorliegt, wird nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht. Dafür werden die Ein- und Ausschlusskriterien (insbesondere hinsichtlich der Intervention und der Vergleichstherapie) entsprechend angepasst, wie in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 dargestellt.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib: direkter Vergleich

	Kategorie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien** ***Nichterfüllung der Einschlusskriterien, insbesondere:***
A	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit gutem/intermediären Risikoprofil und/oder mit ungünstigem Risikoprofil (Populationen A, B) und/oder erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Zytokin-Vorbehandlung (Population C)	Patienten <18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit anderen Vorbehandlungen als Zytokinen
B	Intervention	Tivozanib in Monotherapie gemäß Fachinformation	Andere Intervention
C	Vergleichstherapie	• Pazopanib, zVT Population A • Bevacizumab + IFN, zVT Population A • Sunitinib, zVT Population A • Temsirolimus, zVT Population B • Sorafenib, zVT Population C Jeweils gemäß Fachinformation	Andere Vergleichstherapie
D	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer dieser Endpunkte berichtet: Mortalität (OS) Morbidität (PFS, Symptome) Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE	Andere Endpunkte Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
E	Studientyp	Randomisierte vergleichende kontrollierte Studie (RCT)	Keine RCT Nicht-interventionelle Studien Tierexperimentelle Studien, *in-vitro*-Untersuchungen
F	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere als Englisch und Deutsch
G	Publikationstyp	Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien zur Beantwortung der Dossierfragestellung	Abstracts, Kongressberichte Kommentare Narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
H	Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind
I	Studiendauer	Keine Einschränkung	

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib über indirekten Vergleich

	Kategorie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien** ***Nichterfüllung der Einschlusskriterien, insbesondere:***
A	Studienpopulation	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit gutem/intermediären Risikoprofil und/oder mit ungünstigem Risikoprofil (Populationen A, B) und/oder • erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Zytokin-Vorbehandlung (Population C)	• Patienten <18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit anderen Vorbehandlungen als Zytokinen
B	Intervention	• Tivozanib in Monotherapie	• Andere Intervention
C	Vergleichstherapie	• Vergleichstherapie nach Fachinformation oder Placebo (Brückenkomparator)	• Keine Vergleichstherapie
D	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer dieser Endpunkte berichtet: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	• Andere Endpunkte • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
E	Studientyp	Randomisierte vergleichende kontrollierte Studie (RCT)	• Keine RCT • Nicht-interventionelle Studien • Tierexperimentelle Studien, *in-vitro*-Untersuchungen
F	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere als Englisch und Deutsch
G	Publikationstyp	• Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht • Enthält Primärdaten entsprechend den CONSORT-Kriterien zur Beantwortung der Dossierfragestellung	• Abstracts, Kongressberichte • Kommentare • Narrative Sekundärpublikation (z. B. Review) • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
H	Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind
I	Studiendauer	Keine Einschränkung	

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Beurteilung des medizinischen (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib, Identifikation von Studien für indirekten Vergleich über Brückenkomparator

	Kategorie	**Einschlusskriterien**	**Ausschlusskriterien** ***Nichterfüllung der Einschlusskriterien, insbesondere:***
A	Studienpopulation	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit gutem/intermediären Risikoprofil und/oder mit ungünstigem Risikoprofil (Populationen A, B) und/oder • erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Zytokin-Vorbehandlung (Population C)	• Patienten <18 Jahre mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom • Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit anderen Vorbehandlungen als Zytokinen
B	Intervention	• Pazopanib, zVT Population A • Bevacizumab + IFN, zVT Population A • Sunitinib, zVT Population A • Temsirolimus, zVT Population B • Sorafenib, zVT Population C Jeweils gemäß Fachinformation	• Andere Intervention
C	Vergleichstherapie	Therapie, die in einem RCT direkt gegen Tivozanib getestet wurde (Brückenkomparator)	• Andere Vergleichstherapie
D	Patientenrelevante Endpunkte	Mindestens einer dieser Endpunkte berichtet: • OS • PFS • Morbidität (Symptome) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE	• Andere Endpunkte • Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
E	Studientyp	Randomisierte vergleichende kontrollierte Studie (RCT)	• Keine RCT • Nicht-interventionelle Studien • Tierexperimentelle Studien, *in-vitro*-Untersuchungen
F	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere als Englisch und Deutsch
G	Publikationstyp	• Vollpublikation, Registereintrag oder Studienbericht • Enthält Primärdaten	• Abstracts, Kongressberichte • Kommentare • Narrative Sekundärpublikation (z. B.

		entsprechend den CONSORT-Kriterien zur Beantwortung der Dossierfragestellung	Review) • Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse
H	Studienstatus	Studien, für die Ergebnisse publiziert sind	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse publiziert sind
I	Studiendauer	Keine Einschränkung	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien, die geeignet sind, den (Zusatz-)Nutzen von Tivozanib zu bewerten, wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Cochrane Database of Systematic Reviews durchgeführt. Für jede Datenbank wurde jeweils eine in Anhang 4-A dargestellte Suchstrategie entwickelt und eingesetzt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Es wurde nur Literatur in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Der Informationsstand der Recherche spiegelt den Status zum Zeitpunkt der letzten Recherche (15. August 2017) wider.

Zunächst wurde nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und der jeweiligen zVT enthalten. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Auswahl geeigneter Studien sind in Tabelle 4-6 genannt. Für die Fälle, in denen keine Studie für einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und der jeweiligen zVT identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach RCT gesucht, in denen Tivozanib mit einer Kontrollgruppe vorglichen wurde, die als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich von Tivozanib gegenüber der jeweiligen zVT infrage käme (Tabelle 4-7) und anschließend nach Studien, in der die betreffende zVT mit diesem Brückenkomparator direkt verglichen wurde (Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Tabelle 4-8).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Suche nach Studien, die geeignet sind, einen (Zusatz-)Nutzen der Prüfsubstanz Tivozanib zu bewerten, wurde eine Studienregistersuche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP (WHO), EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt, jeweils mittels der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Der Informationsstand der Recherche spiegelt den Status zum Zeitpunkt der letzten Recherche (21. August 2017) wider. Die detaillierte Beschreibung der Studienregistersuche ist in Anhang 4-B dargestellt.

Zunächst wurde nach RCT gesucht, die einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und der jeweiligen zVT enthalten. Die Auswahl geeigneter Studien wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6 vorgenommen. Für die Fälle, in denen keine Studie für einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und der jeweiligen zVT identifiziert werden konnte, wurde zusätzlich nach RCT gesucht, in denen Tivozanib mit einer Kontrollgruppe

vorglichen wurde, die als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich von Tivozanib gegenüber der jeweiligen zVT infrage käme (Tabelle 4-7) und anschließend nach Studien, in der die betreffende zVT mit diesem Brückenkomparator direkt verglichen wurde (Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Tabelle 4-8).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion geeigneter Publikationen und Studien erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, jeweils durch zwei voneinander unabhängige Personen. Bei voneinander abweichenden Einschätzungen wurde durch Diskussion ein Konsens erzielt.

Für die bibliographische Literaturrecherche wurden in einem ersten Schritt die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Hierbei als potentiell relevant eingestufte Publikationen wurden daraufhin in einem zweiten Schritt anhand des Volltexts beurteilt.

Für die Studienregistersuche wurden die identifizierten Registereinträge (mit eventuell hinterlegten Dokumenten) in einem einzelnen Schritt anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als relevant bzw. nicht relevant beurteilt.

Für die Fälle, in denen keine Studie für einen direkten Vergleich zwischen der Prüfsubstanz Tivozanib und der jeweiligen zVT identifiziert werden konnte (gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6), wurde eine zusätzliche Suche durchgeführt, um Studien zu identifizieren, die für einen indirekten Vergleich (über einen Brückenkomparator) geeignet sind. Diese wurden anhand der Kriterien in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 bewertet.

Die so selektierten Studien beschreiben die aktuelle Studienlage und sind in Abschnitt 4.3.1.1 (direkte Vergleiche) und 4.3.2.1.1 (indirekte Vergleiche) dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter

Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
    - Erzeugung der Randomisierungssequenz
    - Verdeckung der Gruppenzuteilung
    - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
    - Verblindung der Endpunkterheber
    - Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips
    - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
    - Sonstige Verzerrungsaspekte

Das Verzerrungspotential, das aus der Selektion der Studienpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten beurteilt. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verborgen geblieben sein. Um eine Verzerrung der Studienergebnisse durch den Patienten oder den Behandler zu vermeiden, sollten beide in adäquater Weise verblindet worden sein. Bei offen durchgeführten Studien ist die mögliche Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Des Weiteren wurde kritisch überprüft, ob die gültigen Kriterien für das Studiendesign eingehalten wurden.

Um eine Verzerrung auf Ebene der Studienendpunkte ausschließen zu können, mussten alle festgelegten Zielgrößen vollständig berichtet werden. Dabei wird die ITT-Population als die Studienpopulation mit dem geringsten Verzerrungspotenzial betrachtet. Die Einhaltung des ITT-Prinzips wurde im Einklang mit den Dossiervorgaben u.a. dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z.B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug.

Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte in den Ergebnissicherheits-Kategorien „hoch“ und „niedrig“. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass

die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung ist dann anzunehmen, wenn sich die Ergebnisse insgesamt oder die Ergebnisse auf Endpunktebene grundlegend verändern.

Wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (A) mit „hoch“ bewertet, erfolgte die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) ebenfalls als „hoch“. Ein hohes Verzerrungspotenzial führte nicht zum Ausschluss der Daten.

Das Ausmaß der qualitativen Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurde anschließend auf Basis des Verzerrungspotenzials bestimmt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der eingeschlossenen RCT wurde anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements (Items 2b bis 14 und Flow-Chart) beschrieben (siehe Anhang 4-E).

Das CONSORT-Statement diente als Checkliste (29) und erforderte Ausführungen zu jedem der gebotenen Items (30). Das Ziel der Studie, die dazugehörigen Hypothesen, das Studiendesign, die Studienpopulation, die Interventionen und die betrachteten Zielgrößen wurden in Item 2b bis 6 beschrieben. Die Fallzahlplanung, das Vorgehen zur

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Randomisierung, die Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen, die Verblindung und die adäquate Anwendung statistischer Analysemethoden wurden in Item 7 bis 12 dargestellt. Die Bewertung dargestellter Ergebnisse wurde anhand der Zahl der eingeschlossenen, randomisierten, behandelten und analysierten Patienten beurteilt. Studienabbrüche und Ausschlüsse von Patienten nach der Randomisierung wurden präzise beschrieben. Der Durchführungszeitraum der Studie, die Nachbeobachtung der Patienten und die Beendigung der Studie wurden ebenso exakt in Item 13 und 14 beschrieben.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Die Patientencharakteristika der Studie TIVO-1 zu Baseline wurden wie folgt erhoben:

- Geschlecht (n in %): männlich; weiblich
- Alter (Jahre): Mittelwert (Standardabweichung), Median, Range
- Altersgruppe (n in %): <65 Jahre; ≥65 Jahre
- Ethnische Herkunft (n in %): Kaukasisch; asiatisch; schwarz/afroamerikanisch

- Ethnizität (n in %): hispanisch oder lateinamerikanisch; nicht hispanisch oder lateinamerikanisch; unbekannt
- Geographische Region (n in %): Zentral-/Osteuropa; Nordamerika/Westeuropa; Rest der Welt
- Gewicht (kg): Mittelwert (Standardabweichung), Median, Range
- Größe (cm): Mittelwert (Standardabweichung), Median, Range
- Body-Mass-Index (kg/m²): Mittelwert (Standardabweichung); Median; Range
- Systolischer Blutdruck, baseline (n in %): ≤140 mmHg; >140 mmHg
- Diastolischer Blutdruck, baseline (n in %): ≤90 mmHg; >90 mmHg
- Baseline-ECOG-Performance-Status: 0; 1
- Zeit seit letztem Relapse oder Staging (Monate): n, Mittelwert (Standardabweichung), Median, Range
- Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe (n in %): 1; ≥2
- Anzahl vorangegangener Behandlungen wegen metastatischer Erkrankung (n in %): 0; 1; 2

Patientenrelevante Endpunkte

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Zur Beurteilung des Nutzens wurden folgende Endpunkte aus einem direkten Vergleich zur zVT herangezogen:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)
- Symptomatik: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) und *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- *Functional Assessment Cancer Therapy – General* (FACT-G)

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3 oder 4
- Therapieabbruch infolge UE
- Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe:
    - Lipase erhöht
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
    - Hypertonie

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurden folgende Endpunkte in einem adjustierten indirekten Vergleich gegen die zVT Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib herangezogen:

Mortalität:

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS, Prüfarzt-Bewertung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Keine verwertbaren Daten verfügbar

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)-Grad 3+4

- Studienabbruch wegen UE
- Einzel-UE, die für die zVT berichtet sind:
    - Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4
    - Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4
    - Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4
    - Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) mit CTCAE-Grad 3+4
    - Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4
    - Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4
    - Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4
    - Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4
    - Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4
    - Alopezie

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurden folgende Endpunkte aus einem direkten Vergleich zur zVT herangezogen:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (*overall survival*, OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)

- Symptomatik: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS) und *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions - Visual Analogue Scale* (EQ-5D-VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- *Functional Assessment Cancer Therapy – General* (FACT-G)

Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse (UE):

- Schwerwiegende UE (sUE)
- UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4
- Therapieabbruch infolge UE
- Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe:
    - Lipase erhöht
    - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
    - Hypertonie

Gesamtüberleben (Overall survival)

Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem die Patienten noch am Leben waren. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (3).

Im Rapid Report des IQWiG wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben. Es gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (4).

Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)

PFS wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten Krankheitsprogression gemäß den standardisierten und etablierten *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien, Version 1.0, oder bis zum Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches dieser beiden Ereignisse zuerst eintrat. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen

keine radiologische Bestätigung für die Krankheitsprogression vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert (3).

Die Tumorprogression wurde sowohl mittels verblindeter und unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren (engl. *independent radiological review*, IRR) als auch durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien v. 1.0 bewertet (3). Die hierzu herangezogenen RECIST-Kriterien stellen einen anerkannten und etablierten Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens dar. Sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (5, 6). PFS zählt daher zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie.

EUSA erachtet PFS als einen patientenrelevanten Endpunkt. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist keine Therapie mit kurativer Absicht mehr möglich, sondern nur noch eine palliative. Entsprechend ist in dieser Indikation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Ziel der Therapie. Das Hinauszögern einer Krankheitsprogression wird von den Patienten als direkt erlebbarer Vorteil wahrgenommen und wertgeschätzt (7, 8).

Symptomatik anhand FKSI-DRS

Der FKSI-DRS ist ein validierter Fragebogen, der ausschließlich krankheitsspezifische Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenkrebs erfasst (9). Es handelt sich dabei um eine 9 Fragen umfassende Subskala des FKSI-15, der 15 Fragen umfasst (10). Die 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs betreffen Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Für jede Frage kann der Patient zwischen 5 Antwortmöglichkeiten wählen: überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr. Beim FSKI-DRS-Score bilden niedrige Werte eine hohe und hohe Werte eine niedrige Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung in der Symptomatik dargestellt. Eine Verschlechterung der Symptomatik liegt dann vor, wenn der FKSI-DRS-Score im Vergleich zum Wert bei Behandlungsbeginn um mehr als den kleinsten relevanten Unterschied abfällt. Für den FKSI-DRS ist dies ein Abfall um mindestens 3 Punkte (9).

Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden der Patienten widerspiegelt.

Als generisches Instrument wurde der EQ-5D-VAS verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Index-Wert) beschreibt (11). Diese fünf Dimensionen umfassen: Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten,

Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Die Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands für die verschiedenen Dimensionen können im EQ-5D mit einer visuellen Analogskala (VAS) angegeben werden, wodurch der Endpunkt operationalisiert wird. Der Patient beantwortet die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Aus dieser Summe der Werte für die verschiedenen Dimensionen ergibt sich der Index-Wert für die generische gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es wurden die in Nutzendossiers gebräuchlichen Grenzen für die klinische Relevanz (MCID) von 7 mm als Hauptanalyse und 10 mm als ergänzende Analyse darstellt. Diese besagen, dass auf der VAS eine Änderung zum Ausgangswert um mindestens 7 mm bzw. 10 mm als klinisch relevant angenommen wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G

Der FACT-G ist ein häufig eingesetzter, standardisierter Fragebogen, der hinsichtlich Zuverlässigkeit, Validität und Sensitivität überprüft worden ist (12, 13). Der FACT-G enthält die vier generischen Subskalen physische Komponente (Physical Well-Being, PWB), soziale Komponente (Social/Family Well-Being, SWB), emotionale Komponente (Emotional Well-Being, EWB) und funktionale Komponente (Functional Well-Being, FWB).

Der FACT-G kann als validiert betrachtet werden; dies wurde in vorangegangen Nutzenbewertungen bestätigt (14, 15). Die Grenzen für die klinische Relevanz (MCID) für den Gesamtscore des FACT-G von 5 Punkten und für die Subskalen des FACT-G von 2 Punkten wurden in früheren Verfahren ebenfalls akzeptiert (14, 15).

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, UE)

Im vorliegenden Nutzendossier wird die Verträglichkeit anhand folgender Endpunkte ausführlich dargestellt:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE mit CTCAE-Grad ≥3
- und ergänzend anhand einzelner UE

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0.

Alle UE und SUE wurden als Treatment Emergent Adverse Events (TEAE) erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit dem Studienmedikament im Gegensatz zum Zustand vor der Behandlung

verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

UE werden grundsätzlich als patientenrelevant betrachtet, da sie gemäß IQWiG-Methodenpapier „ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität“ sind (16).

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib lag eine direkt vergleichende Studie vor. Daher wurden alle im SAP *a priori* geplanten Analysen sowie die für die Dossiererstellung geforderten Analysen durchgeführt und dargestellt.

Gesamtüberleben (Overall survival)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) mittels Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde berechnet unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm“ als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Dieses Set beinhaltet alle randomisierten Patienten.

PFS (Progression-free survival)

Für den Endpunkt PFS wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit „Therapiearm“ als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen

Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand sowohl auf Basis der Daten des IRR als auch der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für den FKSI-DRS wurde als MCID ein Abfall (Verschlechterung) oder Anstieg (Verbesserung) um mindestens 3 Punkte verwendet.

Auf Basis der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit „Therapiearm“ als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde berechnet unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet.

Die Analysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für den EQ-5D-VAS wurde als MCID ein Abfall (Verschlechterung) oder Anstieg (Verbesserung) um mindestens 7 mm und 10 mm verwendet.

Auf Basis der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit „Therapiearm“ als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet.

Die Analysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G

Für den FACT-G wurde als MCID ein Abfall (Verschlechterung) oder Anstieg (Verbesserung) um mindestens 5 Punkte für den Gesamtscore und um mindestens 2 Punkte für die Subskalen verwendet.

Auf Basis der Patienten mit Verschlechterung bzw. Verbesserung wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit „Therapiearm" als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berechnet.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung/Verbesserung wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet.

Die Analysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Verträglichkeit wurden „Time-to-first-Event"-Analysen durchgeführt. Patienten, die kein unerwünschtes Ereignis der entsprechenden Kategorie hatten, wurden beim Minimum des Zeitpunktes der letzten Dosis + 30 Tage und dem Todeszeitpunkt zensiert.

Das Hazard Ratio und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde berechnet unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis der Sicherheitspopulation statt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit stattgefunden hatte.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor. Daher wurde ein indirekter Vergleich gegen Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib durchgeführt. Folgende Analysen wurden im adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt.

Gesamtüberleben (Overall survival)

Für diesen Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vs. Sorafenib vor. Daher wurden für die Population A keine Analysen durchgeführt.

PFS (Progression-free survival)

Für den Endpunkt PFS wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit „Therapiearm“ als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert, das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet.

Die Analyse des PFS für den CSR fand sowohl auf Basis der Daten des IRR als auch der Auswertung durch den Prüfarzt statt. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für diesen Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vs. Sorafenib vor. Daher wurden für die Population A keine Analysen durchgeführt.

Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für diesen Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vs. Sorafenib vor. Daher wurden für die Population A keine Analysen durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G

Für diesen Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten für Sunitinib vs. Sorafenib vor. Daher wurden für die Population A keine Analysen durchgeführt.

Verträglichkeit

Für den indirekten Vergleich für Population A wurden im vorliegenden Nutzendossier die Effektmaße OR (Odds Ratio) und RR (Relatives Risiko) mit den dazugehörigen 95 %-KI auf Basis der rohen Inzidenzraten berechnet. Auf die Darstellung der absoluten Risikoreduktion wurde verzichtet, da diese für den indirekten Vergleich nicht relevant ist.

Die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte fand auf Basis der Sicherheitspopulation statt. Diese umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und für die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit stattgefunden hatte.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, da nur ein einziger Patient in der Studie TIVO-1 in der Population B vorlag. Ein Vergleich ist somit nicht möglich. Daher wurde auf Analysen dieses einzelnen Patienten im gesamten Dossier verzichtet.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib lag eine direkt vergleichende Studie vor. Daher wurden für die Population C alle im SAP *a priori* geplanten Analysen sowie die für die Dossiererstellung geforderten Analysen durchgeführt und dargestellt.

Die Analyse der Endpunkte wurde analog zur Analyse für die gesamte Studienpopulation durchgeführt. Details zu den Analysen sind dort beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und

methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analysen durchgeführt.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor. Bei der systematischen Literaturrecherche wurde für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zVT eine geeignete Studie mit Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib identifiziert. Da jeweils nur genau eine Studie für Tivozanib gegen den Brückenkomparator Sorafenib und Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib vorlag, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur genau eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für den Endpunkt PFS wurde im Studien-SAP eine Sensitivitätsanalyse geplant, indem die Per-Protokoll-Population verwendet wurde. Da die Per-Protokoll-Population für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, wurde im Modul 4 auf eine Darstellung dieser Analyse verzichtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und die weiteren Endpunkte wurden im Studien-SAP keine Sensitivitätsanalysen geplant und auch *post-hoc* keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population A lag keine direkte Evidenz für Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Der dargestellte indirekte Vergleich beruht auf jeweils einer Studie, sodass hier keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt wurden.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für den Endpunkt PFS wurde im Studien-SAP eine Sensitivitätsanalyse geplant, indem die Per-Protokoll-Population verwendet wurde. Da die Per-Protokoll-Population für die Nutzenbewertung nicht relevant ist, wurde im Modul 4 auf eine Darstellung dieser Analyse verzichtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und die weiteren Endpunkte wurden im Studien-SAP keine Sensitivitätsanalysen geplant und auch *post-hoc* keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen

aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Folgende Subgruppenanalysen wurden *a priori* für den primären Wirksamkeitsendpunkt der Studie TIVO-1 geplant:

Tabelle 4-9: *A priori* geplante Subgruppenanalysen der Studie TIVO-1

Alter	▪ <65 Jahre ▪ ≥65 Jahre
Geschlecht	▪ Männlich ▪ Weiblich
Ethnische Gruppe	▪ Weiß ▪ Nicht-weiß
ECOG-PS	▪ 0 ▪ 1
Zeit seit Diagnose	▪ <1 Jahr

	▪ ≥1 Jahr
Geographische Region	▪ Nordamerika/Westeuropa ▪ Zentral-/Osteuropa ▪ Rest der Welt
Anzahl früherer Therapien	▪ 0 ▪ 1
Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe	▪ 1 ▪ ≥2
Systolischer Blutdruck zu Baseline	▪ ≤140 mmHg ▪ >140 mmHg
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	▪ ≤90 mmHg ▪ >90 mmHg
MSKCC-Score zu Baseline	▪ Mittel (Score 1 oder 2) / schlecht (Score > 2) ▪ Vorteilhaft (Score 0)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen:

Die Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung für den Wirksamkeitsendpunkt berichtet, wie *a priori* im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen und im CSR (3) dargestellt. Dieser Wirksamkeitsendpunkt ist **PFS (IRR)**, das progressionsfreie Überleben gemäß unabhängiger Bewertung radiologischer Verfahren.

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable verwendet, um die Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal zu beurteilen. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Auf eine stratifizierte Analyse wurde verzichtet, da die Ereignisraten insbesondere in der Verträglichkeit zum Teil sehr klein waren und die Konvergenz der statistischen Modelle gewährleistet sein sollte. Es sollte vermieden werden, unterschiedlich spezifizierte Modelle für die Analysen zu verwenden.

Darstellung der Subgruppenanalysen:

Für die Darstellung des Nutzens wurden die *a priori* definierten Subgruppenanalysen im Dossier so präsentiert, wie sie auch im CSR berichtet sind, da auf diesem die Zulassung und die Bewertung des Nutzens beruht.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediäremn Risikoprofil)

Für Population A wurde ein indirekter Vergleich von Tivozanib gegen Sunitinib mit Brückenkomparator Sorafenib durchgeführt. Für die selektierte Studie von Sunitinib gegen Sorafenib („SWITCH“, (31)) lagen Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor. Für die Studie TIVO-1 (Tivozanib gegen Sorafenib, (3, 22)) wurden die entsprechenden Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) durchgeführt, um den indirekten Vergleich berechnen zu können.

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der Studie SWITCH für den Vergleich von Sunitinib gegen Sorafenib berichtet:

Tabelle 4-10: Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich von Tivozanib gegen Sunitinib

Alter	▪ ≤65 Jahre ▪ >65 Jahre
Geschlecht	▪ Männlich ▪ Weiblich
ECOG-PS	▪ 0 ▪ 1
MSKCC zu Baseline	▪ Mittel (Score 1 oder 2) ▪ Vorteilhaft (Score 0)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center	

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable verwendet, um die Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal zu beurteilen. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Auf eine stratifizierte Analyse wurde verzichtet, da die Ereignisraten insbesondere in der Verträglichkeit zum Teil sehr klein waren und die Konvergenz der statistischen Modelle gewährleistet sein sollte. Es sollte vermieden werden, unterschiedlich spezifizierte Modelle für die Analysen zu verwenden.

Darstellung der Subgruppenanalysen:

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt separat dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurden dabei Endpunkte mit einem Interaktions-p-Wert von <0,05 als Beleg für eine Interaktion interpretiert (16).

Im Modul 4 wurden alle durchgeführten Subgruppenanalysen mit Ergebnissen dargestellt.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Die in Tabelle 4-9 dargestellten Subgruppenanalysen wurden *a priori* für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie TIVO-1 geplant und für die Population C dargestellt.

Dies gilt nicht für die Unterscheidung nach Anzahl der Vortherapien (0 oder 1):

Population C umfasst nur die Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung. Die Betrachtung der *a priori* geplanten Subgruppenanalyse nach Anzahl früherer Therapien (0 oder 1) ist daher hier nicht angezeigt (Anzahl der Vortherapien für alle Patienten in Population C = 1). Daher wird in den folgenden Tabellen die Subgruppenkategorie „Anzahl früherer Therapien“ nicht dargestellt.

Durchführung der explorativen Subgruppenanalysen:

Die Subgruppenanalysen wurden im vorliegenden Dossier zur Zusatznutzenbewertung nicht nur für Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt wie *a priori* im Statistischen Analyseplan (SAP) vorgesehen, sondern für alle zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib herangezogenen Endpunkte.

Diese Endpunkte sind:

- Gesamtüberleben
- PFS (IRR)
- PFS (Prüfarzt)
- FSKI-DRS
- EQ-5D-VAS

- FACT-G
- Verträglichkeit:
    - Jegliches UE
    - UE mit CTCAE-Grad ≥3
    - Schwerwiegende UE
    - Therapieabbruch wegen UE
    - Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3
        - Lipase erhöht
        - Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)
        - Hypertonie

Für die Subgruppenanalysen wurde ein zweiseitiges unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell für proportionale Hazards mit Behandlung als unabhängige Variable verwendet, um die Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal zu beurteilen. Das dazugehörige 95 %-KI wurde ebenfalls berechnet. Die Subgruppenanalysen wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Auf eine stratifizierte Analyse wurde verzichtet, da die Ereignisraten insbesondere in der Verträglichkeit zum Teil sehr klein waren und die Konvergenz der statistischen Modelle gewährleistet sein sollte. Es sollte vermieden werden, unterschiedlich spezifizierte Modelle für die Analysen zu verwenden.

Darstellung der Subgruppenanalysen:

Die Ergebnisse des Interaktionstests wurden für jeden Endpunkt separat dargestellt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurden dabei Endpunkte mit einem Interaktions-p-Wert von <0,05 als Beleg für eine Interaktion interpretiert (16).

Im Modul 4 wurden die p-Werte der Interaktionstests in einer Tabelle zusammengefasst und die Subgruppenanalysen mit Ergebnissen dargestellt, für die der p-Wert auf Interaktion signifikant war ($p<0.05$).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen"[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen"[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen"[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen (32-35). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für die gesamte Studienpopulation wurde zur Darstellung des Nutzens kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population A wurde ein adjustierter indirekter Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sunitinib über den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher *et al*. verwendet (36). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Tivozanib und die zVT entsprachen den *a priori* geplanten primären Analysen.

Als Brückenkomparator wurde Sorafenib gewählt, da nur für diesen Komparator sowohl eine Studie mit Vergleich gegen Tivozanib als auch eine Studie mit Vergleich gegen Sunitinib in der Population A identifiziert wurde. Da nur jeweils eine Studie für Tivozanib gegen Sorafenib und für Sunitinib gegen Sorafenib vorlag, konnte keine Prüfung der Homogenität und Ähnlichkeit der verwendeten Studien für Tivozanib bzw. für Sunitinib durchgeführt werden.

Für den indirekten Vergleich wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Der Computercode für den indirekten Vergleich ist in Modul 5 hinterlegt. Formal wurde der indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes Odds Ratio, bzw. relatives Risiko) zwischen Tivozanib und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der zVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Tivozanib (A) vs. zVT (B) kann dann durch $\psi_{AB} = \psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\mathrm{Var}(\psi_{AB}) = \mathrm{Var}(\psi_A) + \mathrm{Var}(\psi_B)$, sodass ein $(1 - \alpha)$-Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\mathrm{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1 - \alpha/2)$-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit

dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-Odds Ratio, bzw. für das logarithmierte relative Risiko, sodass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für die Odds Ratio bzw. für das relative Risiko zu erhalten.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen wird zu den Häufigkeiten der Wert 1/2 addiert, um Odds Ratios und Varianzen zu berechnen (siehe z. B. IQWiG-Methodenpapier, (16)).

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Tivozanib und der zVT Sunitinib für die Population A vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Der indirekte Vergleich wurde für all diejenigen Endpunkte durchgeführt, wo die Ergebnisse sowohl für Tivozanib als auch für die zVT vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da für die zVT Sunitinib nur eine Studie vorlag.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population C liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TIVO-1 AV-951-09-301 (A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma) NCT01030783	ja	ja*	abgeschlossen	Februar 2010 bis Juni 2013	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
TIVO-1-Anschlussstudie AV-951-09-902 (An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)) NCT01076010	nein	ja*	abgeschlossen	März 2010 bis Juli 2014	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
AV-951-15-303 A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC NCT02627963	nein	ja*	laufend	April 2016 bis voraussichtlich August 2018	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
AV-951-07-201 A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma NCT00502307	nein	ja*	abgeschlossen	Oktober 2007 bis August 2010	Tivozanib vs. Placebo Phase II
AV-951-12-205 A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (TAURUS) NCT01673386	Nein	ja*	abgebrochen	Juli 2012 bis Januar 2014	Tivozanib vs. Sunitinib Phase II
* Sponsor dieser Studien war der pU AVEO Pharmaceuticals Inc., der die Verwertungsrechte für Tivozanib im Europäischen Wirtschaftsraum an EUSA Pharma, den pU dieses Dossiers, abgetreten hat.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Informationsstand am 21. August 2017 ab.

Es sind nur RCT aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TIVO-1-Anschlussstudie AV-951-09-902 (An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)) NCT01076010	Anschlussstudie, keine für die Dossierfragestellung relevanten Daten
AV-951-15-303 A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC NCT02627963	Es liegen noch keine Daten vor.
AV-951-07-201 A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma NCT00502307	• Studienmedikation in dieser Phase-II-Studie nur für 16 Wochen verabreicht • Keine Daten zu Gesamtüberleben oder Lebensqualität erhoben
AV-951-12-205 A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (TAURUS) NCT01673386	Studie wurde frühzeitig abgebrochen. Es liegen keine Ergebnisse vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Um direkt vergleichende Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib für Population A, Temsirolimus für Population B, Sorafenib für Population C) zu identifizieren, wurde zuletzt am 15. August 2017 eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt, unter Verwendung der in Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie. Die Suche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library vorgenommen.

Hierbei wurden insgesamt 232 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-6) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

Es konnte hierbei eine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert werden, in der Tivozanib mit Sorafenib (zVT für Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen) direkt verglichen wurde:

TIVO-1 (22).

Dies ist die Zulassungsstudie für Tivozanib; sie wird zur Darstellung des medizinischen Nutzens (gesamte Zielpopulation) sowie zur Darstellung des therapeutisch bedeutsamen medizinischen Zusatznutzens für die Population C herangezogen.

Hinsichtlich der Populationen A und B (Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bei gutem/intermediären bzw. ungünstigen Risikoprofil) wurde hingegen keine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert, in der Tivozanib mit der jeweils zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt verglichen worden wäre.

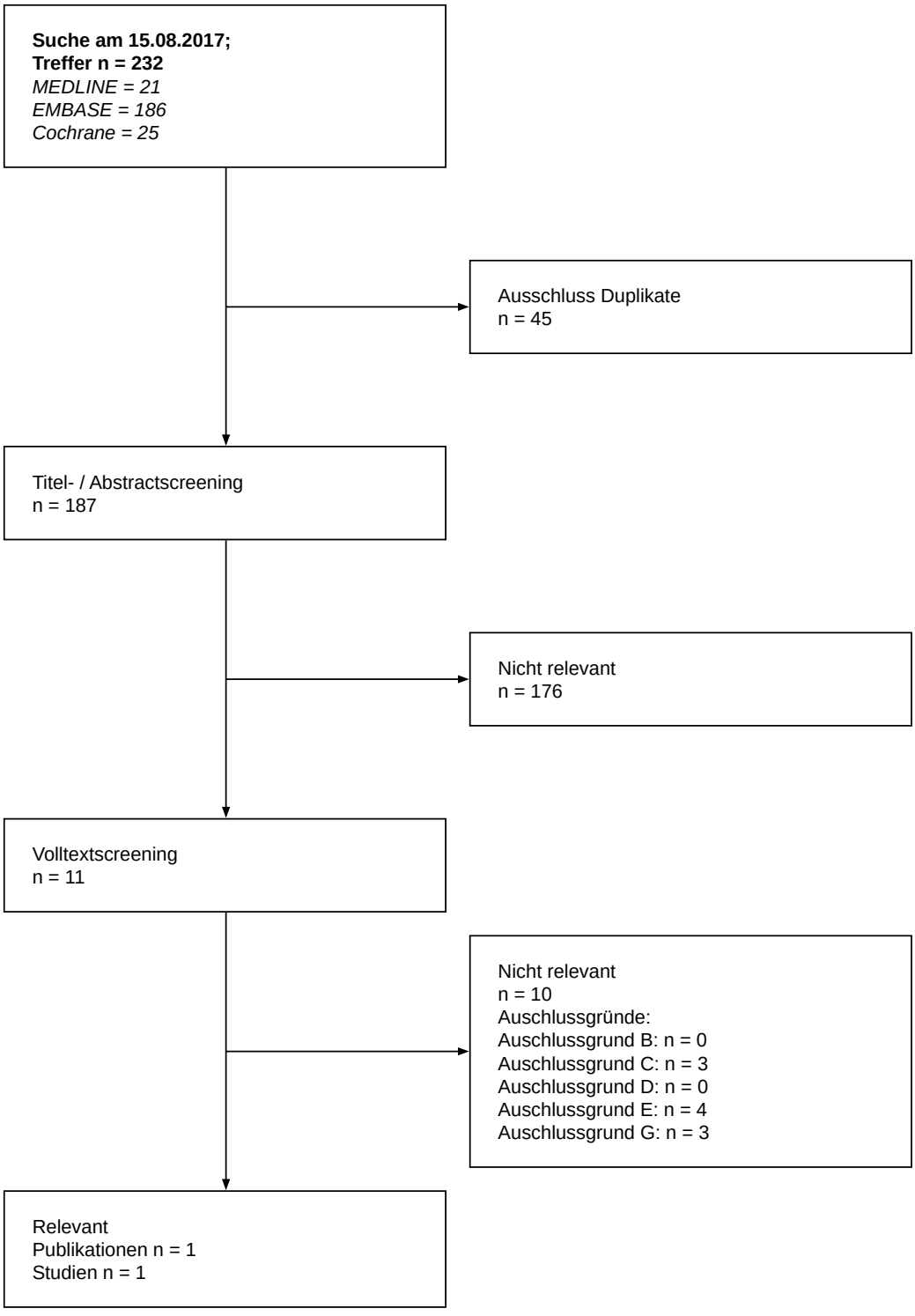


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TIVO-1	Clinicaltrials.gov: NCT01030783 (37) EU-CTR: (38) WHO ICTRP: (39)	ja	ja (22)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Studienregistersuche zuletzt durchgeführt am 21. August 2017.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand der Studienregister am 21. August 2017 ab.

Tabelle 4-14: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

Einträge aus clinicaltrials.gov	10
Einträge aus WHO ohne Doppelungen	2
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	8

Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	0
	Total 20
Relevante Studien	1

Die Studienregistersuche wurde gemäß der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP und PharmNet.Bund durchgeführt. Dabei wurden 20 Studien (nach Ausschluss von Doppelungen) identifiziert (siehe Tabelle 4-14). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-6) wurden 19 Studien ausgeschlossen; diese sind in Anhang 4-D mit dem jeweiligen Ausschlussgrund aufgelistet. Es konnte mit der Studie TIVO-1 (NCT01030783) eine Studie identifiziert werden, die sich für einen direkten Vergleich zwischen Tivozanib und Sorafenib (zVT für Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Zytokin-Vorbehandlung) eignet. Für einen direkten Vergleich von Tivozanib mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien für Populationen A und B (Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib bzw. Temsirolimus) konnte keine geeignete Studie identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
TIVO-1	ja	ja[d]	nein	ja (3)	ja (37-39)	ja (22)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sponsor dieser Studien war der pU AVEO Pharmaceuticals Inc., der die Verwertungsrechte für Tivozanib im Europäischen Wirtschaftsraum an EUSA Pharma, den pU dieses Dossiers, abgetreten hat.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/ einfach verblin-det/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
TIVO-1	Randomisiert, offen	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (ohne vorherige Therapie mit Behandlungen, die gegen VEGF oder den mTOR-Signalweg gerichtet sind, mit oder ohne Vorbehandlung mit Zytokinen)	Tivozanib (N = 260) Sorafenib (N = 257)	Behandlungsbeginn innerhalb von 10 Tagen nach Randomisierung Behandlung bis zum Eintreten von • Tod • Unverträglichkeit • Krankheits-progression • Protokollverletzung • Schwangerschaft • Abbruch auf Wunsch des Patienten Nachbeobachtung: bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung. Follow-up zunächst nach 30 Tagen und dann alle 2 Monate. Möglichkeit zur Teilnahme an Anschlussstudie AV-951-09-902 (NCT01076010).	2/2010 – 6/2013 76 Zentren in 15 Ländern (Bulgarien, Chile, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (Gesamtüberleben), Gesamtansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens, Toxizität, Verträglichkeit

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1: Tivozanib	Gruppe 2: Sorafenib
TIVO-1	Tivozanib Kapseln, 1,5 mg einmal täglich, oral gegeben. Ein Zyklus besteht aus 3 Wochen mit Behandlung gefolgt von einer Woche ohne Behandlung.	Sorafenib Tabletten, 400 mg zweimal täglich, oral gegeben. Ein Zyklus besteht aus 4 Wochen mit Therapie

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib - Gesamte Studienpopulation

	Gesamte Studienpopulation	
	Tivozanib (N = 260)	**Sorafenib (N = 257)**
Geschlecht [n (%)]		
Männlich	185 (71,2)	189 (73,5)
Weiblich	75 (28,8)	68 (26,5)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	58.2 (9,96)	58,4 (9,57)
Median	59,0	59,0
Range	23 – 83	23 – 85
Altersgruppe [n (%)]		
<65 Jahre	195 (75,0)	193 (75,1)
≥65 Jahre	65 (25,0)	64 (24,9)
Ethnische Herkunft [n (%)]		
Kaukasisch	249 (95,8)	249 (96,9)
Asiatisch	10 (3,8)	8 (3,1)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,4)	0 (0,0)
Ethnizität [n (%)]		
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	254 (97,7)	244 (94,9)
Unbekannt	4 (1,5)	4 (1,6)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (0,8)	9 (3,5)
Geographische Region [n (%)]		
Zentral-/Osteuropa	229 (88,1)	228 (88,7)
Nordamerika/Westeuropa	22 (8,5)	18 (7,0)
Rest der Welt	9 (3,5)	11 (4,3)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (Standardabweichung)	80,70 (17,091)	80.08 (16.042)
Median	79,00	79.20
Range	44,0 – 137,0	43.0-138.8
Größe (cm)		
Mittelwert (Standardabweichung)	171,41 (8,465)	171,33 (9,151)
Median	173,00	172,00
Range	145,0 – 190,0	145,0 – 203,0
Body mass index (kg/m^3)		
Mittelwert (Standardabweichung)	27,38 (5,123)	27,28 (5,037)
Median	26,95	26,50
Range	17,0 – 47,8	16,3-49,2
Baseline systolischer Blutdruck [n (%)]		
≤140 mmHg	243 (93,5)	233 (90,7)
>140 mmHg	17 (6,5)	24 (9,3)
Baseline diastolischer Blutdruck [n (%)]		
≤90 mmHg	254 (97,7)	238 (92,6)
>90 mmHg	6 (2,3)	19 (7,4)
Baseline-ECOG-PS [n (%)]		
0	116 (44,6)	139 (54,1)
1	144 (55,4)	118 (45,9)

	Gesamte Studienpopulation	
	Tivozanib (N = 260)	**Sorafenib (N = 257)**
Zeit seit letztem Relapse oder Staging (Monate)		
N	242	235
Mittelwert (Standardabweichung)	6,0 (13,13)	5,3 (8,86)
Median	2,1	2,0
Range	0,2 – 144,2	0,1 – 56,8
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe [n (%)]		
1	16 (6,2)	17 (6,6)
≥2	244 (93,8)	240 (93,4)
Anzahl vorangegangener Behandlungen wegen metastatischer Erkrankung [n (%)]		
0	181 (69,6)	181 (70,4)
1	78 (30,0)	76 (29,6)
2	1 (0,4)	0 (0,0)

In der nachfolgenden Tabelle 4-19 werden die Charakteristika der Studie TIVO-1 für die Populationen A und C dargestellt. Für Population B lag in der Studie TIVO-1 nur ein Patient vor. Da kein Vergleich möglich ist, wird auf die Darstellung der Population B verzichtet.

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib - Populationen A und C

	Population A		Population C	
	Tivozanib (N = 181)	**Sorafenib (N = 181)**	**Tivozanib (N = 79)**	**Sorafenib (N = 75)**
Geschlecht [n (%)]				
Männlich	134 (74,0)	136 (75,1)	51 (64,6)	52 (69,3)
Weiblich	47 (26,0)	45 (24,9)	28 (35,4)	23 (30,7)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (Standardabweichung)	57,5 (9,87)	58,5 (10,27)	59,7 (10,04)	58,1 (7,57)
Median	59,0	59,0	61,0	59,0
Range	23 – 83	23 – 85	27 – 82	34 – 75
Altersgruppe [n (%)]				
< 65 Jahre	138 (76,2)	129 (71,3)	57 (72,2)	64 (85,3)
≥ 65 Jahre	43 (23,8)	52 (28,7)	22 (27,9)	11 (14,7)
Ethnische Herkunft [n (%)]				
Kaukasisch	173 (95,6)	173 (95,6)	76 (96,2)	75 (100,0)
Asiatisch	7 (3,9)	8 (4,4)	3 (3,8)	0 (0,0)
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnizität [n (%)]				
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	179 (98,9)	170 (93,9)	75 (94,9)	73 (97,3)
Unbekannt	0 (0,0)	4 (2,2)	4 (5,1)	0 (0,0)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (1,1)	7 (3,9)	0 (0,0)	2 (2,7)
Geographische Region [n (%)]				
Zentral-/Osteuropa	154 (85,1)	155 (85,6)	75 (94,9)	72 (96,0)
Nordamerika/Westeuropa	19 (10,5)	15 (8,3)	3 (3,8)	3 (4,0)
Rest der Welt	8 (4,4)	11 (6,1)	1 (1,3)	0 (0,0)
Gewicht (kg)				
Mittelwert (Standardabweichung)	81,4 (17,68)	80,0 (16,37)	79,0 (15,65)	80,4 (15,40)
Median	80,0	79,0	76,8	81,0
Range	44,0 – 137,0	43,0 – 138,8	47,0 – 128,0	50,0 – 119,0
Größe (cm)				
Mittelwert (Standardabweichung)	172,1 (8,31)	171,8 (9,48)	169,9 (8,68)	170,2 (8,32)

	Population A		Population C	
	Tivozanib (N = 181)	**Sorafenib (N = 181)**	**Tivozanib (N = 79)**	**Sorafenib (N = 75)**
Median	174,0	173,0	171,0	172,0
Range	145 – 188	145 – 203	152 – 190	151 – 186
Body-Mass-Index (kg/m²)				
Mittelwert (Standardabweichung)	27,4 (5,44)	27,1 (5,11)	27,3 (4,35)	27,7 (4,89)
Median	26,5	26,5	27,4	26,9
Range	17,0 – 47,8	16,3 – 49,2	17,7 – 39,2	17,9 – 40,2
Baseline systolischer Blutdruck [n (%)]				
≤140 mmHg	169 (93,4)	162 (89,5)	74 (93,7)	70 (93,3)
>140 mmHg	12 (6,6)	19 (10,5)	5 (6,3)	5 (6,7)
Baseline diastolischer Blutdruck [n (%)]				
≤90 mmHg	176 (97,2)	167 (92,3)	78 (98,7)	70 (93,3)
>90 mmHg	5 (2,8)	14 (7,7)	1 (1,3)	5 (6,7)
Baseline ECOG-PS [n (%)]				
0	85 (47,0)	96 (53,0)	31 (39,2)	43 (57,3)
1	96 (53,0)	85 (47,0)	48 (60,8)	32 (42,7)
Zeit seit letztem Relapse oder Staging (Monate)				
N	173	166	69	68
Mittelwert (Standardabweichung)	4,6 (13,0)	3,5 (5,93)	9,4 (12,84)	9,2 (11,15)
Median	1,8	1,7	4,3	4,7
Range	0,2 – 144,2	0,1 – 45,3	0,4 – 65,9	0,3 – 49,4
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe [n (%)]				
1	13 (7,2)	12 (6,6)	4 (5,1)	5 (6,7)
≥2	168 (92,8)	169 (93,4)	75 (94,9)	70 (93,3)
Anzahl vorangegangener Behandlungen wegen metastatischer Erkrankung [n (%)]				
0	181 (100,0)	181 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1	0 (0,0)	0 (0,0)	78 (98,7)	75 (100,0)
2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3)	0 (0,0)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für die Bewertung des (Zusatz-)Nutzens von Tivozanib wird die Studie TIVO-1 herangezogen. Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben (3).

Studiendesign

Bei der Studie TIVO-1 handelt es sich um eine multizentrisch, randomisiert, offen durchgeführte Phase-III-Studie in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden, mit oder ohne Vorbehandlung mit Zytokinen. Es gab zwei Studienarme: Behandlung mit Tivozanib und Behandlung mit Sorafenib.

Bei der Studie waren 76 Studienzentren in 15 Ländern (Bulgarien, Chile, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt.

Es wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). Dann wurden die Patienten in eine der Behandlungsgruppen randomisiert. Der Behandlungsbeginn war innerhalb von 10 Tagen nach Randomisierung vorgesehen. Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Unverträglichkeit, Krankheitsprogression, Protokollverletzung, Schwangerschaft, Abbruch auf Wunsch des Patienten. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung. Die unerwünschten Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung dokumentiert. Den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe wurde die Möglichkeit der Teilnahme an der einarmigen Anschlussstudie AV-951-09-902 (NCT01076010) angeboten. Hier wurden alle Patienten mit Tivozanib behandelt.

Im CSR sind alle Analysen für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Im vorliegenden Dossier wurden die Patienten den Populationen A bzw. C zugeordnet und separat analysiert. Es wurde im Rahmen von TIVO-1 nur ein Patient der Population B untersucht. Auf Basis dieses einen Patienten ist keine Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib möglich.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der beiden Studienarme zugeteilt (Gruppe 1: Tivozanib; Gruppe 2: Sorafenib), stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa; Zentral-/Osteuropa; Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen der metastasierten Erkrankung (0 oder 1) und der Anzahl metastasierter Lokalisationen oder Organe (1 oder ≥2, bewertet durch einen unabhängigen Radiologen). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice Response Systems (IVRS) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren infolge des Open-Label-Designs der Studie hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet. Da die Behandlungssequenz mittels IVRS verdeckt ermittelt wurde, war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie TIVO-1 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR), die Dauer des Ansprechens, die patientenberichteten Endpunkte FSKI-DRS, EQ-5D und FACT-G sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Tivozanib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- PFS
- Symptomatik anhand FSKI-DRS
- Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-G

Verträglichkeit

- Jegliche UE
- UE mit CTCAE-Grad ≥3
- Schwerwiegende UE
- Studienabbruch aufgrund von UE
- Einzele UE mit CTCAE-Grad ≥3

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt Gesamtüberleben** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde berechnet unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert sowie das dazugehörige 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Für den **Endpunkt PFS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert sowie das dazugehörige 95 %-KI berechnet.

Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Die Ergebnisse für die **Endpunkte FKSI-DRS, EQ-5D und FACT-G** wurden im CSR rein deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit der Studienmedikation im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden Studienarme der Studie TIVO-1 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug in der Population A bzw. C 57,5 bzw. 59,7 Jahre in der Tivozanib-Gruppe und 58,5 und 58,1 Jahre in der Sorafenib-Gruppe. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar innerhalb der Population A und C mit 74% und 65% in der Tivozanib-Gruppe und 75% bzw.

69% in der Sorafenib-Gruppe. 95,6% bzw. 96,2% der Patienten in der Tivozanib-Gruppe und 95,6% bzw. 100,0% der Patienten in der Kontrollgruppe zählten zur ethnischen Gruppe der Kaukasier in den Populationen A bzw. C.

Die weiteren Charakteristika waren jeweils innerhalb der Populationen A bzw. C ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-19).

Insgesamt kann somit in beiden Populationen von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TIVO-1 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der Patientengruppe mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Tivozanib gemäß Fachinformation behandelt wird. Die Intervention in der Studie TIVO-1 entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Darreichungsform von Tivozanib (19).

Wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind in der Studie TIVO-1 erfüllt. So gehört die Studienpopulation zu über 95 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Weiterhin sind in Deutschland etwa zwei Drittel der Nierenzellkarzinom-Patienten Männer (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Diese Geschlechterverteilung ist in guter Näherung in der Studie TIVO-1 erfüllt. Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom liegt in Deutschland bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Das mediane Alter der Studienpopulation der Studie TIVO-1 ist mit 59 Jahren niedriger – dies ist ein übliches Phänomen in vielen onkologischen Studien, das dadurch erklärt werden kann, dass die Bereitschaft jüngerer Patienten, an klinischen Studien teilzunehmen, höher ist. Zudem zeigten sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen keine Interaktionen bezüglich des Alters. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie TIVO-1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TIVO-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie TIVO-1 ist eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Response-Systems durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist sichergestellt, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität
	Gesamt-mortalität	PFS	Symptomatik anhand FSKI-DRS	Symptomatik anhand EQ-5D-VAS	FACT-G
TIVO-1	ja	ja	ja	ja	ja
PFS: progressionsfreies Überleben					

Studie	Verträglichkeit[a]
TIVO-1	ja
(a) Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als: jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE und einzelne UE	

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität
	Gesamt-mortalität	PFS	Symptomatik anhand FSKI-DRS	Symptomatik anhand EQ-5D-VAS	FACT-G
TIVO-1	ja	ja	ja	ja	ja
PFS: progressionsfreies Überleben					

Studie	Verträglichkeit[a]
TIVO-1	ja
(a) Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als: jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE und einzelne UE	

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtmortalität (OS) – Mortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Gesamtmortalität

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Lost-to-follow-up-Patienten und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie bekanntermaßen am Leben waren. Die Überlebenszeit-Kurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Tivozanib vs. Sorafenib mit dem zugehörigen 95 %-KI für das Gesamtüberleben zu berechnen. Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde die Population C dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Da die Folgetherapien in Osteuropa, Russland und der Ukraine zwischen den Behandlungsarmen deutlich voneinander abwichen und auch ein Cross-over von Sorafenib auf Tivozanib erlaubt war, liegt eine Verzerrung zuungunsten von Tivozanib vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Gesamtüberleben (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT-Population)	133/260 (51,15)	28,2 [22,5; 33,0]	121/257 (47,08)	30,8 [28,4; 33,3]	1,147 [0,896; 1,470] 0,2758

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
KI = KonfidenzintervallStratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.					

Im Gesamtüberleben zeigte sich in der gesamten Studienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,147 (95%-KI [0,896; 1,470]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

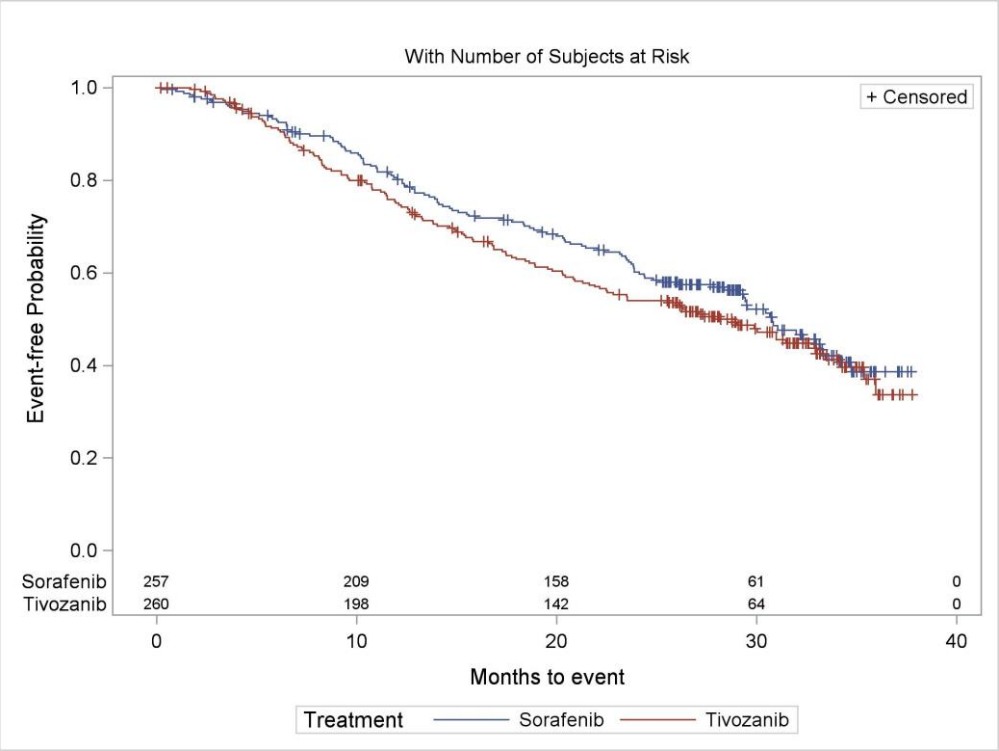


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

In der folgenden Tabelle sind die auf die Studienmedikation folgenden Therapien dargestellt. In der gesamten Studienpopulation zeigen sich deutliche und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 63 % der Patienten des Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 68 % der Patienten im Sorafenib-Arm eine Folgetherapie, wohingegen nur 32 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie hatten. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Folgetherapien - Gesamte Studienpopulation

Folgetherapie	**Tivozanib N = 260[(1)]**	**Sorafenib N = 257[(1)]**
	n (%)[(2)]	**n (%)[(2)]**
Patienten mit Folgetherapien[(3)], insgesamt	81 (31,2)	174 (67,7)
Davon:		
Cross-over zu Tivozanib	0 (0,0)	161 (62,6)
Sonstige zielgerichtete Therapie	53 (20,4)	33 (12,8)
Immunotherapie	20 (76,9)	11 (4,3)
Radiotherapie	13 (5,0)	5 (1,9)
Chirurgischer Eingriff	3 (1,2)	1 (0,4)
Tamoxifen	5 (1,9)	0 (0,0)
Zytotoxische Chemotherapie	2 (0,8)	2 (0,8)
Pflanzliche Therapie	1 (0,4)	0 (0,0)
Acidum zoledronicum	1 (0,4)	0 (0,0)
Provera	0 (0,0)	1 (0,4)

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Gesamtüberleben (Monate)					
Population C (ITT-Population)	36/79 (45,57)	31,0 [17,7; NA]	33/75 (44,00)	33,2 [23,9; NA]	1,047 [0,648; 1,692] 0,8510

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,047 (95%-KI [0,648; 1,692]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

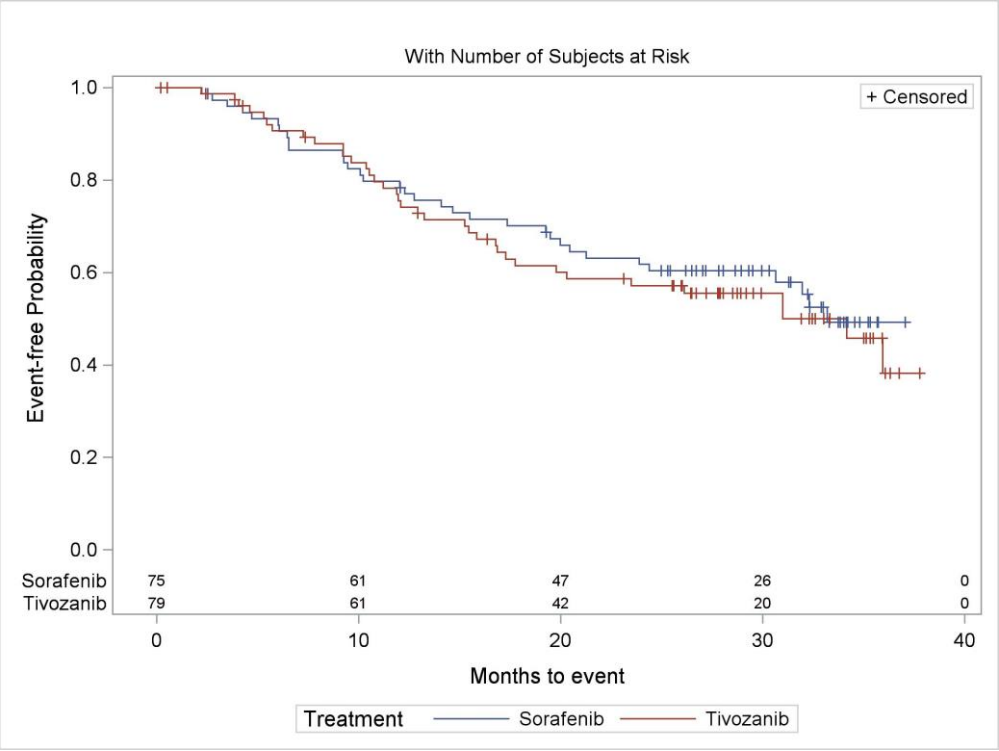


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

In der folgenden Tabelle sind die auf die Studienmedikation folgenden Therapien dargestellt. In der Population C zeigen sich deutliche und relevante Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen. Etwa 61 % der Patienten des Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 64 % der Patienten im Sorafenib-Arm eine Folgetherapie, wohingegen nur 34 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie hatten. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Folgetherapien - Population C

Folgetherapie	**Tivozanib N = 79[1]**	**Sorafenib N = 75[1]**
	n (%)[2]	**n (%)[2]**
Patienten mit Folgetherapien[3]	27 (34,2)	48 (64,0)
Davon:		
Cross-over zu Tivozanib	0 (0,0)	46 (61,3)
Zielgerichtete Therapie	16 (20,3)	11 (14,7)
Immunotherapie	6 (7,6)	4 (5,3)
Radiotherapie	6 (7,6)	1 (1,3)
Chirurgischer Eingriff	0 (0,0)	1 (1,3)
Tamoxifen	3 (3,8)	0 (0,0)
Zytotoxische Chemotherapie	1 (1,3)	2 (2,7)
Acidum zoledronicum	1 (1,3)	0 (0,0)
Provera	0 (0,0)	1 (1,3)

(1) Alle randomisierten Patienten (ITT-Population).
(2) Prozentangaben basierend auf der ITT-Population.
(3) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da mit TIVO-1 nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, da die Folgebehandlungen nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – Morbidität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.0 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt (Investigator) und durch ein unabhängiges radiologisches Review (IRR). Die Überlebenszeitenkurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Tivozanib gegenüber Sorafenib mit dem zugehörigen 95 %-KI zu berechnen. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt. Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde die Population C dargestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt PFS wurde sowohl durch unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren (IRR: independent radiological review) als auch durch den Prüfarzt erhoben. Es werden im Folgenden die Ergebnisse aus beiden Bewertungsverfahren dargestellt.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt PFS (IRR) für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Progressionsfreies Überleben (IRR) (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT-Population)	156/260 (60,00)	11,5 [9,2; 14,7]	170/257 (66,15)	9,1 [7,3; 9,5]	0,795 [0,638; 0,990] 0,0399

KI = Konfidenzintervall; IRR: independent radiological review (unabhängige Bewertung radiologischer Verfahren)
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im PFS (IRR) zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten Tivozanib mit einem HR von 0,795 (95%-KI [0,638; 0,990]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen diesen Unterschied zwischen den Gruppen.

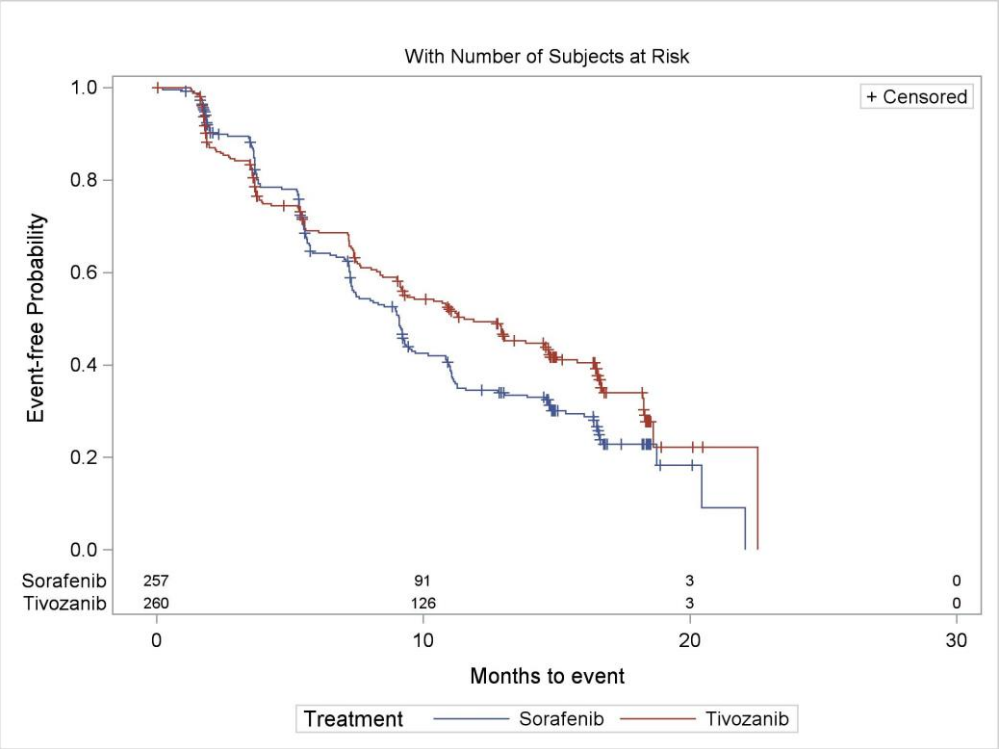


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt PFS (Prüfarzt) für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes) (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT-Population)	187/260 (71,92)	14,7 [11,0; 16,7]	200/257 (77,82)	9,7 [9,0; 11,0]	0,755 [0,617; 0,924] 0,0061

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten Tivozanib mit einem HR von 0,755 (95%-KI [0,617; 0,924]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich dieser Vorteil ebenfalls ablesen.

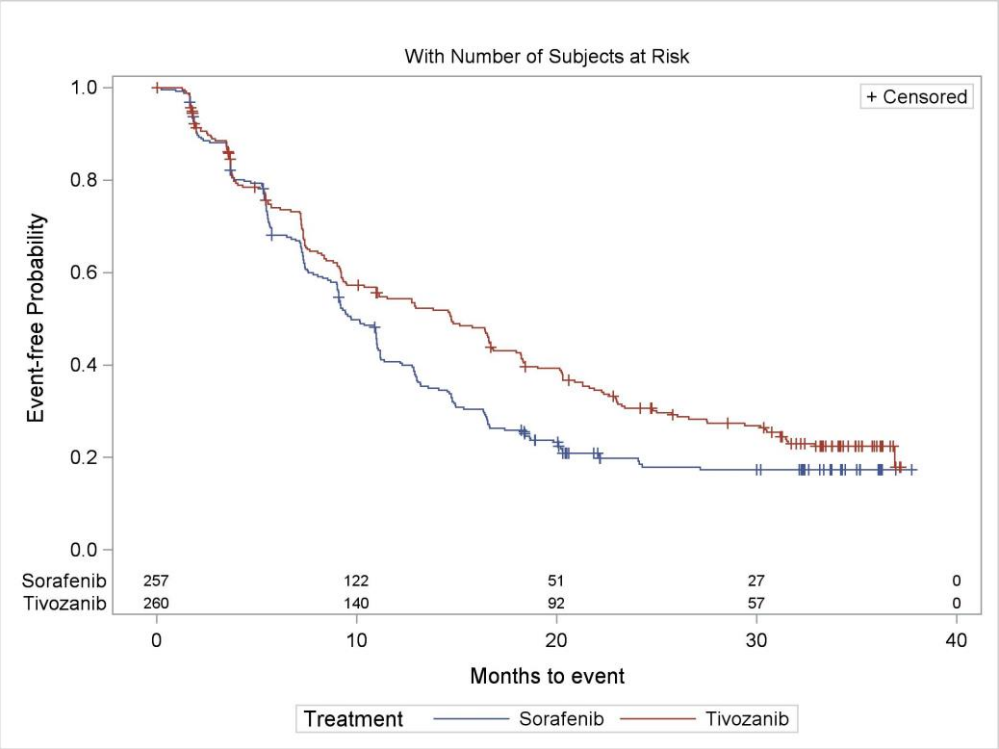


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Ergänzend wurden das Objektive Ansprechen analysiert, bestimmt sowohl über IRR als auch durch den Prüfarzt. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
Population	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RRR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p(CMH)**
Objektives Ansprechen (IRR)									
Gesamte Studienpopulation	260	86 (33,08)	257	60 (23,35)	1,628 [1,103;	1,429 [1,080;	0,700 [0,529;	0,093 [0,016;	0,0137

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
Population	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RRR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p(CMH)**
(ITT-Population)					2,402]	1,890]	0,926]	0,170]	

KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
ARR = Absolute Risikoreduktion
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
Datenschnitt: 20.01.2015

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
Population	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RRR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p(CMH)**
Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)									
Gesamte Studienpopulation (ITT-Population)	260	82 (31,54)	257	78 (30,35)	1,056 [0,726; 1,536]	1,064 [0,823; 1,376]	0,940 [0,727; 1,215]	0,005 [−0,075; 0,084]	0,7733

KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
ARR = Absolute Risikoreduktion
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
Datenschnitt: 20.01.2015

Auch im Endpunkt ORR (IRR) zeigten sich signifikante Vorteile für Tivozanib mit einem RRR von 0,700 mit einem 95%-KI von [0,529; 0,926], die den Nutzen von Tivozanib dokumentieren. Im ORR (Prüfarzt) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt PFS für Population C gezeigt, bestimmt sowohl über IRR als auch durch den Prüfarzt.

In Tabelle 4-35 sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt PFS (Prüfarzt) für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Progressionsfreies Überleben (IRR) (Monate)					
Population C (ITT-Population)	49/79 (62,03)	11,3 [7,4; 16,5]	50/75 (66,67)	9,1 [7,2; 11,1]	0,850 [0,567; 1,274] 0,4309

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im PFS (IRR) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,850 (95%-KI [0,567; 1,274]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

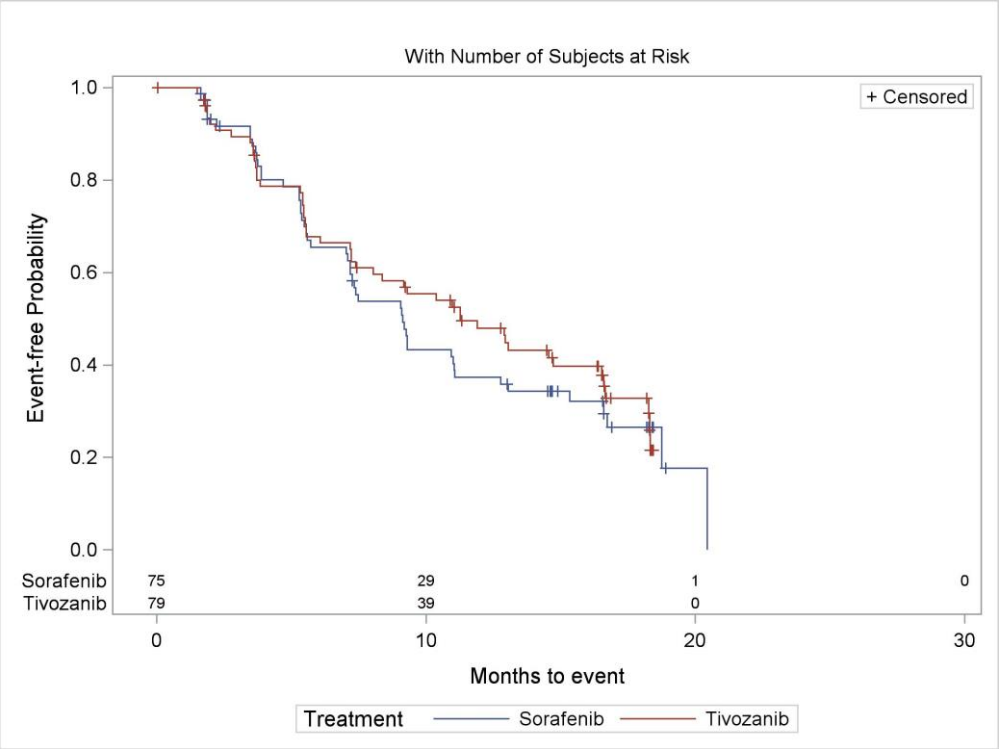


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt PFS (Prüfarzt) für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes) (Monate)					
Population C (ITT-Population)	56/79 (70,89)	12,9 [8,4; 21,3]	60/75 (80,00)	10,9 [7,3; 13,0]	0,722 [0,496; 1,051] 0,0878

KI = Konfidenzintervall

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,722 (95%-KI [0,496; 1,051]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ein Trend zugunsten Tivozanib ablesen.

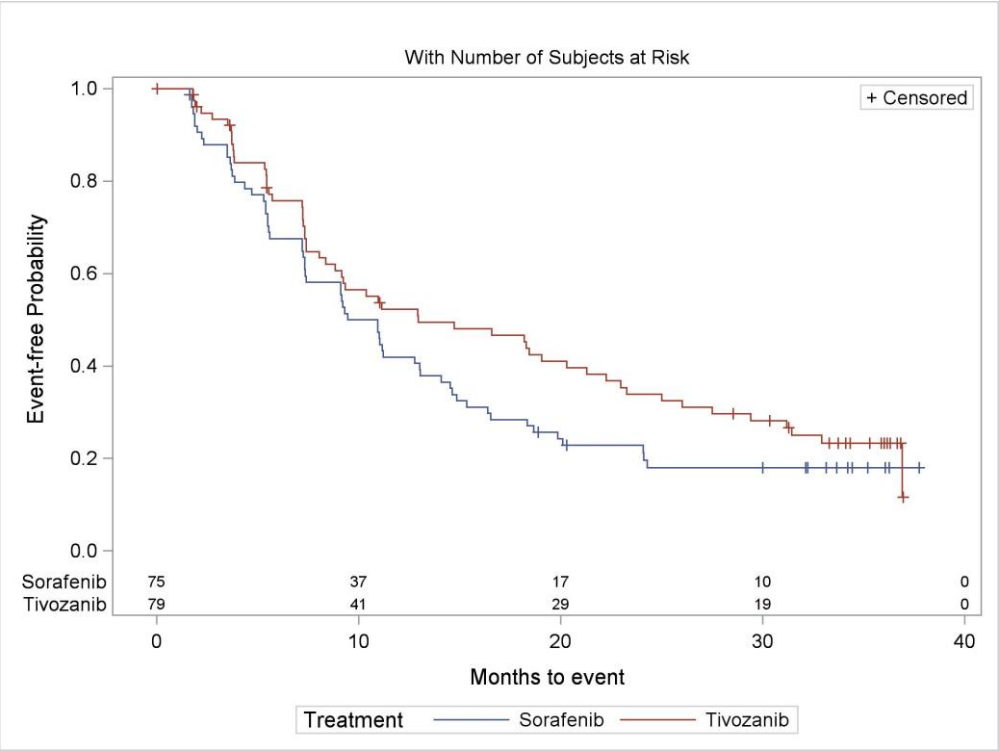


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Ergänzend wurden das Objektive Ansprechen (IRR und Prüfarzt) analysiert. Die Ergebnisse sind im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
Population	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RRR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p(CMH)**
Objektives Ansprechen (IRR)									
Population C (ITT-Population)	79	24 (30,38)	75	16 (21,33)	1,583 [0,755; 3,317]	1,428 [0,829; 2,457]	0,701 [0,407; 1,206]	0,079 [-0,057; 0,216]	0,2274

KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
ARR = Absolute Risikoreduktion
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests
Datenschnitt: 20.01.2015

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
Population	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**	**RRR [95%-KI]**	**ARR [95%-KI]**	**p(CMH)**
Objektives Ansprechen (Bewertung des Prüfarztes)									
Population C (ITT-Population)	79	23 (29,11)	75	20 (26,67)	1,114 [0,545; 2,277]	1,132 [0,682; 1,880]	0,883 [0,532; 1,467]	0,010 [−0,131; 0,150]	0,7690

KI = Konfidenzintervall
OR = Odds Ratio
RR = Relatives Risiko
RRR = Invertiertes relatives Risiko (Reverse Relative Risk)
ARR = Absolute Risikoreduktion
p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
Datenschnitt: 20.01.2015

Auch im Endpunkt ORR (IRR) zeigen sich numerische, nicht signifikante Vorteile für Tivozanib mit einem RRR von 0,701 mit einem 95%-KI von [0,407; 1,206], die den Nutzen von Tivozanib unterstützen. Im ORR (Prüfarzt) zeigt sich ebenfalls ein numerischer, nicht signifikanter Trend zugunsten von Tivozanib (RRR = 0,883, 95%-KI [0,532; 1,467]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt PFS (IRR) und PFS (Prüfarzt) liegen nicht vor.

4.3.1.3.1.3 Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS – Morbidität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von FKSI-DRS

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Die patientenberichtete Symptomatik wurde anhand des FKSI-DRS-Fragebogens erhoben. Er beinhaltet 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenkrebs, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15-Fragebogens sind (Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fatigue, Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber). Für jede Frage hat der Patient 5 Antwortmöglichkeiten vorgegeben: 0 = überhaupt nicht, 1 = etwas, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr. Der Fragebogen wurde einmal unmittelbar vor Behandlungsbeginn, alle 4 Wochen während der Behandlungsphase, am Ende der Behandlungsphase und zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung 28 Tage nach Behandlungsende erhoben. Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde die Population C dargestellt. Folgende Analysen werden dargestellt: • Analyse der Scores zu Baseline • Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS definiert als einen Abfall um mindestens 3 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn; Zensierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben. Fragebögen gelten als beantwortet, wenn mindestens 50 % der Fragen (für den FKSI-DRS: mindestens 5 von 9 Fragen) beantwortet sind.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FKSI-DRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten für den FKSI-DRS aus der Studie TIVO-1 dargestellt. Für 99 % der Patienten lagen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Berücksichtigungsanteil FKSI-DRS	**Tivozanib (N = 260)**		**Sorafenib (N = 257)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	259	256 (98,8)	253	248 (98,0)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt 20.01.2015.				

Im ersten Schritt wird geprüft, ob die Ausgangswerte im FKSI-DRS zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die deskriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
FKSI-DRS				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	257	29,2 (4,8)	254	29,3 (5,1)

MW = Mittelwert
SD = Standardabweichung
FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
Datenschnitt: 20.01.2015

In der folgenden Abbildung ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg.

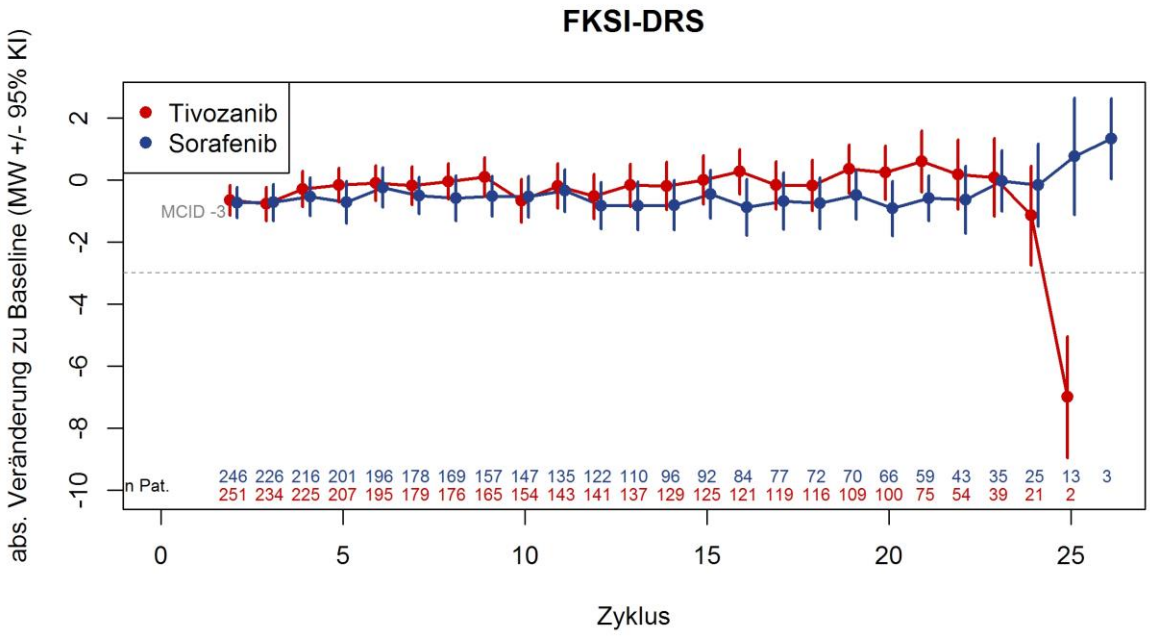


Abbildung 8: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Für den FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS um mindestens 3 Punkte“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	161/257 (62,65)	4,7 [2,8; 7,3]	161/249 (64,66)	2,8 [2,8; 5,3]	0,902 [0,725; 1,124] 0,3595

KI = Konfidenzintervall
FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

In der gesamten Studienpopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,902 (95%-KI [0,725; 1,124]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

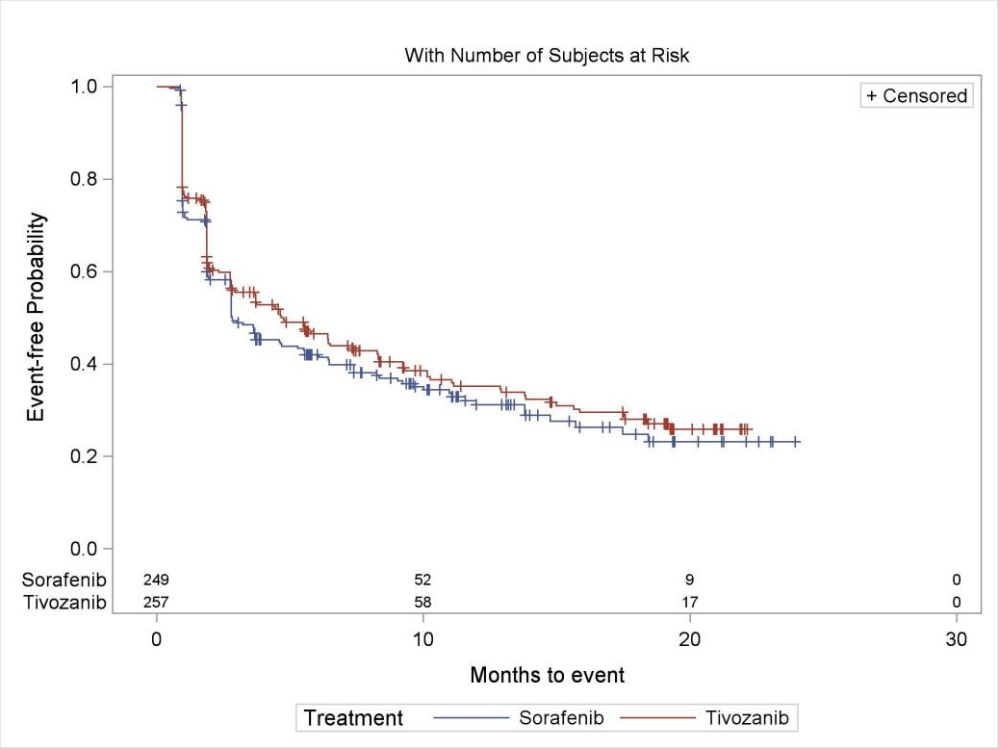


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten für den FKSI-DRS aus der Studie TIVO-1 dargestellt. Für 99 % der Patienten lagen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Berücksichtigungsanteil FKSI-DRS	**Tivozanib (N=79)**		**Sorafenib (N=75)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	78	77 (98,7)	75	74 (98,7)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt: 20.01.2015.				

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Ausgangswerte im FKSI-DRS zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die deskriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
FKSI-DRS				
Population C (ITT Population)	77	29,5 (4,2)	74	29,1 (5,5)

MW = Mittelwert
SD = Standardabweichung
FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
Datenschnitt: 20.01.2015

In der folgenden Abbildung ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg.

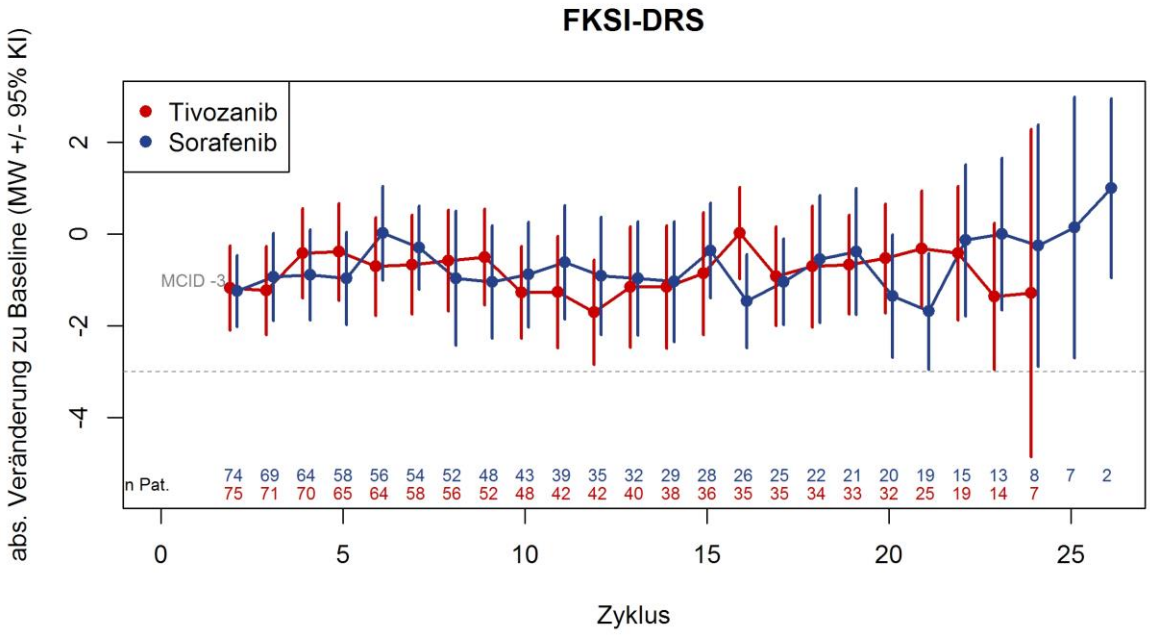


Abbildung 10: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Für den FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen zum Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse 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

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert[a]**
Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS (Monate)					
Population C (ITT Population)	53/77 (68,83)	4,6 [1,9; 8,3]	54/74 (72,97)	2,8 [1,9; 3,6]	0,775 [0,526; 1,142] 0,1968

KI = Konfidenzintervall
FKSI-DRS = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,775 (95%-KI [0,526; 1,142]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

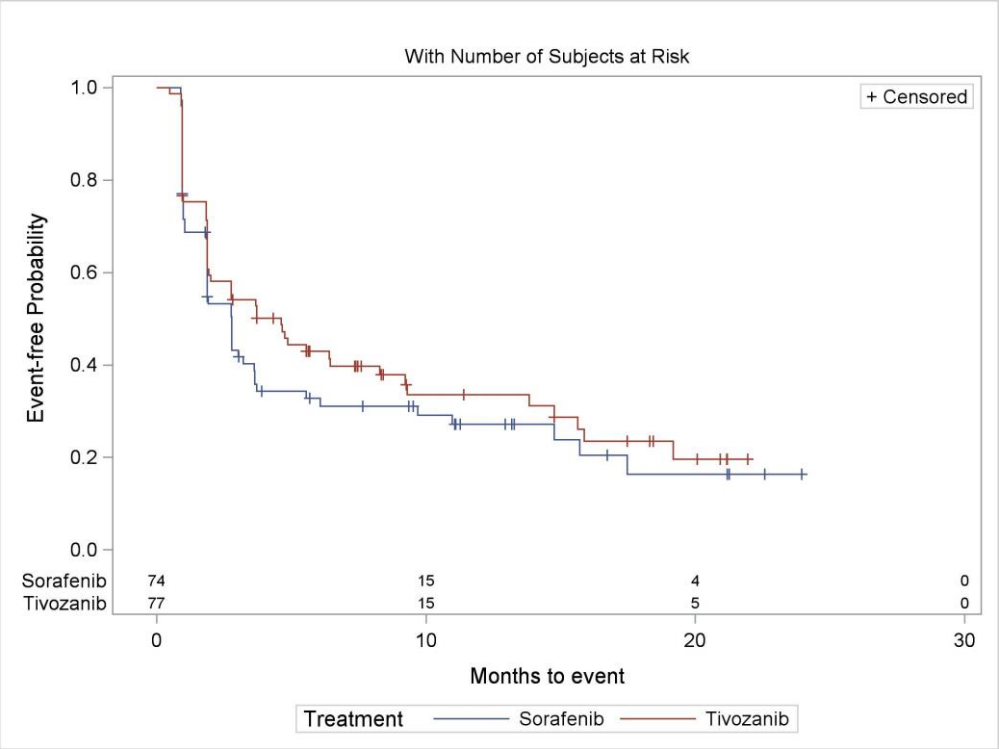


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt Symptomatik anhand FSKI-DRS liegen nicht vor.

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – Morbidität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten. Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde die Population C dargestellt. Die EQ-5D-VAS wurde für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Folgende Analysen werden dargestellt: • Analyse der EQ-5D-VAS zu Baseline • Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS definiert als einen Abfall um mindestens 7 mm im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn (Hauptanalyse) • Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS definiert als einen Abfall um mindestens 10 mm im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn (ergänzende Analyse) Zensierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt 77 von 79 (97 %) bzw. 75 von 75 (100 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten für den EQ-5D-VAS aus der Studie TIVO-1 dargestellt. Für 99 % bzw. 100 % der Patienten lagen in den beiden Behandlungsgruppen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-49: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Berücksichtigungsanteil EQ-5D VAS	**Tivozanib (N=260)**		**Sorafenib (N=257)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	259	256 (98,8)	253	248 (98,0)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt: 20.01.2015.				

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Ausgangswerte im EQ-5D-VAS zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die deskriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
EQ-5D-VAS				
Population C (ITT Population)	257	70,4 (18,7)	254	72,4 (17,5)

MW = Mittelwert
SD = Standardabweichung
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions
Datenschnitt: 20.01.2015

In der folgenden Abbildung ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg mit einem Trend zu höheren Werten für Tivozanib.

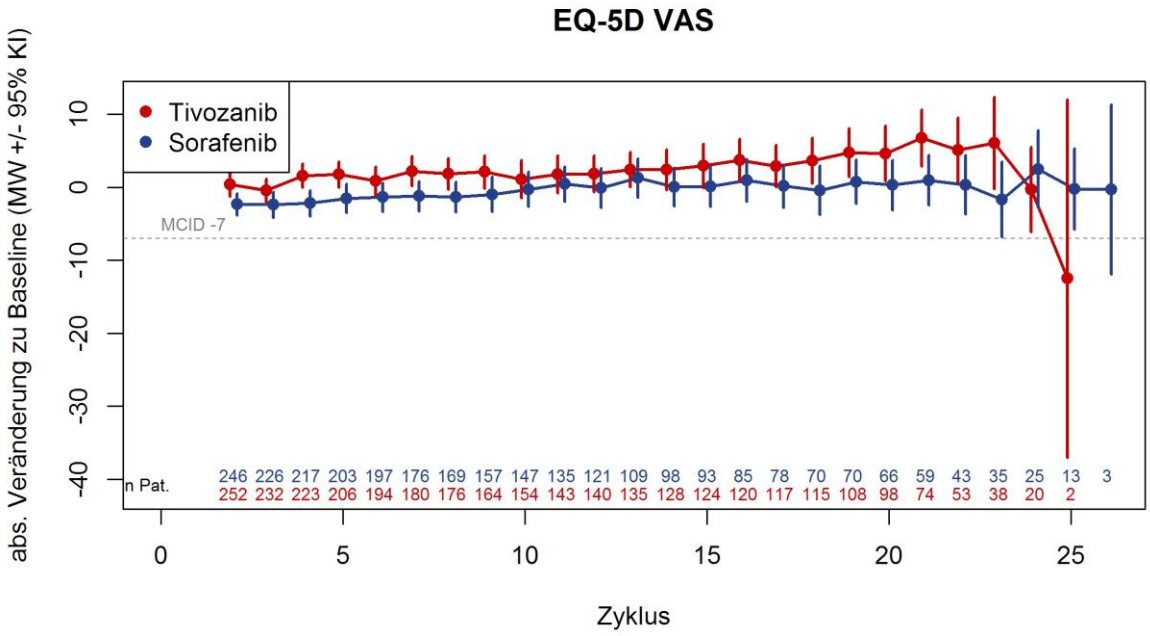


Abbildung 12: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen (Hauptanalysen) zum Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS mit einer MCID von 7 mm für die gesamte Studienpopulation dargestellt.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS (Monate), MCID 7 mm					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	134/257 (52,14)	7,4 [4,6; 13,8]	158/249 (63,45)	3,6 [2,8; 5,6]	0,738 [0,585; 0,930] 0,0097

KI = Konfidenzintervall
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im EQ-5D-VAS zeigte sich in der gesamten Studienpopulation mit der MCID von 7 mm ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,738 (95%-KI [0,585; 0,930]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS) unterstützen dieses Signal.

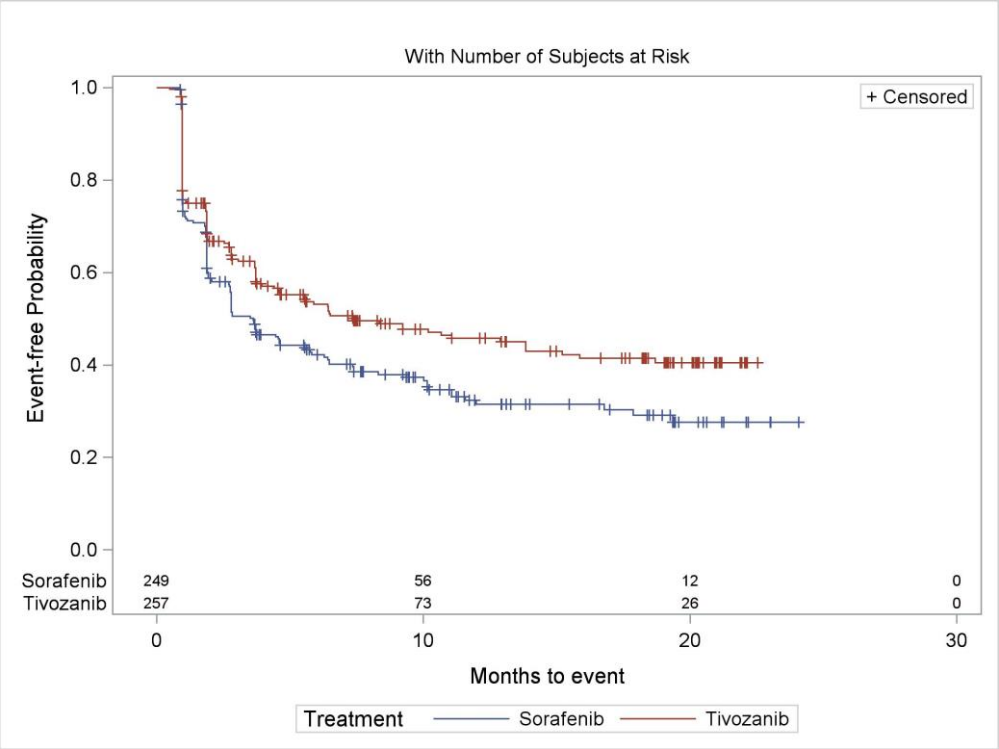


Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Ergänzend wurde für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS für die gesamte Studienpopulation die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 mm analysiert.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 10mm					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	128/257 (49,81)	9,2 [5,9; 18,7]	148/249 (59,44)	3,7 [2,8; 6,4]	0,759 [0,598; 0,962] 0,0223

KI = Konfidenzintervall
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Mit einer MCID von 10 mm im EQ-5D-VAS bestätigte sich der signifikante Vorteil zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,759 (95%-KI [0,598; 0,962]). Die Kaplan-Meier-Kurven unterstützen dieses Signal.

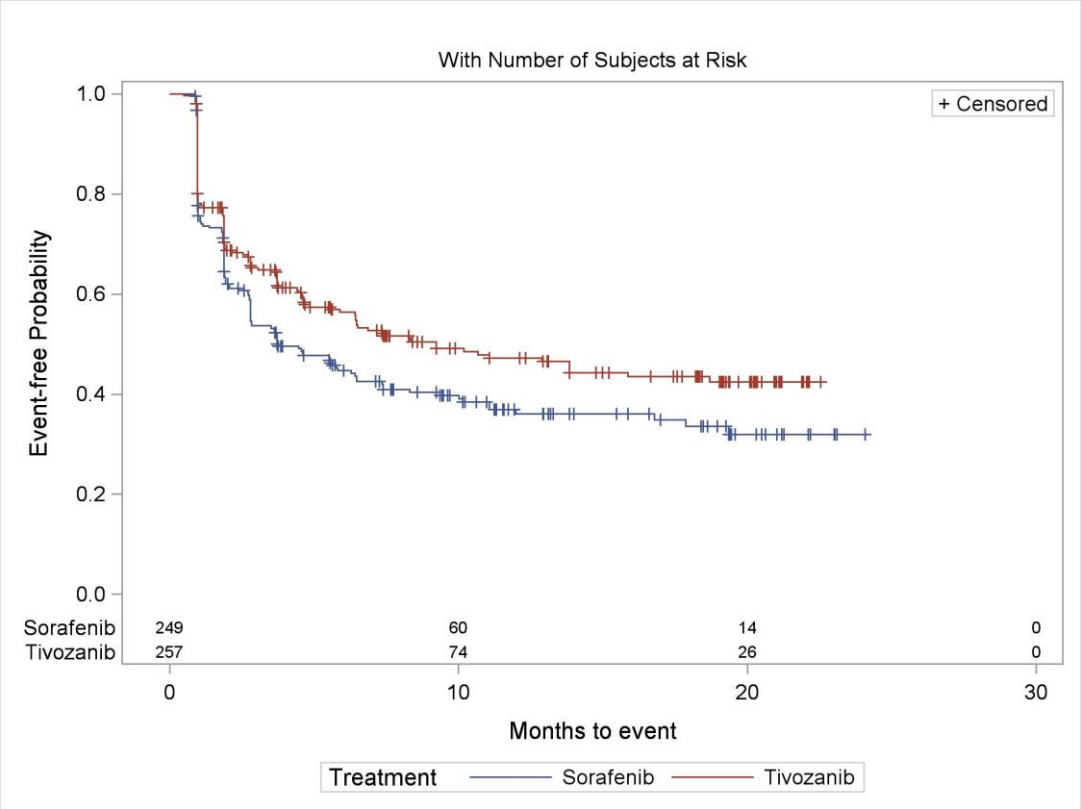


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten für den EQ-5D-VAS aus der Studie TIVO-1 dargestellt. In 99 % bzw. 100 % der Patienten lagen in den beiden Behandlungsgruppen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-53: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	**Tivozanib (N=79)**		**Sorafenib (N=75)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	78	77 (98,7)	75	75 (100,0)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt: 20.01.2015				

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Ausgangswerte im EQ-5D-VAS zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die deskriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		**Sorafenib**	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
EQ-5D VAS				
Population C (ITT Population)	77	72,2 (15,1)	75	73,9 (17,8)
MW = Mittelwert SD = Standardabweichung EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions Datenschnitt: 20.01.2015.				

In der folgenden Abbildung ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg mit einem Trend zu höheren Werten für Tivozanib.

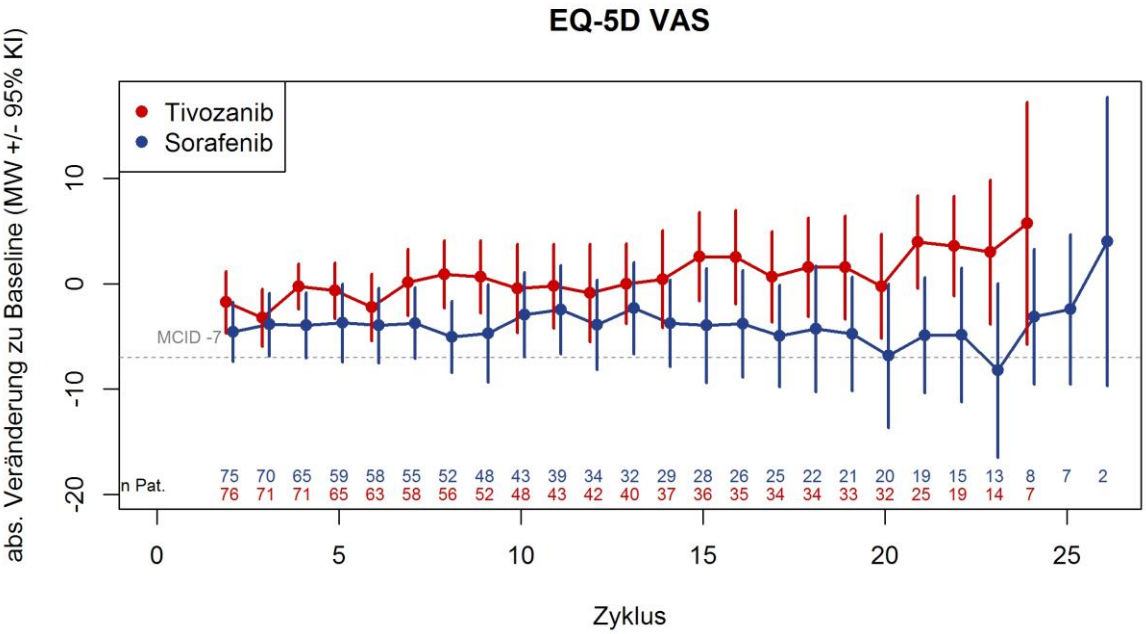


Abbildung 15: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen (Hauptanalysen) zum Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS mit einer MCID von 7 mm für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 7mm					
Population C (ITT Population)	45/77 (58,44)	3,7 [1,9; 15,9]	54/75 (72,00)	2,8 [1,1; 3,7]	0,698 [0,468; 1,041] 0,0767

KI = Konfidenzintervall
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Im EQ-5D-VAS zeigte sich mit der MCID von 7 mm ein numerischer, aber nicht signifikanter Trend zugunsten Tivozanib mit einem HR von 0,698 (95%-KI [0, 468; 1,041]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS) unterstützen dieses Signal.

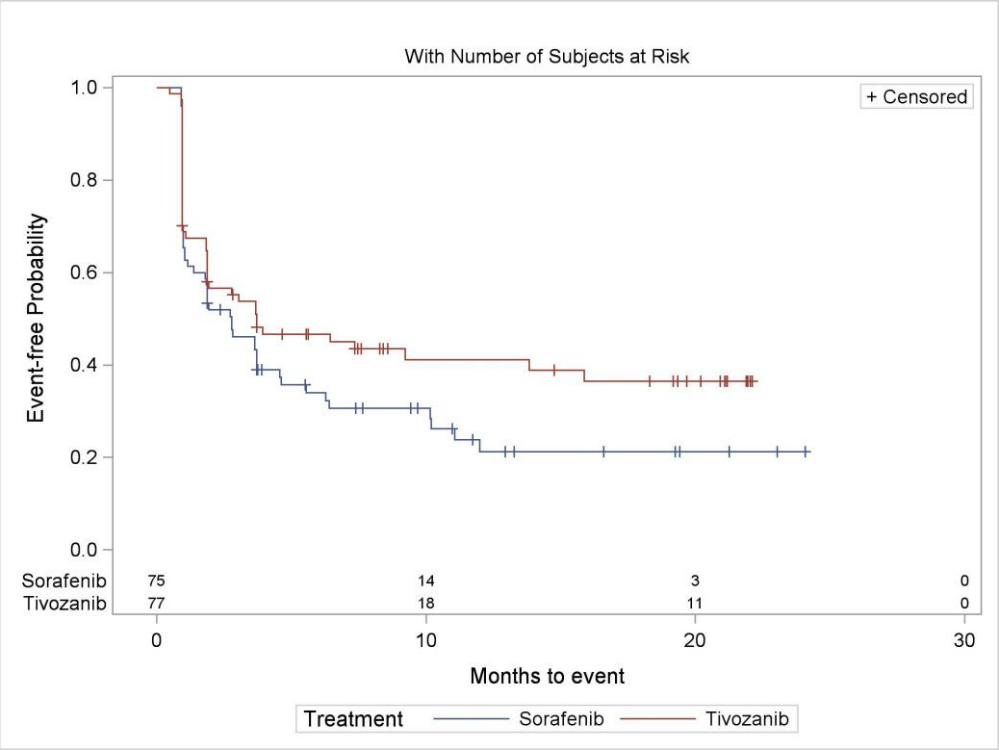


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D, MCID 7 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Ergänzend wurde für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS für die Population C die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 mm analysiert.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D VAS (Monate), MCID 10mm					
Population C (ITT Population)	43/77 (55,84)	4,9 [1,9; NA]	50/75 (66,67)	2,8 [1,8; 5,6]	0,725 [0,480; 1,094] 0,1237

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar
EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.					

Mit einer MCID von 10 mm im EQ-5D-VAS bestätigte sich der numerische, aber nicht signifikante Trend zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,725 (95%-KI [0,480; 1,094]). Die Kaplan-Meier-Kurven unterstützen dieses Signal.

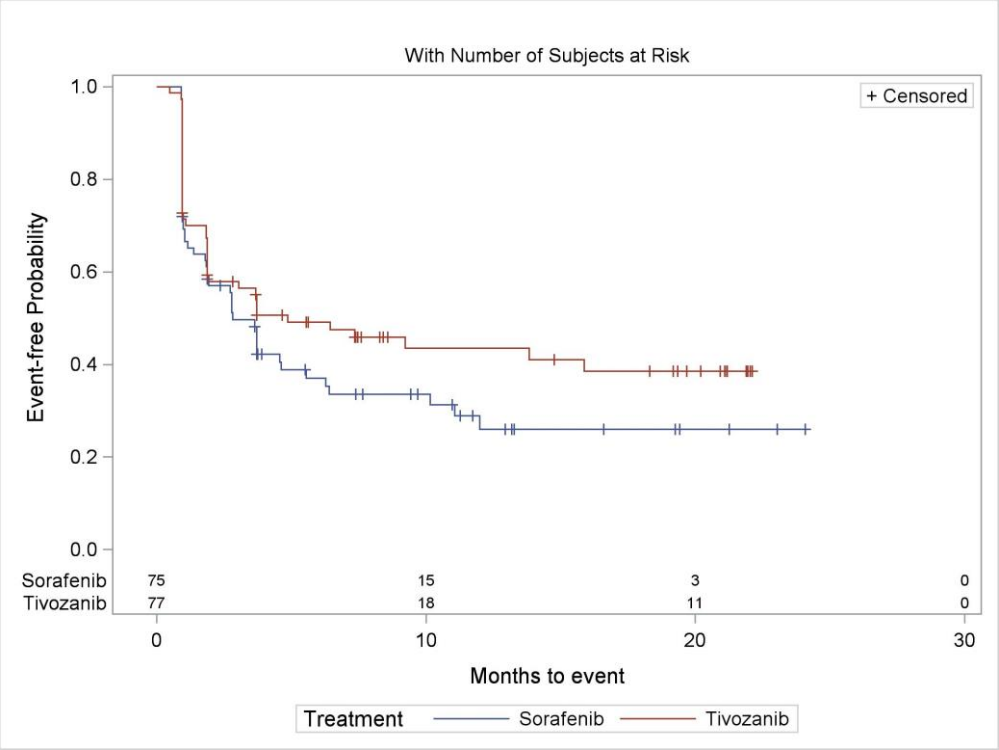


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im EQ-5D-VAS, MCID 10 mm“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS liegen nicht vor.

4.3.1.3.1.5 Endpunkt FACT-G – Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von FACT-G

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Der FACT-G ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität von Patienten. Der FACT-G enthält die vier generischen Subskalen physische Komponente (Physical Well-Being, PWB), soziale Kompomente (Social/Family Well-Being, SWB), emotionale Komponente (Emotional Well-Being, EWB) und funktionale Komponente (Functional Well-Being, FWB). Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde die Population C dargestellt. Die FACT-G wurde für Patienten des Full-Analysis-Sets evaluiert, die einen Wert zu Baseline und mindestens einen Wert nach Baseline vor Beendigung der Studienmedikation aufweisen. Folgende Analysen werden dargestellt: • Analyse der FACT-G und der Subskalen zu Baseline • Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G-Gesamtscore definiert als einen Abfall um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn • Zeit bis zur Verschlechterung in den FACT-G-Subskalen definiert als einen Abfall um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum Zustand bei Studienbeginn (ergänzende Analyse) Zensierungen erfolgen bei fehlenden Fragebogendaten, Tod oder Therapieende eines Patienten vor einer Verschlechterung oder bei Patienten, welche zum Zeitpunkt des betrachteten Datenstandes noch keine (relevante) Verschlechterung erfahren haben.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-G in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt mindestens 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Gesamtscore und die Subskalen eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-G für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten aus der Studie TIVO-1 für den FACT-G-Gesamtscore dargestellt. In ≥98 % der Patienten lagen in den beiden Behandlungsgruppen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Berücksichtigungsanteil FACT-G-Gesamtscore	**Tivozanib (N=260)**		**Sorafenib (N=257)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	259	257 (99,2)	253	248 (98,0)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt: 20.01.2015.				

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Ausgangswerte im Gesamtscore und den Subskalen zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die dekriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FACT-G“ (Gesamtscore und Subskalen) aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
FACT-G - Gesamtscore				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	258	77,1 (15)	254	76,9 (15,9)
FACT-G - physische Komponente				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	258	21,7 (5,1)	256	22,2 (4,9)
FACT-G - soziale Komponente				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	259	20,9 (5,6)	256	20,5 (6)
FACT-G - emotionale Komponente				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	258	17,5 (4,2)	254	17,3 (4,4)
FACT-G - Funktionsfähigkeit				
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	259	16,9 (6,2)	254	16,9 (6,2)

MW = Mittelwert
SD = Standardabweichung
FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General
Datenschnitt: 20.01.2015

In den folgenden Abbildungen ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen des FACT-G-Gesamtscores sowie der FACT-G-Subskalen jeweils zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg, zu denen noch ausreichend Daten vorlagen.

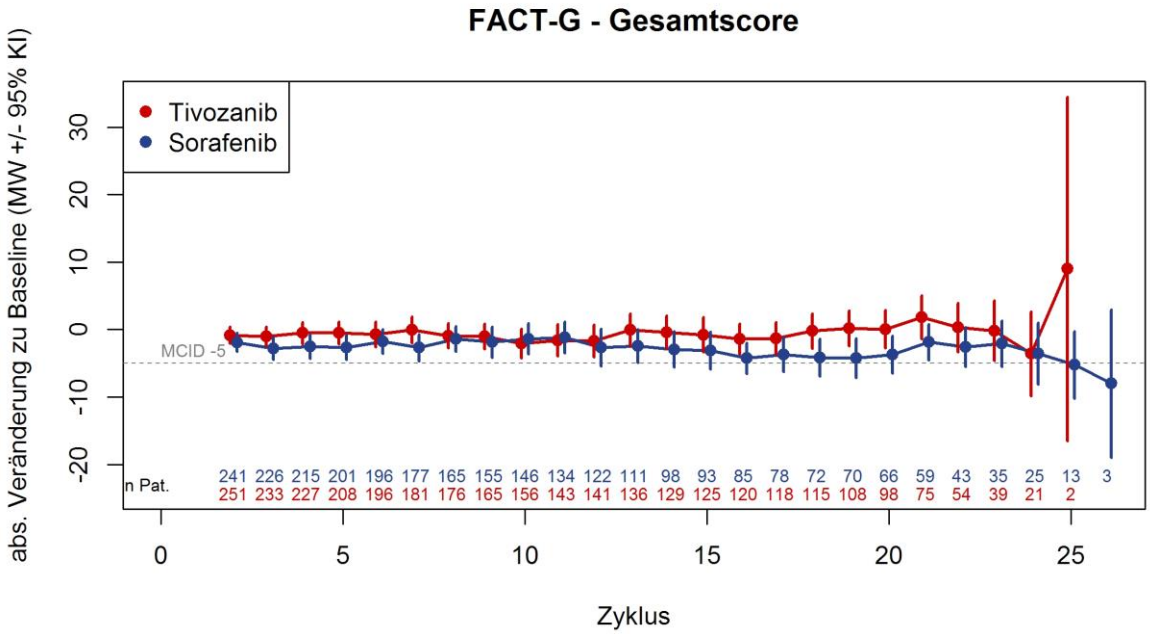


Abbildung 18: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

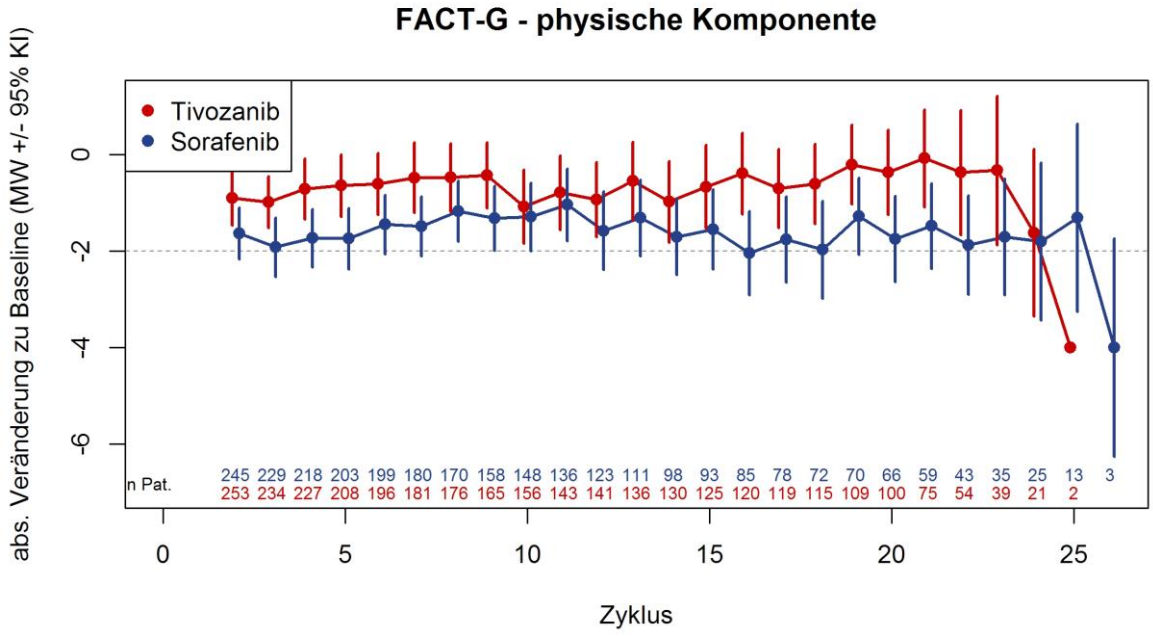


Abbildung 19: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – physische Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

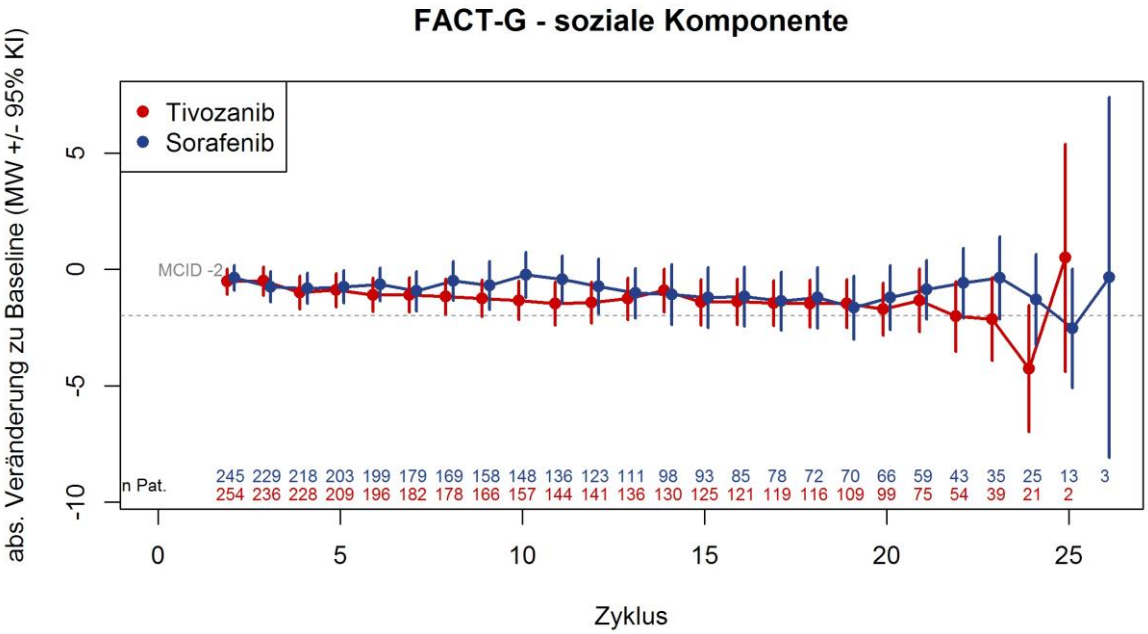


Abbildung 20: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – soziale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

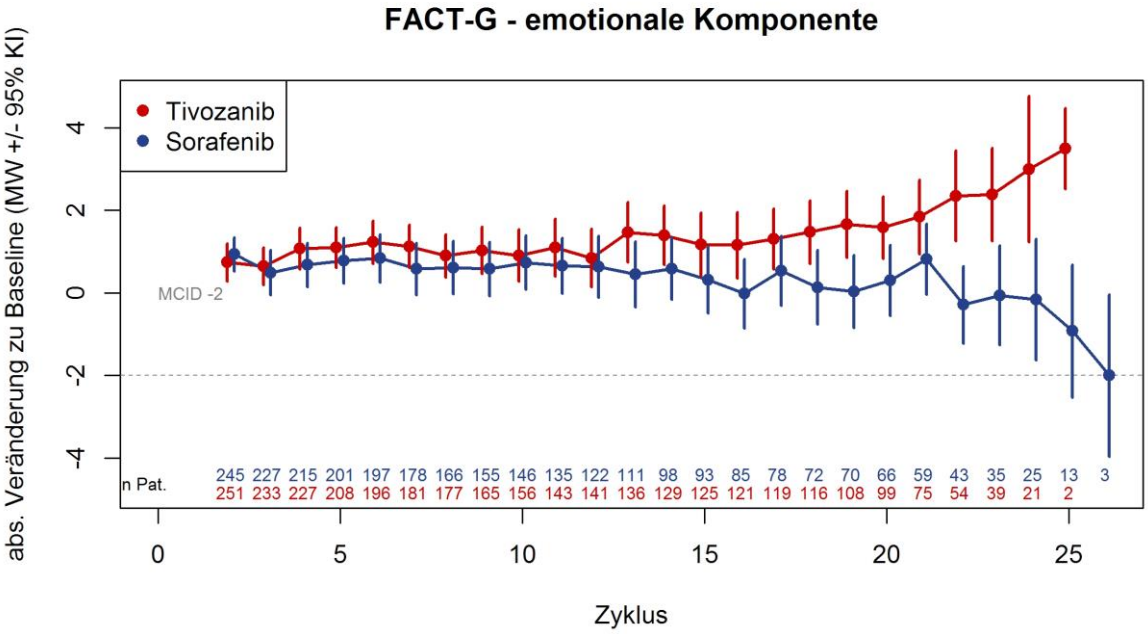


Abbildung 21: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – emotionale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

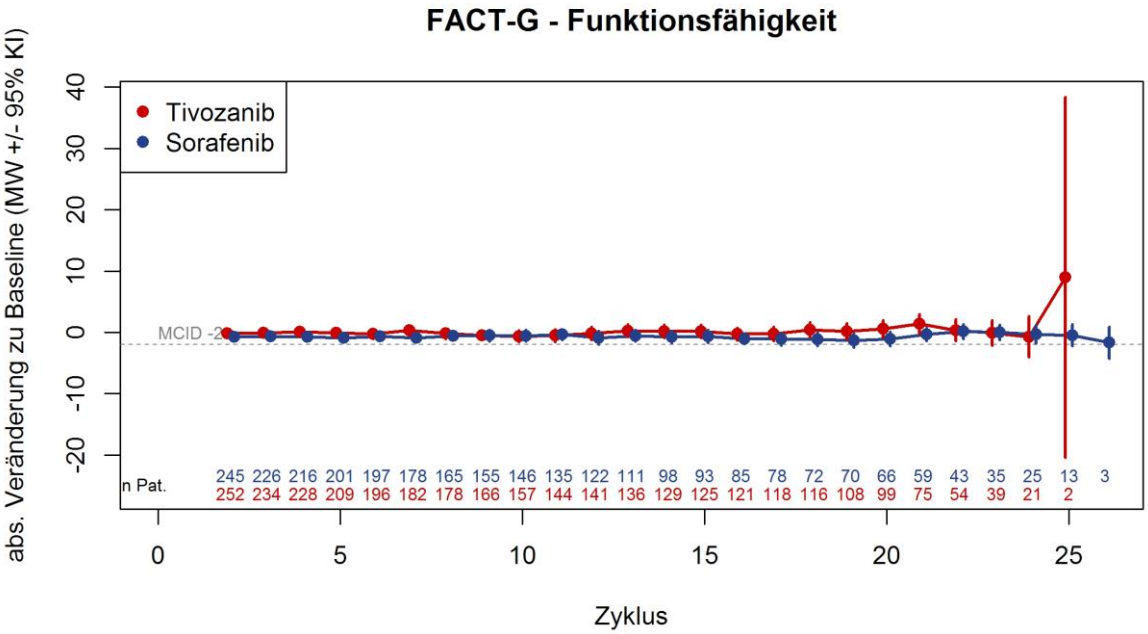


Abbildung 22: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – Funktionsfähigkeit“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Für den Gesamtscore und alle Subskalen sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen zum FACT-G-Gesamtscore und den Subskalen für die Gesamtpopulation dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Gesamtscore (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	187/258 (72,48)	2,8 [1,9; 3,8]	181/249 (72,69)	1,9 [1,9; 2,8]	0,875 [0,712; 1,075] 0,2041
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - physische Komponente (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	195/258 (75,58)	1,9 [1,9; 2,8]	197/251 (78,49)	1,9 [1,0; 1,9]	0,856 [0,702; 1,045] 0,1265
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - soziale Komponente (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	178/259 (68,73)	2,8 [1,9; 3,1]	177/251 (70,52)	2,8 [1,9; 3,7]	0,986 [0,801; 1,215] 0,8963
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - emotionale Komponente (Monate)					

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	169/258 (65,50)	4,6 [2,8; 6,4]	143/249 (57,43)	5,6 [3,7; 8,3]	1,133 [0,906; 1,418] 0,2727
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Funktionsfähigkeit (Monate)					
Gesamte Studienpopulation (ITT Population)	183/259 (70,66)	2,8 [1,9; 3,7]	173/249 (69,48)	1,9 [1,9; 2,8]	0,935 [0,759; 1,152] 0,5289

KI = Konfidenzintervall
FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy - General
NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, weder für den Gesamtscore (HR = 0,875, 95%-KI [0,712; 1,075]) noch die Subskalen. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

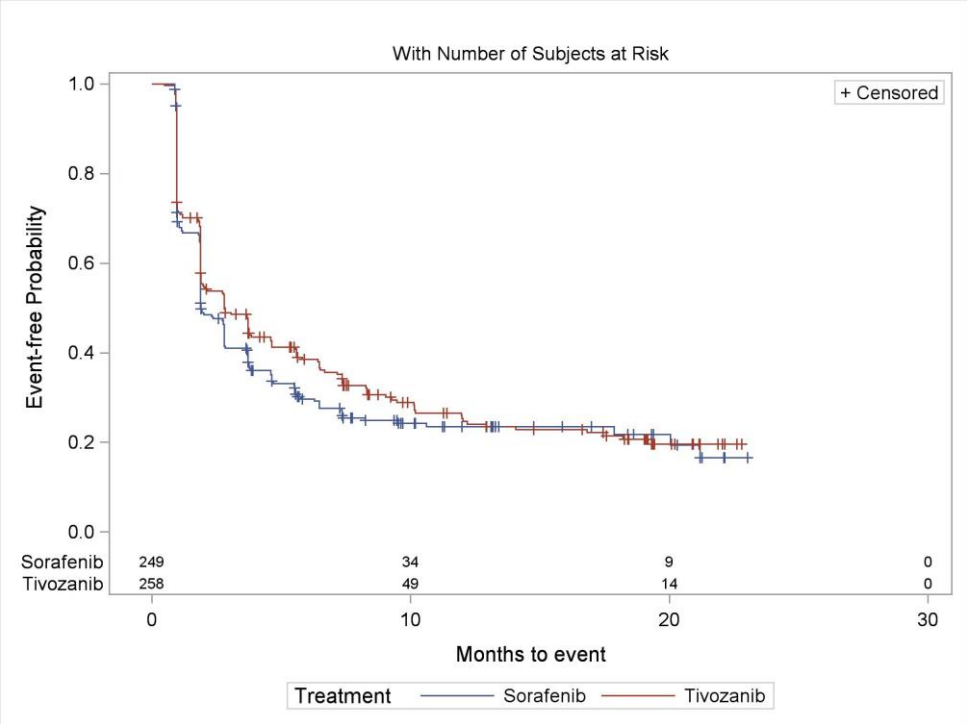


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Gesamtscore (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

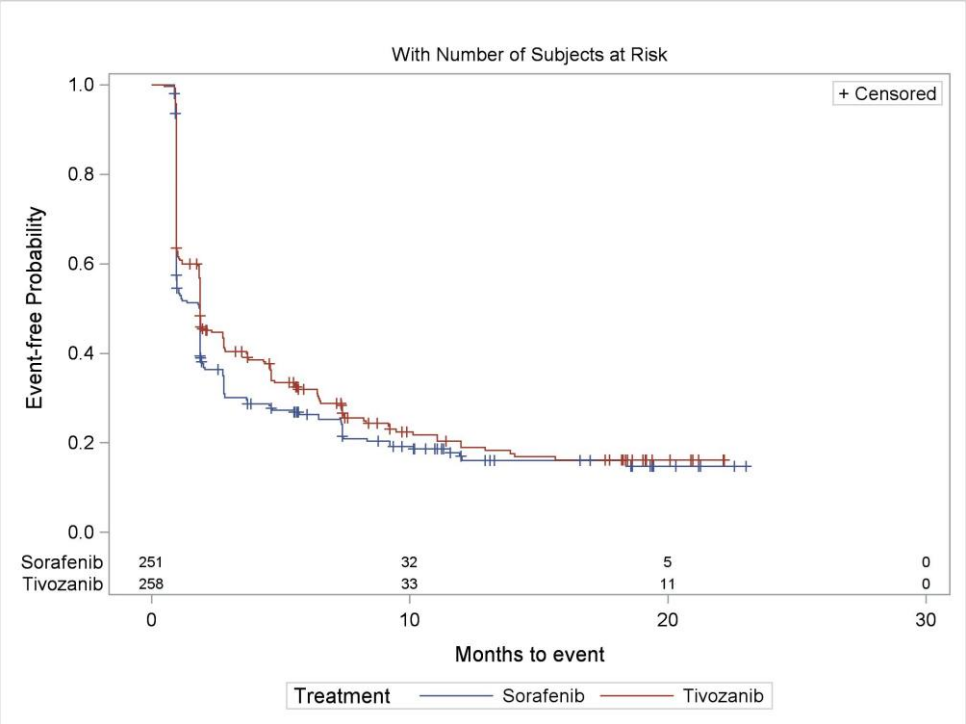


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - physische Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

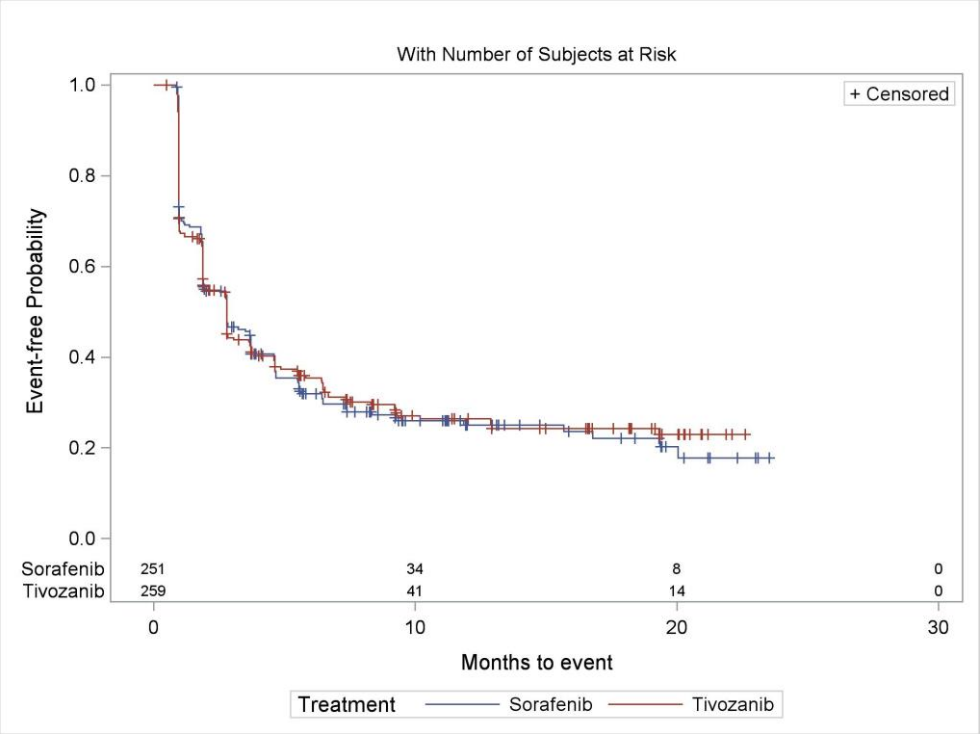


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - soziale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

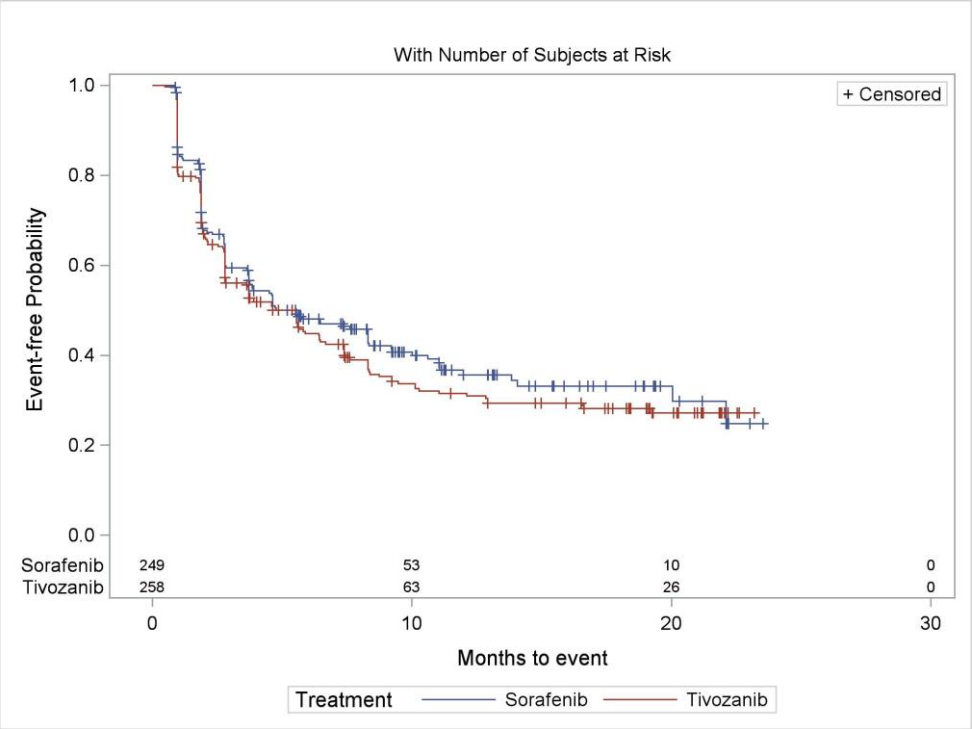


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - emotionale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

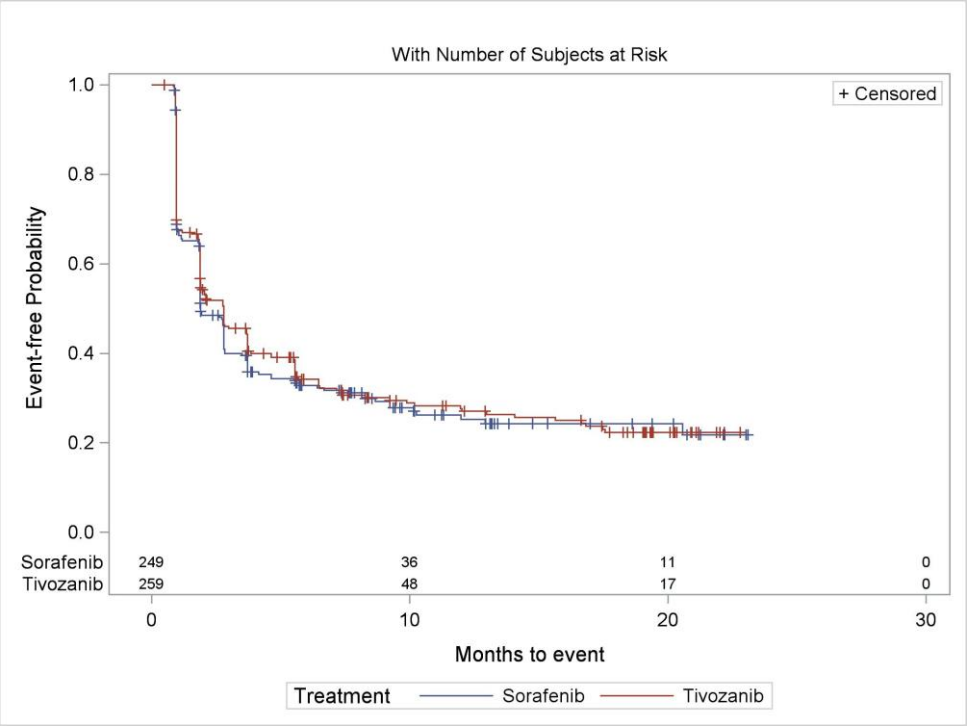


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G - Funktionsfähigkeit (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

In der folgenden Tabelle sind die Anzahl und der Anteil auswertbarer Patienten für den FACT-G-Gesamtscore aus der Studie TIVO-1 dargestellt. In 99 % der Patienten lagen in den beiden Behandlungsgruppen der Ausgangswert (Baseline) und mindestens ein Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vor.

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Bestimmung der Anteile auswertbarer Patienten für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Berücksichtigungsanteil FACT-G Gesamtscore	**Tivozanib (N=79)**		**Sorafenib (N=75)**	
	Anzahl der Patienten unter Tivozanib	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**	**Anzahl der Patienten unter Sorafenib**	**Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten* n (%)**
Studienbeginn + jeglicher Nachfolgezeitpunkt ab Zyklus 2, Tag 1 bis Zyklus 26, Tag 1	78	77 (98,7)	75	74 (98,7)
*Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten mit Wert zu Studienbeginn und dem jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Datenschnitt: 20.01.2015				

Im ersten Schritt wurde geprüft, ob die Ausgangswerte im Gesamtscore und den Subskalen zwischen den Behandlungsgruppen abweichen. In der folgenden Tabelle sind die dekriptiven Ergebnisse zu Baseline dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Ausgangswerte für den Endpunkt „FACT-G“ (Gesamtscore und Subskalen) aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib	
Population	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**	**N Baseline**	**MW (SD) Baseline**
FACT-G - Gesamtscore				
Population C (ITT Population)	77	78,4 (15,2)	74	75,2 (15,4)
FACT-G - physische Komponente				
Population C (ITT Population)	77	22,2 (4,5)	75	22,0 (5,2)
FACT-G - soziale Komponente				
Population C (ITT Population)	78	21,5 (5,4)	75	19,7 (6,3)
FACT-G - emotionale Komponente				
Population C (ITT Population)	77	17,2 (5,1)	74	17,1 (3,8)
FACT-G – Funktionsfähigkeit				
Population C (ITT Population)	78	17,6 (6)	74	16,2 (5,7)

MW = Mittelwert
SD = Standardabweichung
FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General
Datenschnitt: 20.01.2015

In den folgenden Abbildungen ist zur Veranschaulichung der Zeitverlauf der Änderungen des FACT-G-Gesamtscores sowie der FACT-G-Subskalen jeweils zu Baseline aufgetragen. Es zeigt sich ein sehr stabiler Verlauf über die Zyklen hinweg, zu denen noch ausreichend Daten vorlagen.

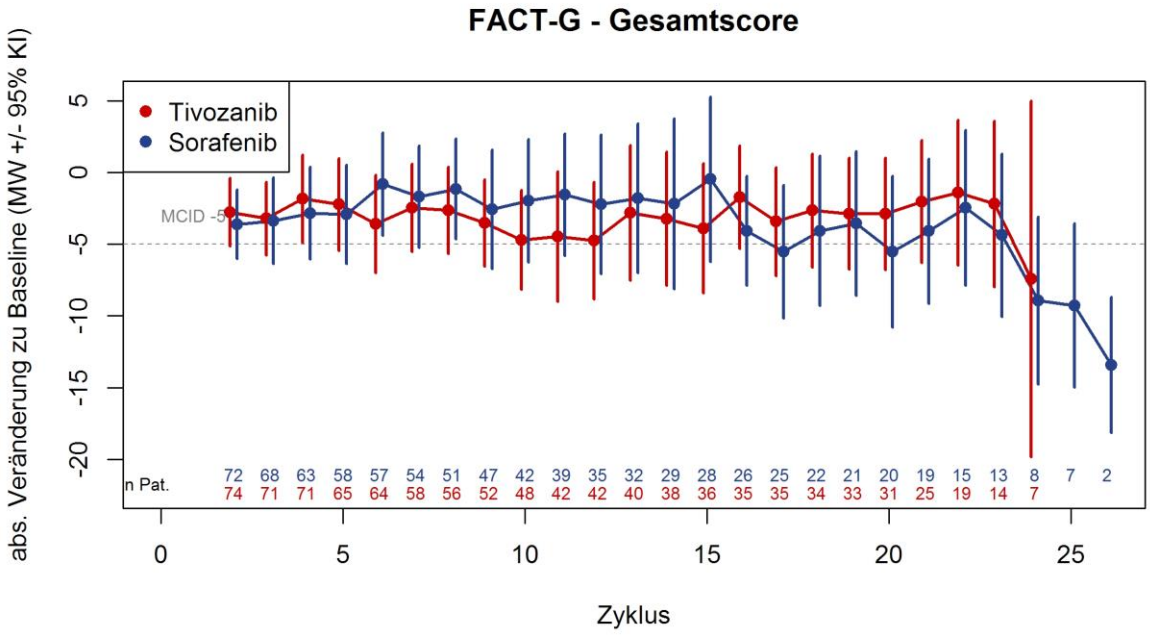


Abbildung 28: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G-Gesamtscore“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

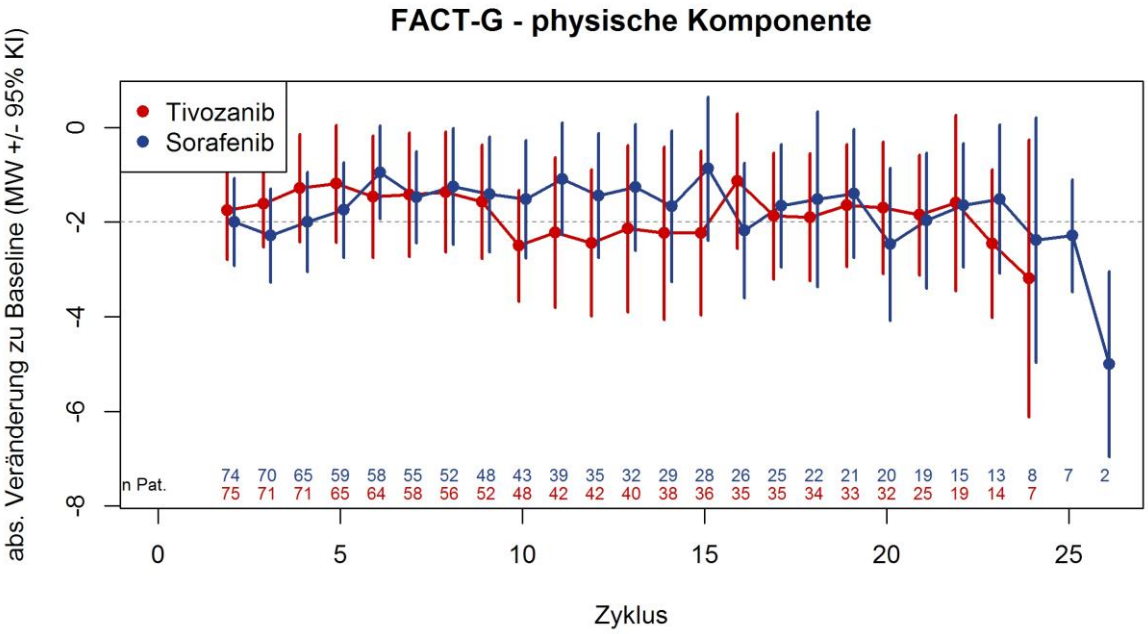


Abbildung 29: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – physische Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

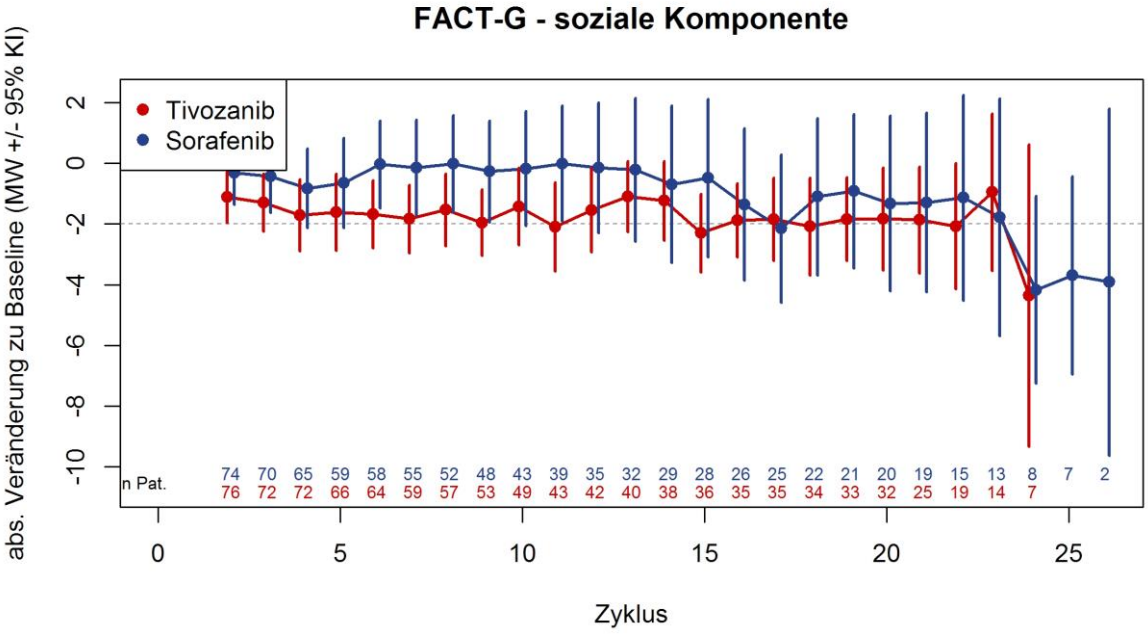


Abbildung 30: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – soziale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

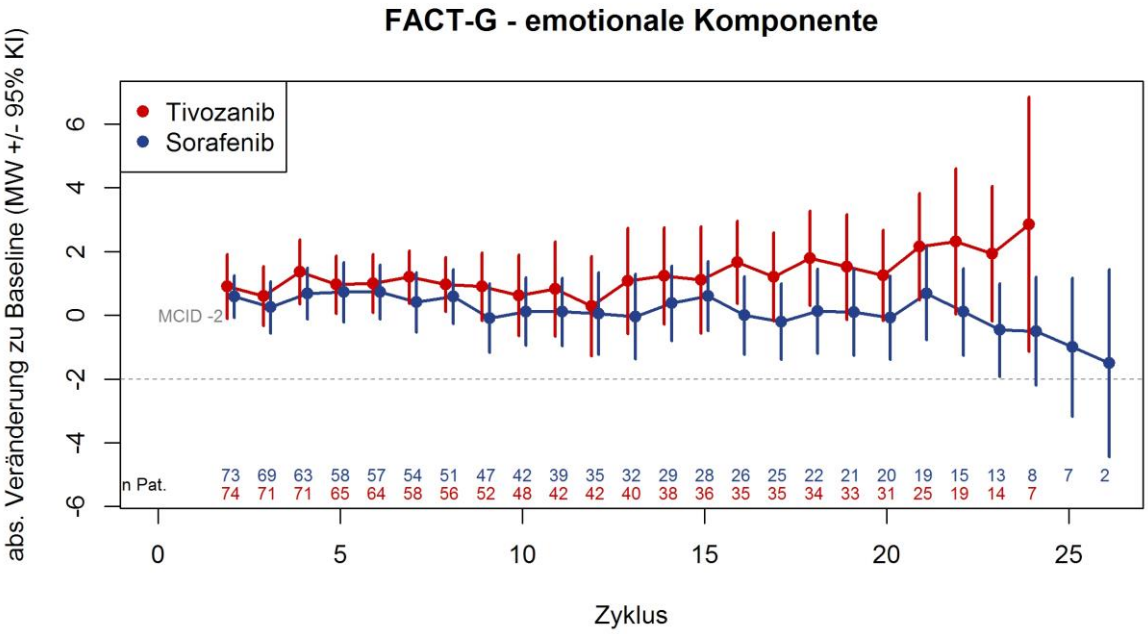


Abbildung 31: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – emotionale Komponente“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

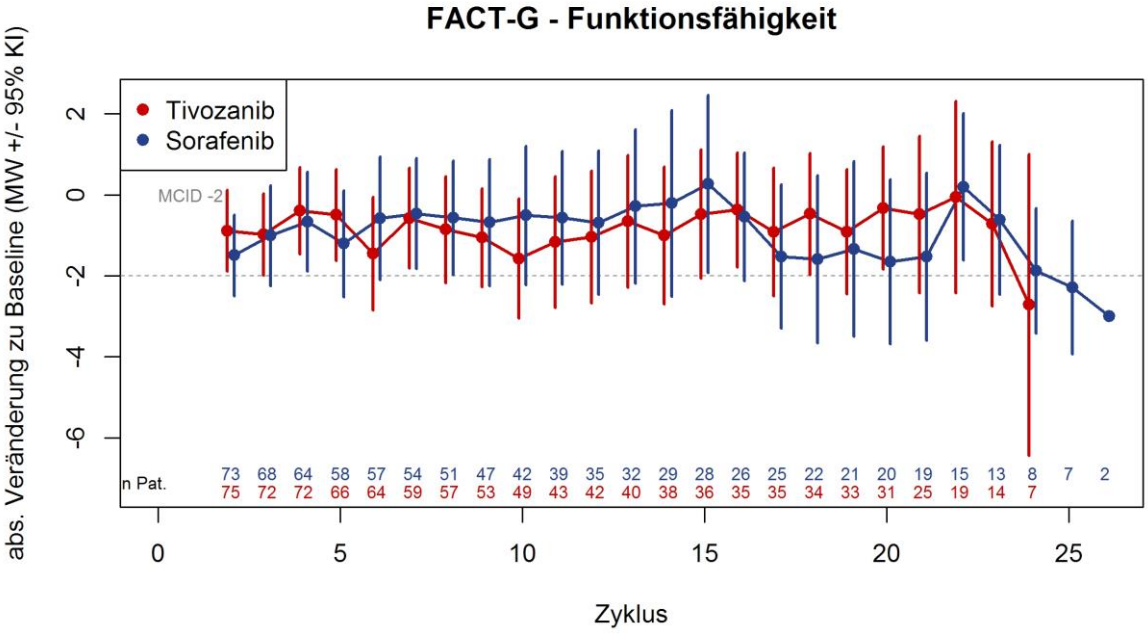


Abbildung 32: Zeitverlauf der mittleren Änderungen zu Baseline auf Basis eines MMRM für den Endpunkt „FACT-G – Funktionsfähigkeit“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Für den Gesamtscore und alle Subskalen sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen in Form der Zeit bis zur Verschlechterung auf Basis der MCIDs interpretierbar sind.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Responderanalysen zum FACT-G-Gesamtscore und den Subskalen für die Population C dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Gesamtscore (Monate)					
Population C (ITT Population)	58/77 (75,32)	2,8 [1,8; 4,6]	58/74 (78,38)	1,9 [1,8; 2,8]	0,807 [0,558; 1,168] 0,2555
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - physische Komponente (Monate)					
Population C (ITT Population)	68/77 (88,31)	1,9 [1,0; 1,9]	61/75 (81,33)	1,2 [1,0; 1,9]	0,924 [0,650; 1,312] 0,6594
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - soziale Komponente (Monate)					
Population C (ITT Population)	56/78 (71,79)	2,8 [1,9; 3,8]	52/75 (69,33)	2,8 [1,8; 3,7]	1,052 [0,719; 1,540] 0,7926
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - emotionale Komponente (Monate)					
Population C (ITT Population)	55/77 (71,43)	3,9 [2,8; 8,3]	43/74 (58,11)	5,6 [2,8; 10,6]	1,128 [0,754; 1,686] 0,5581
Zeit bis zur Verschlechterung im FACT G - Funktionsfähigkeit (Monate)					
Population C (ITT Population)	58/78 (74,36)	2,8 [1,8; 5,6]	54/74 (72,97)	1,9 [1,8; 2,8]	0,884 [0,608; 1,287] 0,5208

KI = Konfidenzintervall
FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy - General
NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G, weder für den Gesamtscore (HR = 0,807, 95%-KI [0,558; 1,168]) noch für die Subskalen. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

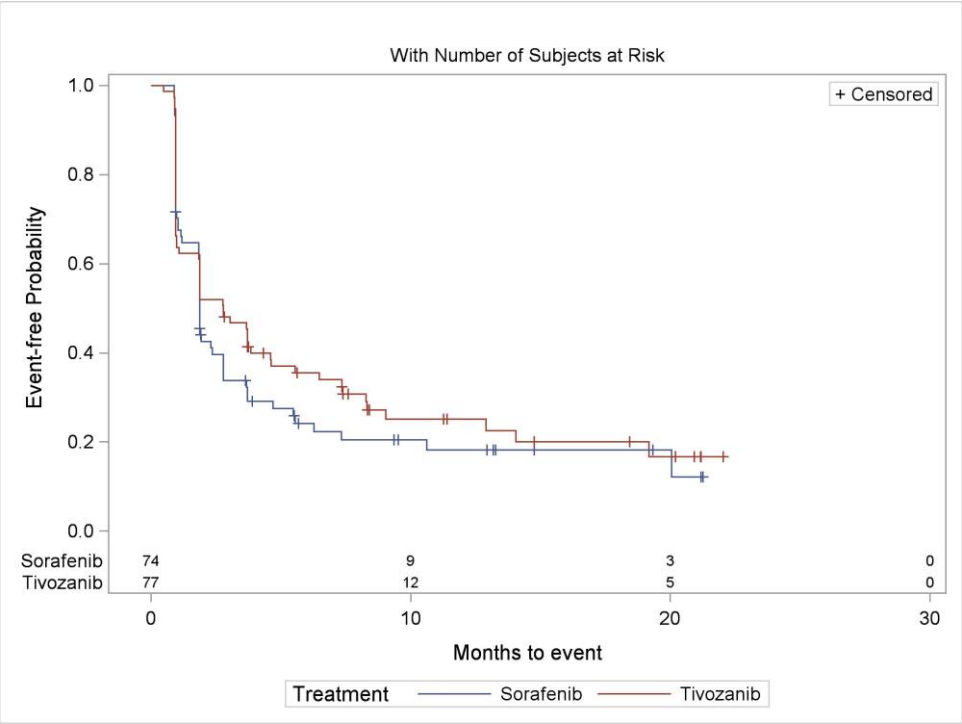


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G-Gesamtscore (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

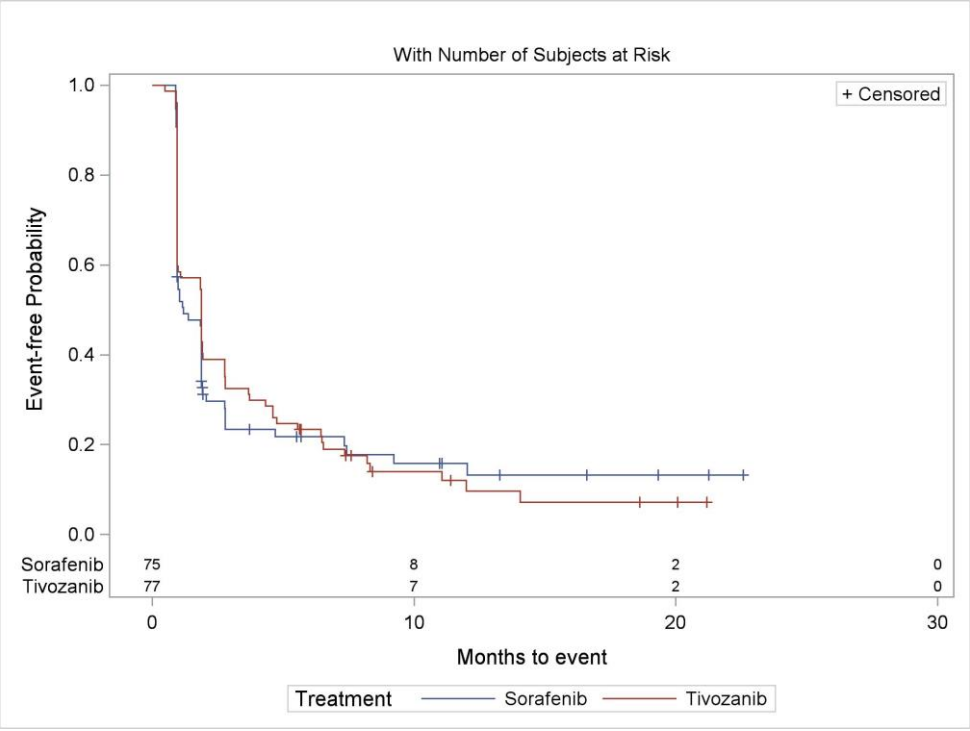


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – physische Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

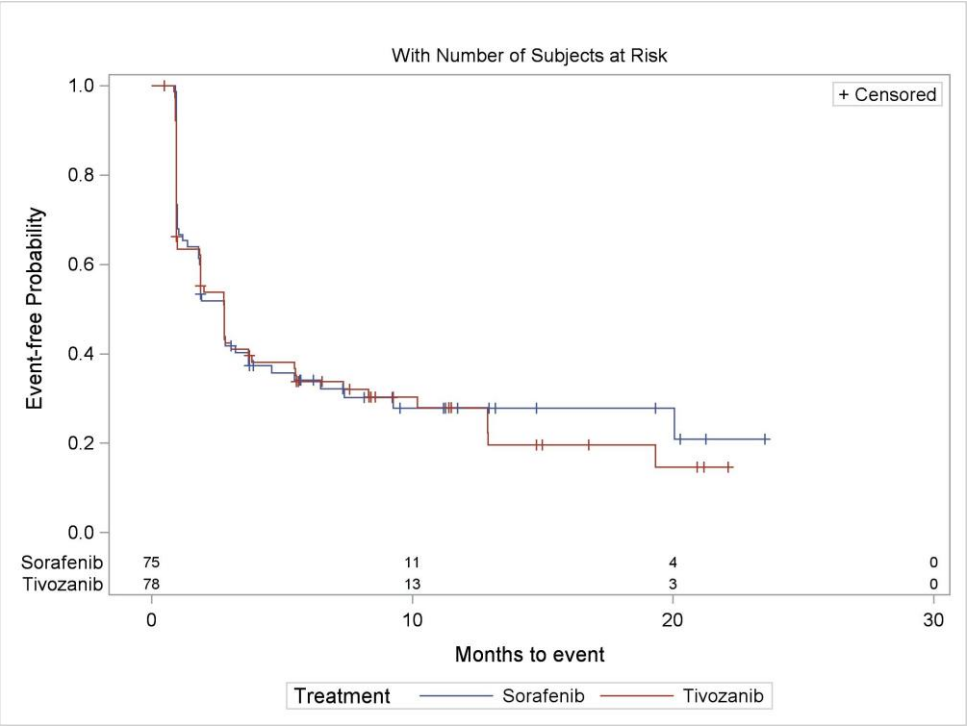


Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – soziale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

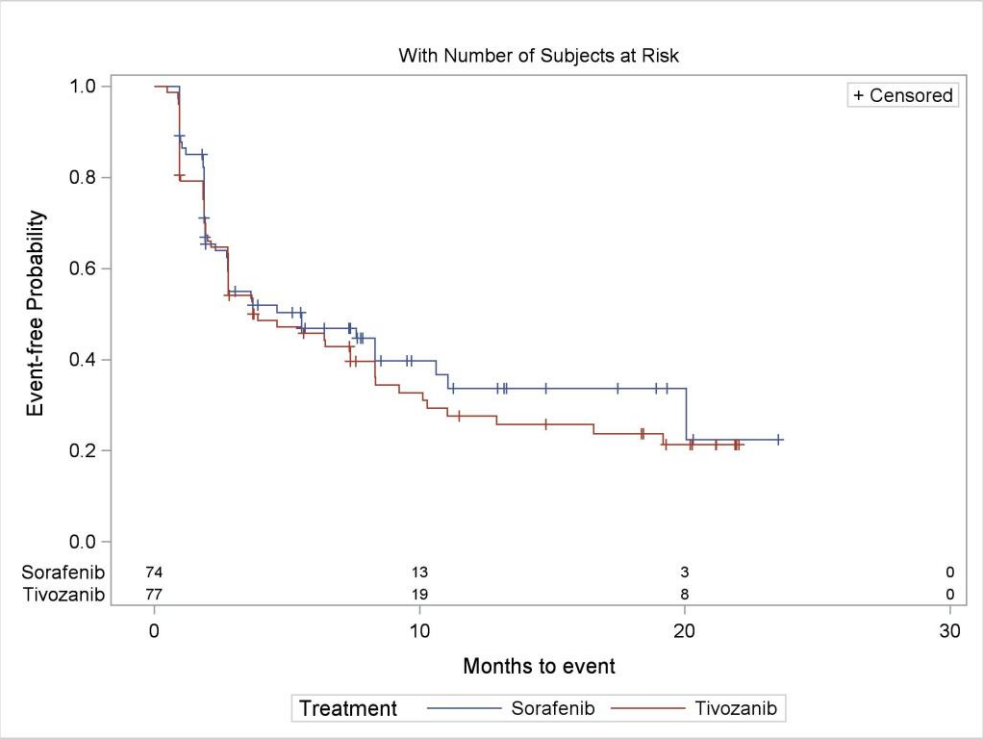


Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – emotionale Komponente (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

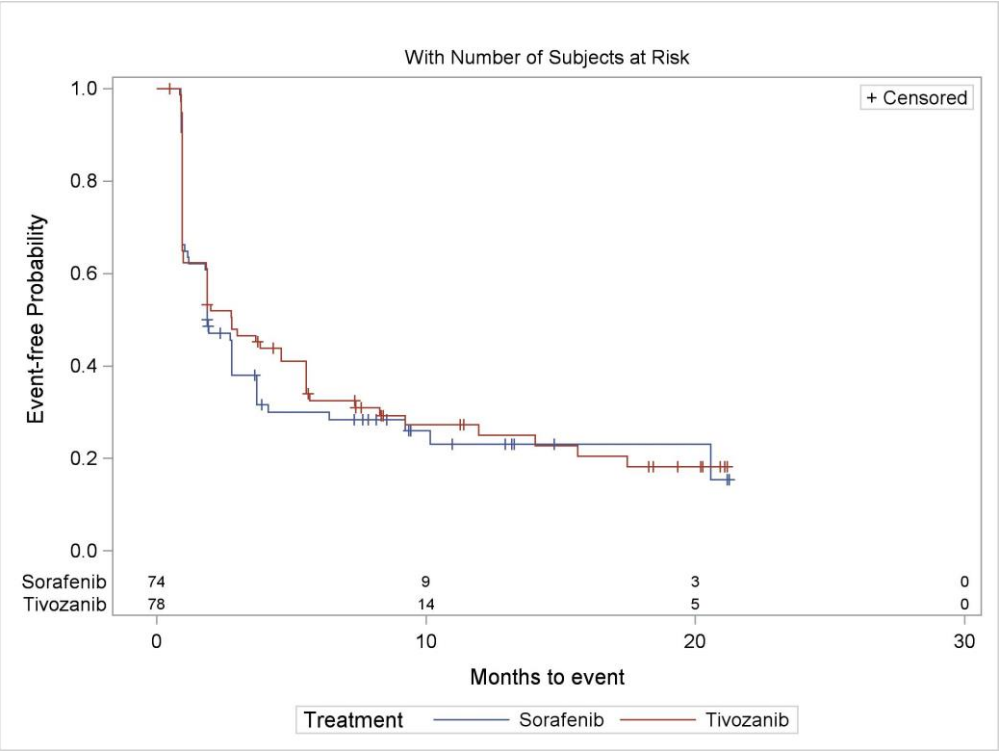


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-G – Funktionsfähigkeit (Monate)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt FACT-G liegen nicht vor.

4.3.1.3.1.6 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) – Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Alle unterwünschten Ereignisse wurden als treatment-emergent adverse events (TEAE) in der Studie erfasst. TEAE sind alle Ereignisse, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament aufgetreten sind. Die Kodierung erfolgte mittels MedDRA Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0. Für die Darstellung des Nutzens wurde die Gesamtpopulation der Studie TIVO-1 herangezogen. Für diese wurden die Hauptkategorien Jegliches UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwerwiegende UE und Therapieabbruch wegen UE dargestellt. Für die Herleitung des Zusatznutzens auf Basis eines direkten Vergleichs wurde für die Population C die Verträglichkeit als Jegliches UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3, schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE und den Einzel-UE mit Grad ≥3 Lipase erhöht, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und Hypertonie operationalisiert. Analyse: Stratifizierte Analyse der Sicherheitspopulation mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliches UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE mit CTCAE-Grad ≥3						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch wegen UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C 78 von 79 Patienten (99 %) der Tivozanib-Gruppe und 75 von 75 Patienten (100 %) der Sorafenib-Gruppe in die Analyse eingeschlossen. Ein Patient hatte keine Studienmedikation erhalten und war deshalb nicht Teil der Sicherheitspopulation. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen ein *a priori* definierter SAP und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte lagen nicht vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Das Verzerrungspotenzial wird daher für alle UE-Kategorien als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Da die Beobachtungszeiten für die Verträglichkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich ist, werden nur die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis dargestellt. Als Approximation für die Beobachtungszeit dient dabei die Zeit bis zur Progression, die im Median in der Tivozanib-Gruppe bei 11,5 Monaten lag, in der Sorafenib-Gruppe bei 9,1 Monaten.

Jegliches UE

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	238/259 (91,89)	2,7 [2,1; 4,1]	249/257 (96,89)	1,6 [1,3; 1,7]	0,580 [0,483; 0,698] <0,0001

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für jegliche UE zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,580 (95%-KI [0,483; 0,698]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

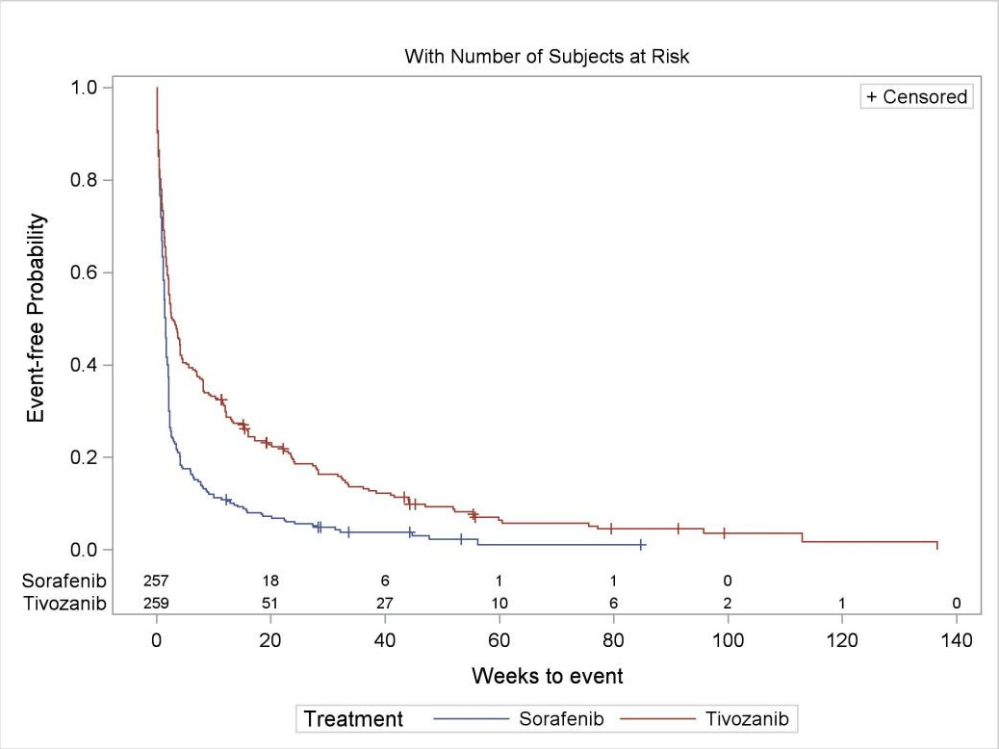


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

UE mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad ≥3 (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	166/259 (64,09)	31,4 [23,0; 43,1]	181/257 (70,43)	13,6 [8,1; 21,0]	0,709 [0,573; 0,879] 0,0016

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,709 (95%-KI [0,573; 0,879]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

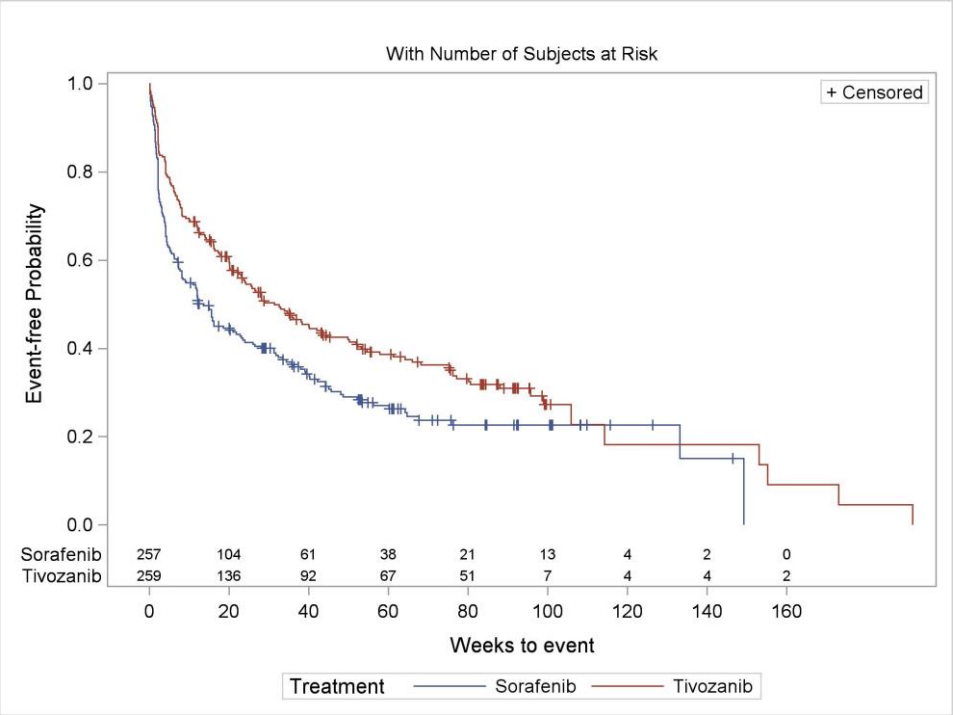


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

In der folgenden Tabelle sind diejenigen der UE mit CTCAE-Grad ≥3 (nach Preferred Term und System Organ Class) aufgelistet, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe vorkamen.

Tabelle 4-69: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	6/259 (2,3)	17/257 (6,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	14/259 (5,4)	9/257 (3,5)
Untersuchungen	Lipase erhöht	9/259 (3,5)	24/257 (9,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	5/259 (1,9)	43/257 (16,7)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	68/259 (26,3)	46/257 (17,9)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Datenschnitt: 20.01.2015.			

Tabelle 4-70: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/259 (4,6)	15/257 (5,8)
Herzerkrankungen	9/259 (3,5)	13/257 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18/259 (6,9)	28/257 (10,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29/259 (11,2)	18/257 (7,0)
Untersuchungen	40/259 (15,4)	57/257 (22,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/259 (5,4)	14/257 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18/259 (6,9)	12/257 (4,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17/259 (6,6)	6/257 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17/259 (6,6)	7/257 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10/259 (3,9)	17/257 (6,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	9/259 (3,5)	55/257 (21,4)
Gefäßerkrankungen	71/259 (27,4)	46/257 (17,9)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities SOC = Systemorganklasse (System Organ Class) n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015		

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 6,6% und 2,3% der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Rate in der Tivozanib-Gruppe höher ist als in der Sorafenib-Gruppe, ist durch Beibehaltung dieser Ereignisse in der Analyse der UE mit CTCAE Grad ≥3 eher mit einer Verzerrung zu Ungunsten von Tivozanib zu rechnen, so dass die Bewertung der Verträglichkeit eine konservative Abschätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	74/259 (28,57)	114,3 [108,3; 155,1]	56/257[b] (21,79)	156,3 [123,0; 156,3]	1,223 [0,857; 1,744] 0,2667

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.Hinweis: Im CSR wurden zum Datenschnitt 20.01.2015 insgesamt 55 Patienten mit einem SUE für Sorafenib berichtet. Nach diesem Datenschnitt wurden Korrekturen in der Datenbank vorgenommen und dabei der Eintrag eines SUE ergänzt.					

Für schwerwiegende UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,223 (95%-KI [0,857; 1,744]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

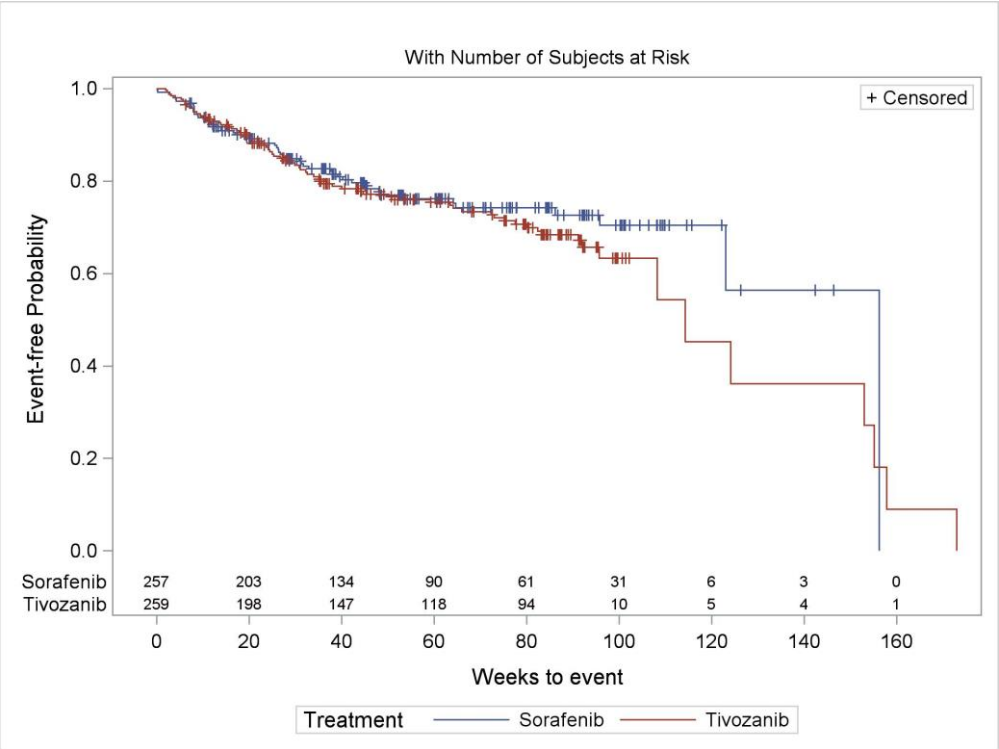


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

In der folgenden Tabelle sind diejenigen der schwerwiegenden UE (nach Preferred Term und System Organ Class) aufgelistet, die mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe vorkamen.

Tabelle 4-72: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Progression einer Neubildung	9/259 (3,5)	2/257 (0,8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)
Datenschnitt: 20.01.2015

Tabelle 4-73: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5/259 (1,9)	6/257 (2,3)
Herzerkrankungen	8/259 (3,1)	13/257 (5,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7/259 (2,7)	7/257 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8/259 (3,1)	2/257 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3/259 (1,2)	7/257 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14/259 (5,4)	5/257 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	15/259 (5,8)	4/257 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/259 (2,7)	15/257 (5,8)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)
Datenschnitt: 20.01.2015

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 5,4% und 1,9% der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Rate in der Tivozanib-Gruppe höher ist als in der Sorafenib-Gruppe, ist durch Beibehaltung dieser Ereignisse in der Analyse der SUE eher mit einer Verzerrung zu Ungunsten von Tivozanib zu rechnen, so dass die Bewertung der Verträglichkeit eine konservative Abschätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Therapieabruch wegen eines UE

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib	Sorafenib	Tivozanib vs. Sorafenib

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	38/259 (14,67)	129,9 [114,3; 157,9]	34/257 (13,23)	NA [NA; NA]	1,011 [0,631; 1,622] 0,9627

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für Therapieabbrüche wegen eines UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,011 (95%-KI [0,631; 1,622]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

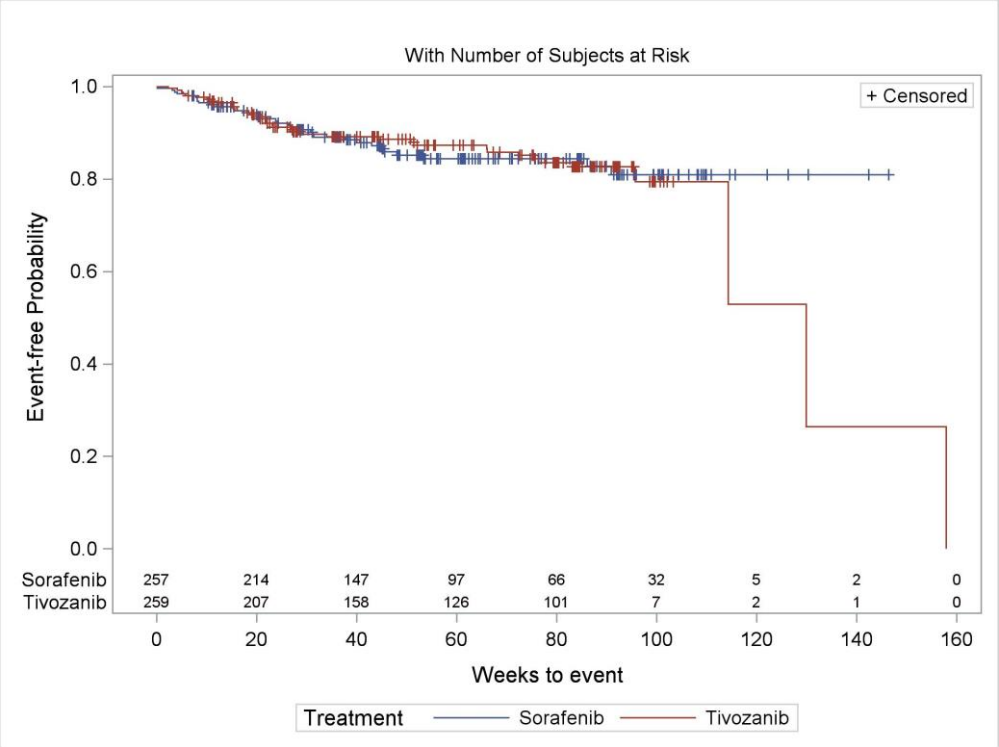


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

In der folgenden Tabelle sind die UE (nach Preferred Term und System Organ Class), aufgrund derer ein Therapieabbruch erfolgte, sowie deren Häufigkeiten aufgelistet.

Tabelle 4-75: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrücke wegen UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Gesamte Studienpopulation.

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Herzerkrankungen	Akuter Myokardinfarkt	2/259 (0,8)	1/257 (0,4)
Herzerkrankungen	Angina pectoris instabil	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Herzerkrankungen	Herzstillstand	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz akut	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Herzerkrankungen	Koronararterieninsuffizienz	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Herzerkrankungen	Funktionsstörung des linken Ventrikels	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt	0/259 (0,0)	2/257 (0,8)
Herzerkrankungen	myokardiale Ischämie	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Augenerkrankungen	Retinopathie hypertonisch	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dysphagie	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Magengeschwür	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dickdarmperforation	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abasie	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Astenie	1/259 (0,4)	2/257 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	2/259 (0,8)	1/257 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	akute Cholezystitis	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gallenblasenobstruktion	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Oberschenkelfraktur	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Überdosis	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Blutung nach einem Eingriff	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Untersuchungen	Amylase erhöht	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	1/259 (0,4)	2/257 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenfistel	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen	1/259 (0,4)	1/257 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	pathologische Fraktur	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Knochenerkrankungen			
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	bösartige Neubildung der Leber	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	bösartige Neubildung der Harnwege	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Ovarialmetastasen	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Metastasenschmerzen	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Progression einer Neubildung	1/259 (0,4)	2/257 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	zerebrale Ischämie	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	apoplektischer Insult	3/259 (1,2)	2/257 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	Koma	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Grand mal Konvulsionen	1/259 (0,4)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	hämorrhagischer Schlaganfall	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Hemiparese	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Hypoaesthesie	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	ischämischer Schlaganfall	3/259 (1,2)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	metabolische Enzephalopathie	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Rückenmarkskompression	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnleiterstein	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	akute renale Insuffizienz	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuraerguss	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pleuritis	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonalarterienthrombose	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenembolie	2/259 (0,8)	2/257 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenödem	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	respiratorische Insuffizienz	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	2/259 (0,8)	1/257 (0,4)
Gefäßerkrankungen	hypertensive Krise	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015			

Tabelle 4-76: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrüche wegen UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Herzerkrankungen	3/259 (1,2)	8/257 (3,1)
Augenerkrankungen	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/259 (1,2)	3/257 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3/259 (1,2)	4/257 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/259 (0,0)	2/257 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/259 (0,8)	1/257 (0,4)
Untersuchungen	1/259 (0,4)	0/257 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5/259 (1,9)	3/257 (1,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/259 (1,5)	3/257 (1,2)
Erkrankungen des Nervensystems	11/259 (4,2)	4/257 (1,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2/259 (0,8)	0/257 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/259 (1,5)	7/257 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0/259 (0,0)	1/257 (0,4)
Gefäßerkrankungen	3/259 (1,2)	1/257 (0,4)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities SOC = Systemorganklasse (System Organ Class) n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015		

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 1,5% und 1,2% der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Raten sehr ähnlich sind, ist durch Beibehaltung dieser Ereignisse in der Analyse nicht mit einer Verzerrung zu rechnen.

Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3

Für die Darstellung der Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 wurden diejenigen ausgewählt, die in der Gesamtpopulation in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mindestens 5 % auftraten und für die Herleitung des Zusatznutzens dargestellt werden können. Dabei handelt es sich

gemäß Tabelle 4-69 um die Einzel-UE „Lipase erhöht“, „palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)“ und „Hypertonie“. Diese sind im Folgenden einzeln dargestellt.

Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad ≥3 (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	9/259 (3,47)	105,9 [100,1; 132,9]	24/257 (9,34)	NA [NA; NA]	0,367 [0,169; 0,795] 0,0082

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für das Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,367 (95%-KI [0,169; 0,795]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

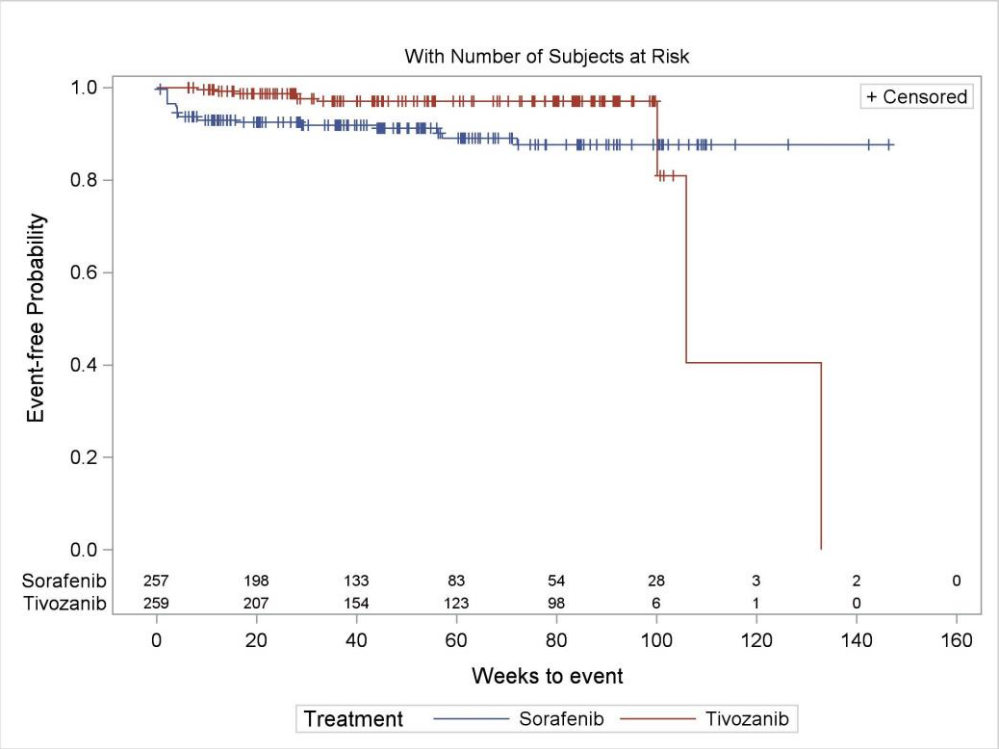


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom vom Grad ≥3 (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	5/259 (1,93)	NA [NA; NA]	43/257 (16,73)	NA [NA; NA]	0,103 [0,041; 0,260] <0,0001

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für das Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,103 (95%-KI [0,041; 0,260]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

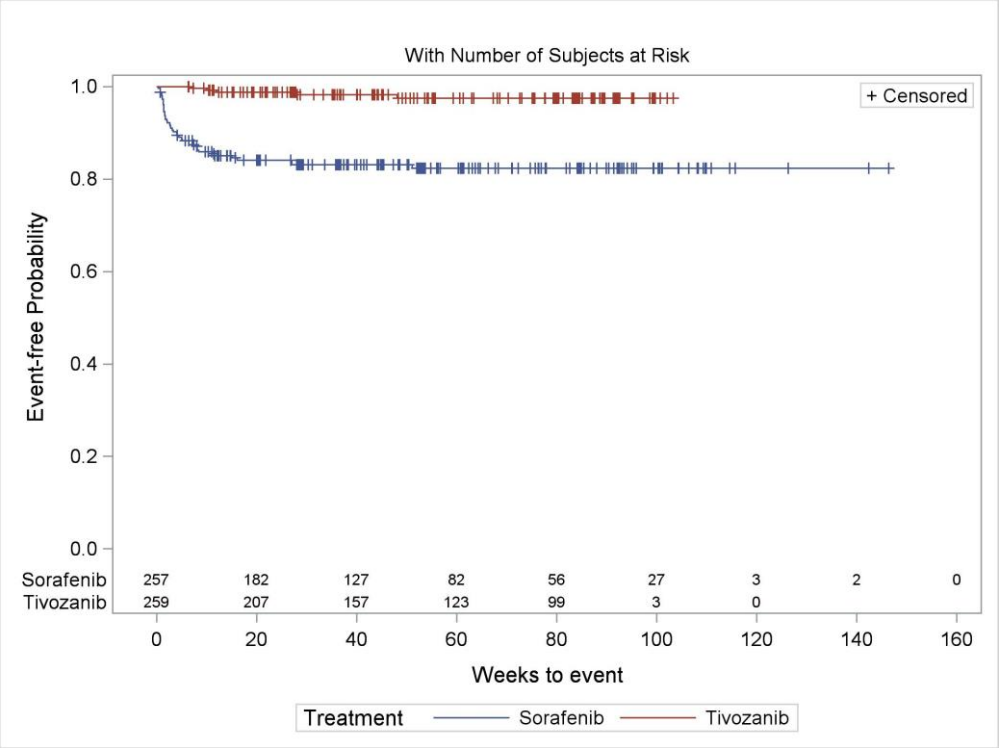


Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad ≥3 (Wochen)					
Gesamte Studienpopulation (Sicherheitspopulation)	68/259 (26,25)	119,4 [119,4; 191,6]	46/257 (17,90)	140,9 [140,9; NA]	1,515 [1,037; 2,213] 0,0306

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.					

Für das Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Tivozanib mit einem HR von 1,515 (95%-KI [1,037; 2,213]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

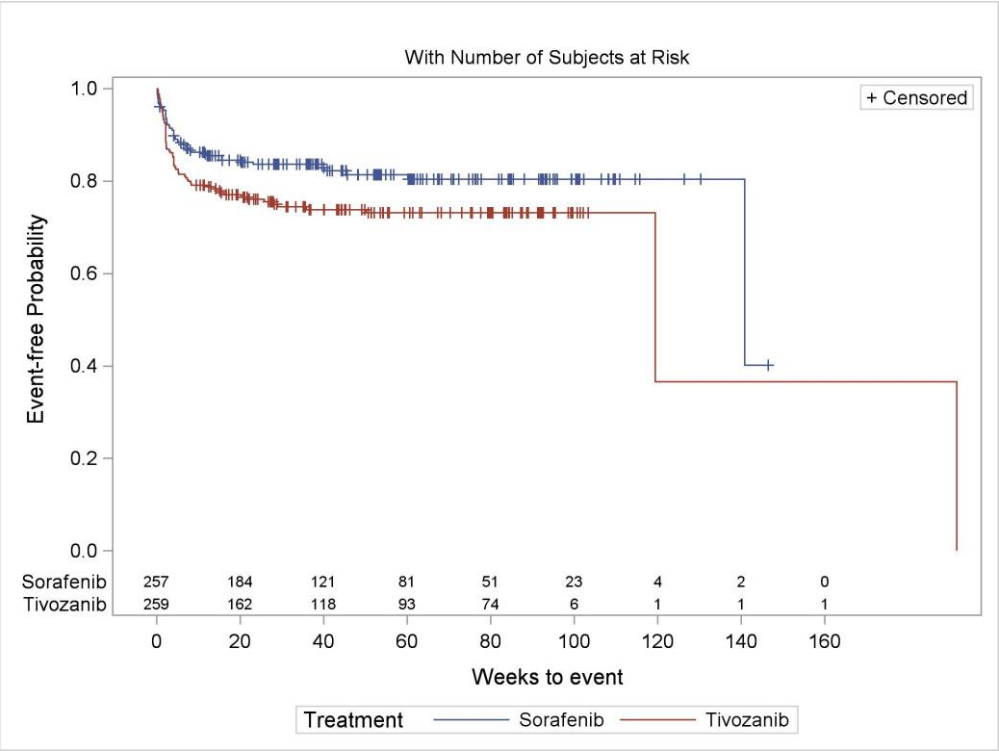


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt Verträglichkeit für die Population C dargestellt. Da die Beobachtungszeiten für die Verträglichkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschiedlich ist, werden nur die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis dargestellt. Als Approximation für die Beobachtungszeit dient dabei die Zeit bis zur Progression, die im Median in der Tivozanib-Gruppe bei 11,3 Monaten lag, in der Sorafenib-Gruppe bei 9,1 Monaten.

Jegliches UE

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten jeglichen UEs (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	76/78 (97,44)	2,2 [1,6; 3,7]	74/75 (98,67)	1,4 [1,1; 1,7]	0,637 [0,456; 0,890] 0,0076

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Es zeigt sich für jegliche UE ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,637 (95%-KI [0,456; 0,890]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

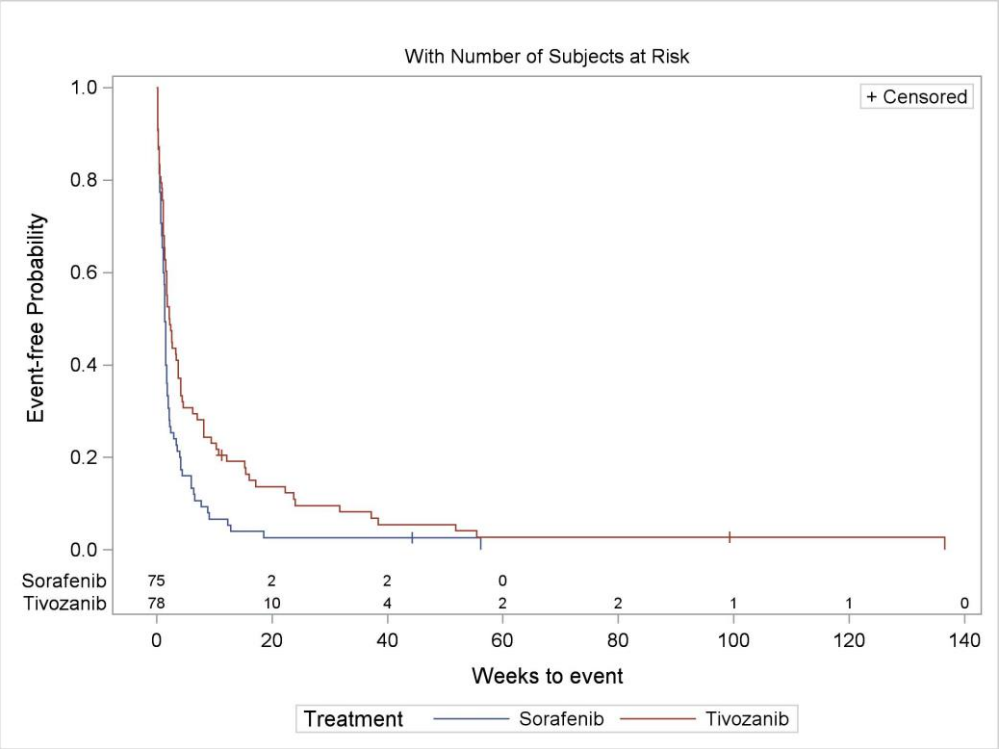


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - jegliches UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

UE mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad ≥3 (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	50/78 (64,10)	38,3 [19,9; 66,0]	54/75 (72,00)	11,9 [4,3; 26,0]	0,639 [0,431; 0,947] 0,0246

KI = Konfidenzintervall
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,639 (95%-KI [0,431; 0,947]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

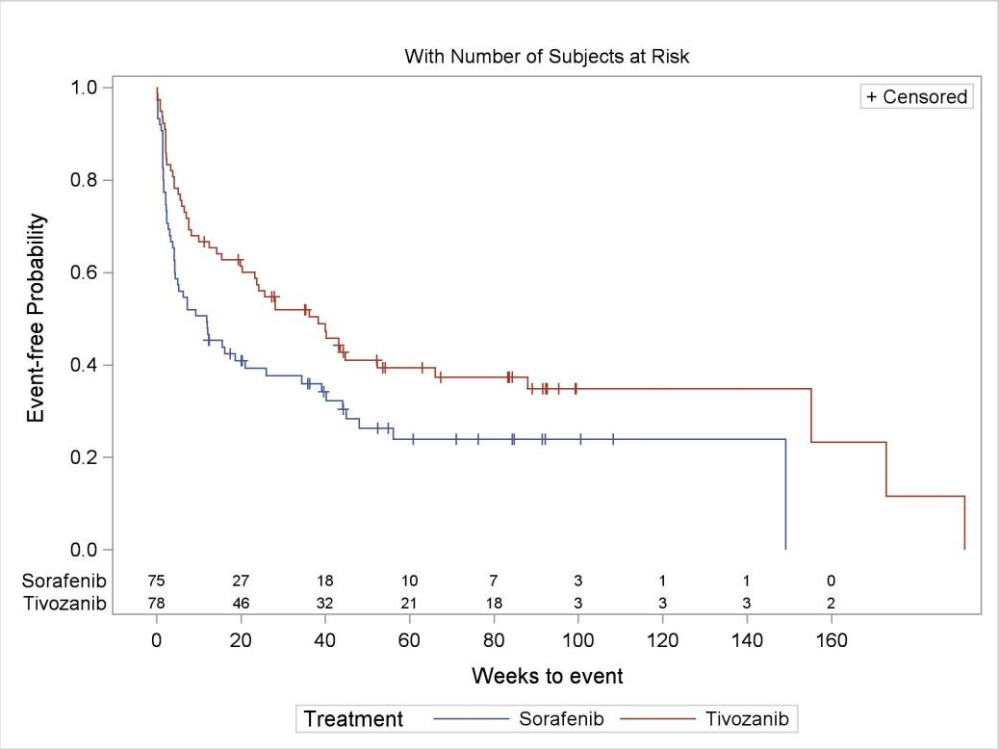


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - UE mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

In der folgenden Tabelle sind diejenigen der UE mit CTCAE-Grad ≥3 (nach Preferred Term und System Organ Class) aufgelistet, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe vorkamen.

Tabelle 4-82: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	2/78 (2,6)	5/75 (6,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Astenie	5/78 (6,4)	1/75 (1,3)
Untersuchungen	Phosphor im Blut erniedrigt	2/78 (2,6)	7/75 (9,3)
Untersuchungen	Lipase erhöht	1/78 (1,3)	9/75 (12,0)
Untersuchungen	Gewicht erniedrigt	1/78 (1,3)	5/75 (6,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	4/78 (5,1)	1/75 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	2/78 (2,6)	13/75 (17,3)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	21/78 (26,9)	13/75 (17,3)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities SOC = Systemorganklasse (System Organ Class) PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)			

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015			

Tabelle 4-83: Häufigkeitstabelle der UE vom Grad ≥3 nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥5 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/78 (2,6)	4/75 (5,3)
Herzerkrankungen	2/78 (2,6)	4/75 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6/78 (7,7)	6/75 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10/78 (12,8)	4/75 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/78 (0,0)	6/75 (8,0)
Untersuchungen	8/78 (10,3)	21/75 (28,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3/78 (3,8)	4/75 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5/78 (6,4)	2/75 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/78 (5,1)	2/75 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	5/78 (6,4)	2/75 (2,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3/78 (3,8)	6/75 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/78 (3,8)	18/75 (24,0)
Gefäßerkrankungen	23/78 (29,5)	13/75 (17,3)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities SOC = Systemorganklasse (System Organ Class) n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015		

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 5,1% und 2,7% der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Rate in der Tivozanib-Gruppe höher ist als in der Sorafenib-Gruppe, ist durch Beibehaltung dieser Ereignisse in der Analyse eher mit einer Verzerrung zu Ungunsten von Tivozanib zu rechnen, so dass die Bewertung der Verträglichkeit eine konservative Abschätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib	Sorafenib	Tivozanib vs. Sorafenib

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen)					
Population C	20/78 (25,64)	155,1 [155,1; 173,0]	18/75 (24,00)	156,3 [NA; NA]	0,880 [0,452; 1,712] 0,7070

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für schwerwiegende UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,880 (95%-KI [0,452; 1,712]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

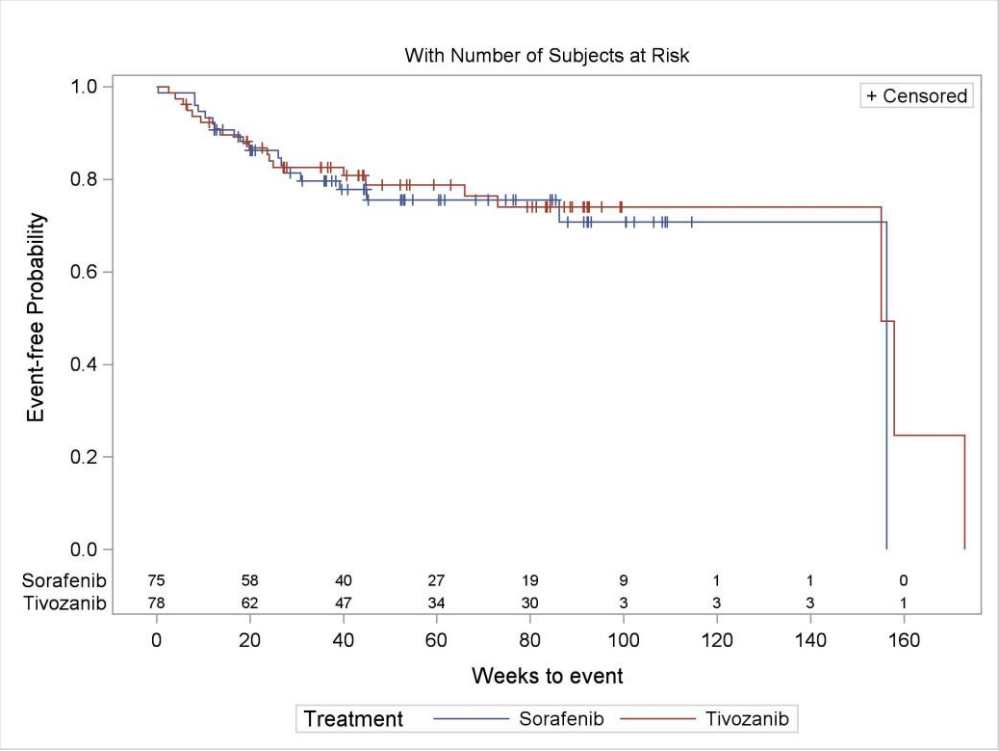


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Schwerwiegende UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

In der folgenden Tabelle sind diejenigen der schwerwiegenden UE (nach Preferred Term und System Organ Class) aufgelistet, die mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe vorkamen.

Tabelle 4-85: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt	1/78 (1,3)	2/75 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Tod	2/78 (2,6)	0/75 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie	0/78 (0,0)	3/75 (4,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Progression einer Neubildung	3/78 (3,8)	0/75 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	apoplektischer Insult	3/78 (3,8)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	ischämischer Schlaganfall	2/78 (2,6)	0/75 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenödem	2/78 (2,6)	0/75 (0,0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)
Datenschnitt: 20.01.2015

Tabelle 4-86: Häufigkeitstabelle der schwerwiegenden UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA mit Inzidenz ≥2 % in mindestens einer Gruppe aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Herzerkrankungen	2/78 (2,6)	4/75 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/78 (2,6)	2/75 (2,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/78 (2,6)	0/75 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/78 (0,0)	3/75 (4,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0/78 (0,0)	4/75 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0/78 (0,0)	2/75 (2,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/78 (5,1)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	7/78 (9,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2/78 (2,6)	5/75 (6,7)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)
Datenschnitt: 20.01.2015

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 5,1% und 1,3% der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Rate in der Tivozanib-Gruppe höher ist als in der Sorafenib-Gruppe, ist durch Beibehaltung dieser Ereignisse in der Analyse eher mit einer Verzerrung zuungunsten von Tivozanib zu rechnen, so dass die Bewertung der Verträglichkeit eine konservative Abschätzung des Behandlungseffekts darstellt.

Therapieabruch wegen eines UE

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftretens eines UE, das zum Therapieabbruch führte (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	9/78 (11,54)	157,9 [NA; NA]	11/75 (14,67)	NA [NA; NA]	0,689 [0,277; 1,715] 0,4210

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für Therapieabbrüche wegen eines UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, mit einem HR von 0,689 (95%-KI [0,277; 1,715]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

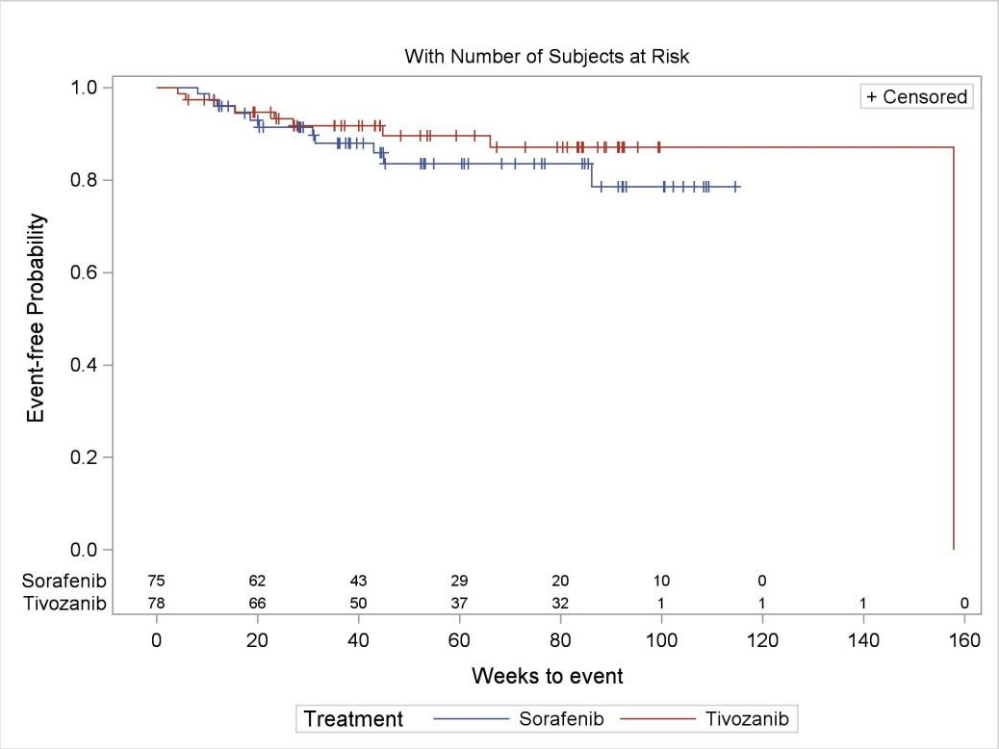


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Therapieabbruch wegen eines UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

In der folgenden Tabelle sind die UE (nach Preferred Term und System Organ Class), aufgrund derer ein Therapieabbruch erfolgte, sowie deren Häufigkeiten aufgelistet.

Tabelle 4-88: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrücke wegen UE nach dem Preferred Term (PT) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	MedDRA PT	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Herzerkrankungen	Akuter Myokardinfarkt	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Herzerkrankungen	Funktionsstörung des linken Ventrikels	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Herzerkrankungen	myokardiale Ischämie	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dickdarmperforation	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	1/78 (1,3)	1/75 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gallenblasenobstruktion	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	Ikterus	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Ovarialmetastasen	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	apoplektischer Insult	2/78 (2,6)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	Koma	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	Grand mal Konvulsionen	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	ischämischer Schlaganfall	2/78 (2,6)	0/75 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	metabolische Enzephalopathie	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Akutes respiratorisches Distress - Syndrom	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonalarterienthrombose	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenödem	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	respiratorische Insuffizienz	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
SOC = Systemorganklasse (System Organ Class)
PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
n = Anzahl Patienten mit Ereignis
N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation)
Datenschnitt: 20.01.2015

Tabelle 4-89: Häufigkeitstabelle der Therapieabbrüche wegen UE nach der System Organ Class (SOC) gemäß MedDRA aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Herzerkrankungen	1/78 (1,3)	3/75 (4,0)

MedDRA SOC	Tivozanib n/N (%)	Sorafenib n/N (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1/78 (1,3)	1/75 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/78 (1,3)	1/75 (1,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0/78 (0,0)	1/75 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	5/78 (6,4)	1/75 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/78 (1,3)	3/75 (4,0)
Gefässerkrankungen	1/78 (1,3)	0/75 (0,0)
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities SOC = Systemorganklasse (System Organ Class) n = Anzahl Patienten mit Ereignis N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) Datenschnitt: 20.01.2015		

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) wurden in 0,0 % und 1,3 % der Patienten in den Behandlungsgruppen berichtet. Diese Ereignisse stellen zumindest auch die Progression der Erkrankung dar. Da die Raten sehr ähnlich, so nicht mit einer Verzerrung zu rechnen.

Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3

Für die Darstellung der Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 wurden diejenigen ausgewählt, die in mindestens einer Gruppe eine Inzidenz von 10 % zeigten. Diese waren gemäß Tabelle 4-82 die Einzel-UE „Lipase erhöht“, „palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)“ und „Hypertonie“. Diese sind im Folgenden einzeln dargestellt.

Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum Auftreten eines UE Lipase erhöht vom Grad ≥3 (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	1/78 (1,28)	NA [NA; NA]	9/75 (12,00)	NA [NA; NA]	0,097 [0,012; 0,770] 0,0063
KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.					

Für das Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,097 (95%-KI [0,012; 0,770]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

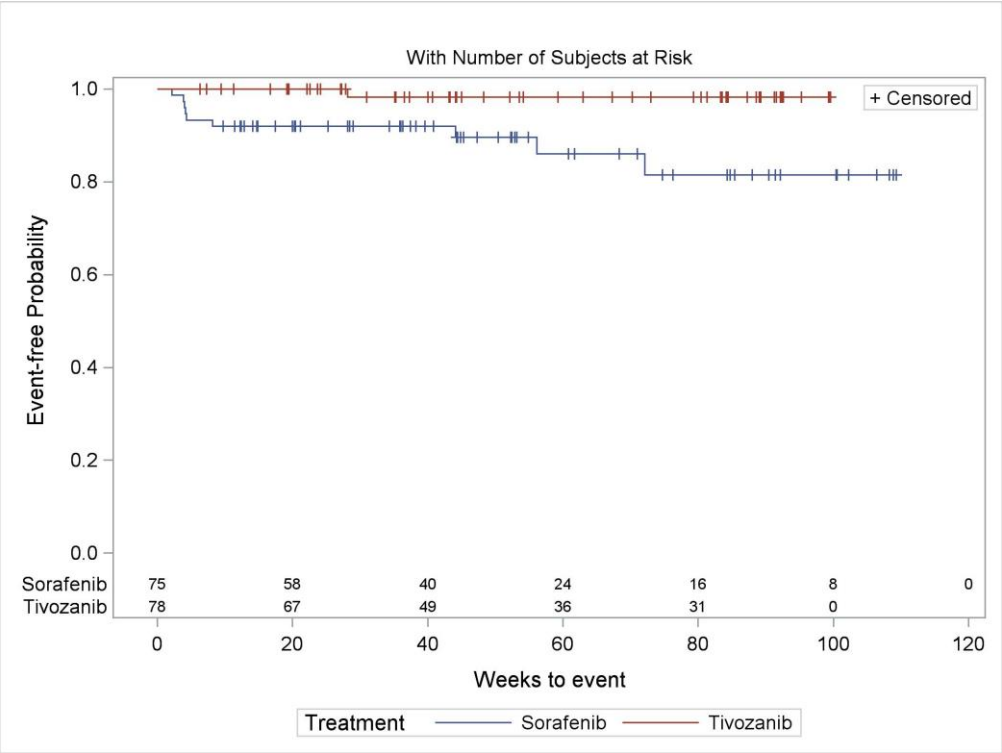


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		**Sorafenib**		**Tivozanib vs. Sorafenib**
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten eines UE palmar-plantares Erythrodysaesthesiesyndrom vom Grad ≥3 (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	2/78 (2,56)	NA [NA; NA]	13/75 (17,33)	NA [NA; NA]	0,141 [0,032; 0,624] 0,0026

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.

Für das Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,141 (95%-KI [0,032; 0,624]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

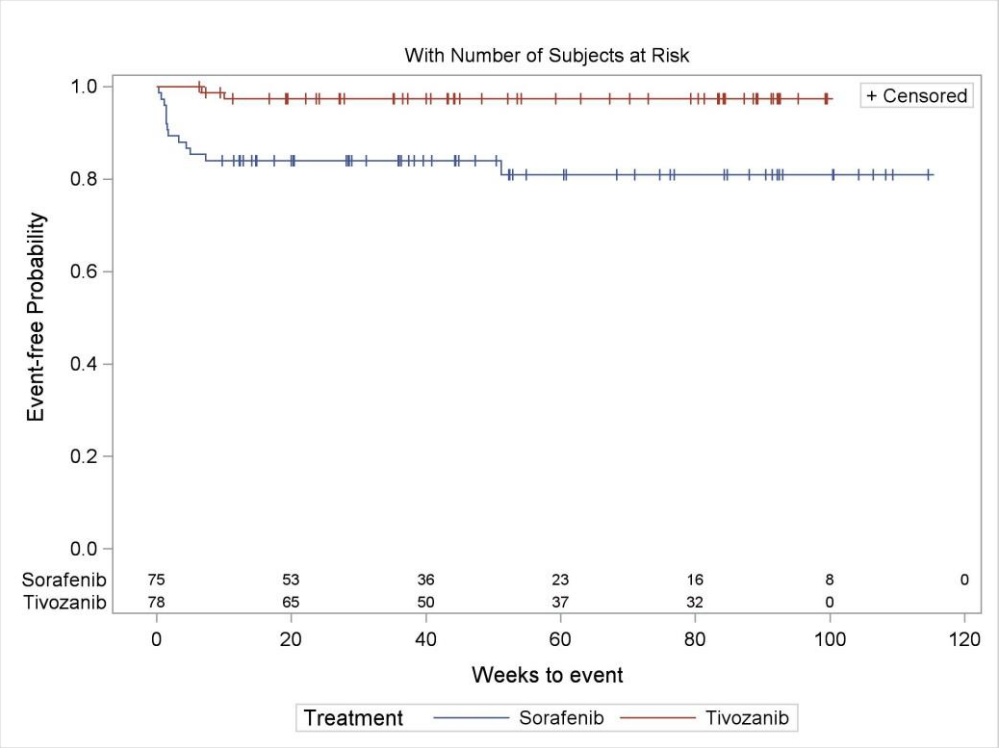


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Zeit bis zum Auftreten eines UE Hypertonie vom Grad ≥3 (Wochen)					
Population C (Sicherheitspopulation)	21/78 (26,92)	191,6 [NA; NA]	13/75 (17,33)	140,9 [NA; NA]	1,782 [0,871; 3,647] 0,1089

KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar
Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS). Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
Population	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert**
Methode. Datenschnitt: 20.01.2015.					

Für das Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,782 (95%-KI [0,871; 3,647]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

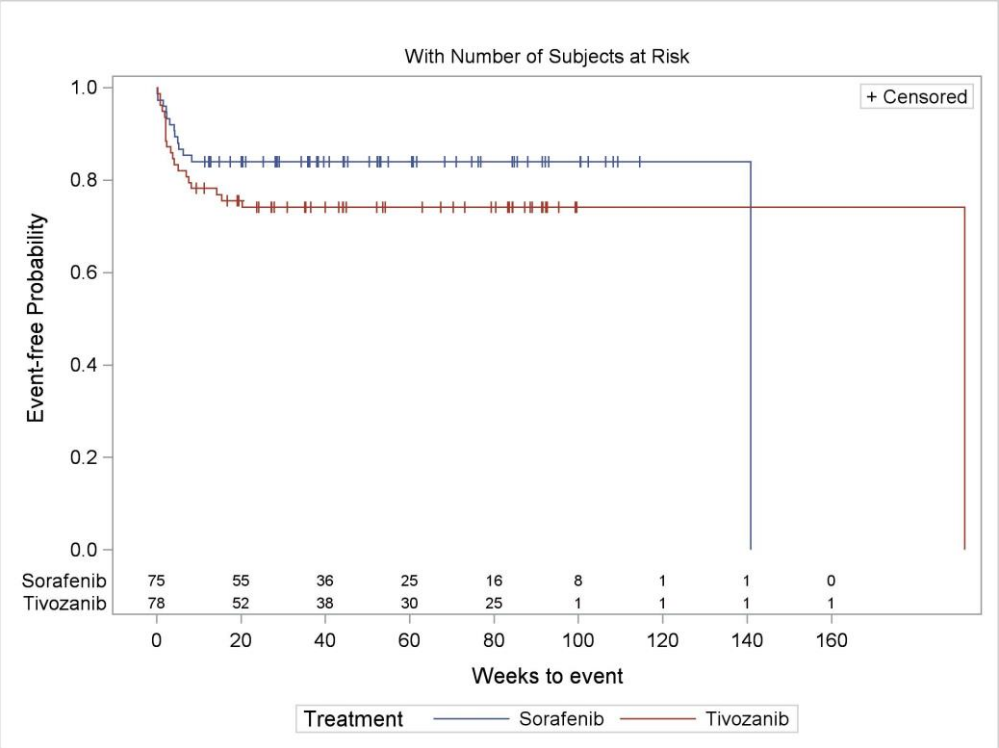


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Verträglichkeit - Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Da nur eine Studie für den Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie TIVO-1 aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise auf Einschränkungen für den Endpunkt Verträglichkeit liegen nicht vor.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und

begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für die Darstellung des Nutzens wurden die *a priori* definierten Subgruppenanalysen im Dossier so präsentiert, wie sie auch im CSR berichtet sind, da auf diesem die Zulassung und die Bewertung des Nutzens beruht. Da nur eine relevante Studie vorlag, wurde auf Meta-Analysen verzichtet.

4.3.1.3.2.1.1 Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben – RCT

Für die Darstellung des Nutzens wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben keine Subgruppenanalyen *a priori* geplant und auch keine im CSR berichtet (3).

4.3.1.3.2.1.2 Subgruppenanalysen – PFS – RCT

Für den Endpunkt PFS (IRR) wurden die im CSR *a priori* geplanten Subgruppenanalysen für die Darstellung des Nutzens herangezogen. Diese sind im folgenden Forest-Plot (Abbildung 52) dargestellt, der dem CSR der Studie TIVO-1 entnommen ist (3).

In den Subgruppen zeigten sich zumeist keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigten sich Vorteile zugunsten von Tivozanib gegenüber Sorafenib in folgenden Subgruppen: Patienten mit ECOG-PS 0, mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr, mit ≥2 metastasenbildenden Stellen/involvierten Organen, mit einem systolischen Blutdruck von ≤140 mmHg, mit einem diastolischen Blutdruck von ≤90 mmHg, mit vorteilhaftem MSKCC-Score. Es zeigten sich in keiner Subgruppe Nachteile zuungunsten von Tivozanib.

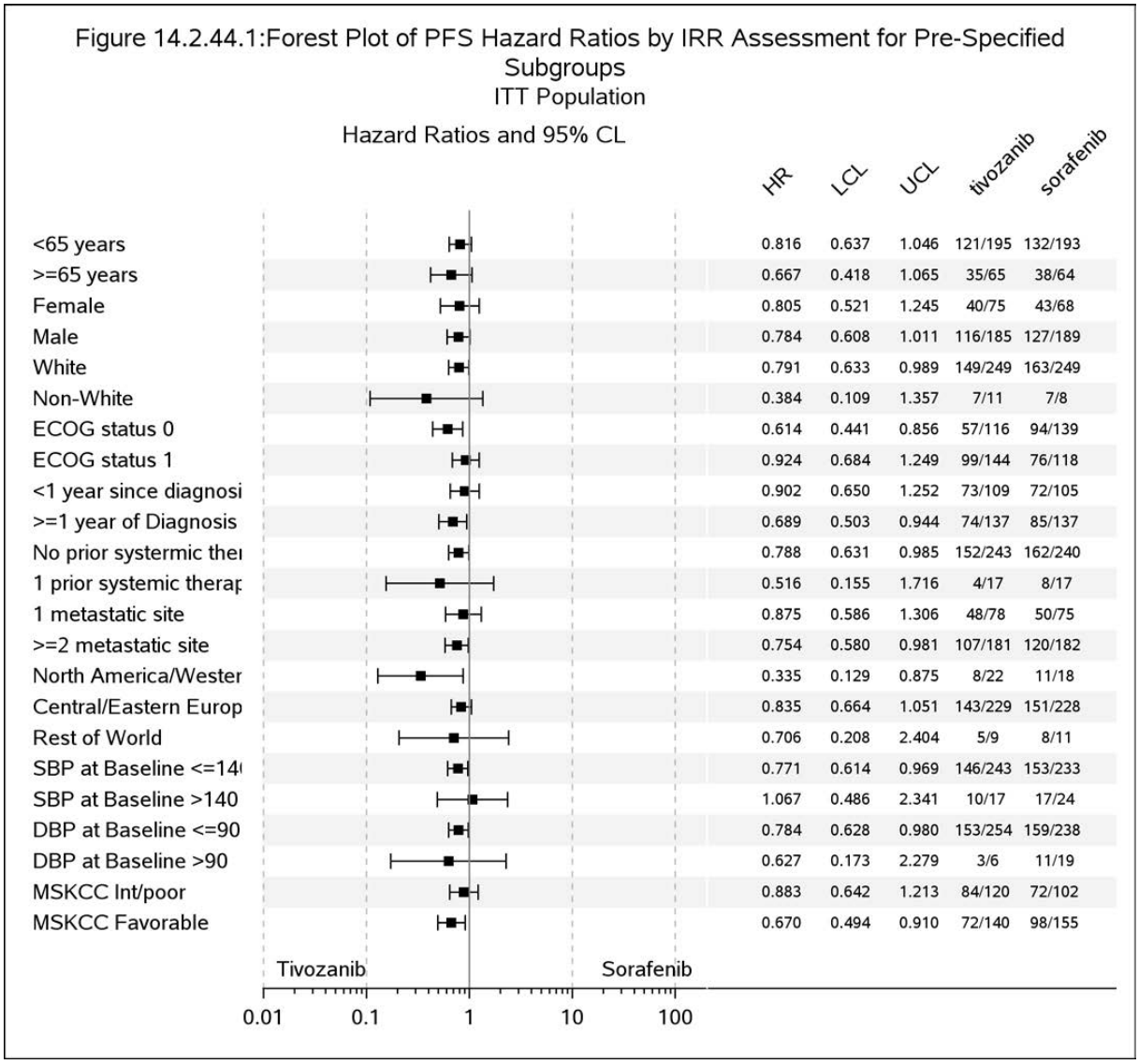


Abbildung 52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamte Studienpopulation

Quelle: CSR TIVO-1 (3), Abbildung 20, Seite 142

4.3.1.3.2.1.3 Subgruppenanalysen – Symptomatik anhand FKSI-DRS – RCT

Für die Darstellung des Nutzens wurden für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS keine Subgruppenanalyen *a priori* geplant und auch keine im CSR berichtet.

4.3.1.3.2.1.4 Subgruppenanalysen – Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – RCT

Für die Darstellung des Nutzens wurden für den Endpunkt Symtomatik anhand EQ-5D-VAS keine Subgruppenanalyen *a priori* geplant und auch keine im CSR berichtet.

4.3.1.3.2.1.5 Subgruppenanalysen –FACT-G – RCT

Für die Darstellung des Nutzens wurden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G keine Subgruppenanalyen *a priori* geplant und auch keine im CSR berichtet.

4.3.1.3.2.1.6 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit – RCT

Für die Darstellung des Nutzens wurden für den Endpunkt Verträglichkeit keine Subgruppenanalyen *a priori* geplant und auch keine im CSR berichtet.

4.3.1.3.2.2 Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

4.3.1.3.2.3 Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

4.3.1.3.2.4 Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

In den folgenden Unterabschnitten sind die Subgruppenanalysen für Population C dargestellt. Da nur eine relevante Studie vorlag, wurde auf Meta-Analysen verzichtet.

Population C umfasst nur die Patienten mit Zytokin-Vorbehandlung. Die Betrachtung der *a priori* geplanten Subgruppenanalyse nach Anzahl früherer Therapien (0 oder 1) ist daher hier nicht angezeigt (Anzahl der Vortherapien für alle Patienten in Population C = 1). Daher wird in den folgenden Tabellen die Subgruppenkategorie „Anzahl früherer Therapien“ nicht dargestellt.

4.3.1.3.2.4.1 Subgruppenanalysen – Gesamtüberleben – RCT

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist. Daher sind im Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	p-Wert des Tests auf Interaktion
Alter	0,9490
Ethnische Herkunft	NA

Geschlecht	0,8741
Baseline ECOG-PS	0,0692
Zeit seit Diagnose	0,6462
Geographische Region	0,9848
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,9828
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,9273
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,3663
MSKCC zu Baseline	0,9211
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.	

4.3.1.3.2.4.2 Subgruppenanalysen – PFS – RCT

Für den Endpunkt PFS (IRR) ergab sich für die Subgruppen nach Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion in den Subgruppenanalysen. In den folgenden Tabellen sind zum einen die p-Werte aller Subgruppenanalysen, zum anderen die Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion dargestellt.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**
Alter	0,6283
Ethnische Herkunft	NA
Geschlecht	0,3178
Baseline ECOG-PS	0,9011
Zeit seit Diagnose	0,0131
Geographische Region	0,1617
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,3092
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,1866
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,9864
MSKCC zu Baseline	0,5536
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.	

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt „PFS (IRR)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	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**
Progressionsfreies Überleben (IRR), Zeit seit Diagnose						

	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**
<1 Jahr	17/18 (94,44)	5,8 [2,8; 8,4]	10/15 (66,67)	5,7 [3,5; 18,8]	2,113 [0,895; 4,990] 0,0813	0,0131
≥1 Jahr	30/56 (53,57)	14,6 [11,0; 18,3]	36/56 (64,29)	9,2 [7,2; 11,1]	0,657 [0,403; 1,074] 0,0914	

KI = Konfidenzintervall
Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf nicht-stratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode; p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.

Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt PFS (IRR) eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr). In keiner dieser beiden Subgruppen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens, sodass die Ergebnisse der gesamten Population C herangezogen werden kann.

In der Analyse für den Endpunkt PFS nach Prüfarzt-Bewertung ergaben sich für die Subgruppen nach Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion in den Subgruppenanalysen. In den folgenden Tabellen sind zum einen die p-Werte aller Subgruppenanalysen, zum anderen die Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**
Alter	0,8766
Ethnische Herkunft	NA
Geschlecht	0,7661
Baseline ECOG-PS	0,8779
Zeit seit Diagnose	0,0326
Geographische Region	0,4197
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,3119
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,0667
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,9878
MSKCC zu Baseline	0,1703

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
MSKCC = MSKCC-Risikoscore
NA = nicht berechenbar
p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata.

Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	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**
Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes), Zeit seit Diagnose						
<1 Jahr	17/18 (94,44)	7,3 [3,8; 11,1]	12/15 (80,00)	9,2 [2,3; 24,1]	1,504 [0,712; 3,175] 0,2812	0,0326
≥1 Jahr	36/56 (64,29)	19,1 [10,4; 29,4]	44/56 (78,57)	10,9 [7,2; 13,0]	0,609 [0,390; 0,950] 0,0273	

KI = Konfidenzintervall
Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf nicht-stratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode; p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.

Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) ebenfalls eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,504, 95%-KI [0,712; 3,175]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,609, 95%-KI [0,390; 0,950]).

4.3.1.3.2.4.3 Subgruppenanalysen – Symptomatik anhand FKSI-DRS – RCT

Für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte, ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist. Daher sind im Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „FKSI-DRS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**
Alter	0,0931
Ethnische Herkunft	NA
Geschlecht	0,0672
Baseline ECOG-PS	0,4409

Zeit seit Diagnose	0,7228
Geographische Region	0,9630
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,3342
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,4526
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,9862
MSKCC zu Baseline	0,9238
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.	

4.3.1.3.2.4.4 Subgruppenanalysen – Symptomatik anhand EQ-5D-VAS – RCT

Für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 mm, ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist. Daher sind im Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „EQ-5D-VAS“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**
Alter	0,4973
Ethnische Herkunft	NA
Geschlecht	0,8502
Baseline ECOG-PS	0,9195
Zeit seit Diagnose	0,9199
Geographische Region	0,4820
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,3899
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,6104
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,5890
MSKCC zu Baseline	0,3691
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.	

4.3.1.3.2.4.5 Subgruppenanalysen –FACT-G – RCT

Für den Endpunkt FACT-G, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Gesamtscore bzw. 2 Punkte in den Einzeldomänen, ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist. Daher sind im Modul 4 keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „FACT-G“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**				
	Gesamtscore	**Physische Komponente**	**Soziale Komponente**	**Emotionale Komponente**	**Funktions-komponente**
Alter	0,1407	0,4585	0,2693	0,3424	0,8438
Ethnische Herkunft	NA	NA	NA	NA	NA
Geschlecht	0,4064	0,2061	0,0852	0,3179	0,1599
Baseline ECOG-PS	0,6004	0,2154	0,7547	0,8901	0,8047
Zeit seit Diagnose	0,7806	0,2686	0,1116	0,5254	0,8896
Geographische Region	0,2432	0,8979	0,5432	0,9827	0,9896
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,0614	0,2741	0,3815	0,2969	0,6619
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,5821	0,2364	0,7039	0,9406	0,3786
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,9852	0,6498	0,8613	0,9801	0,4555
MSKCC zu Baseline	0,9134	0,7357	0,9230	0,6566	0,9599

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
MSKCC = MSKCC-Risikoscore
NA = nicht berechenbar
p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata.
Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.

4.3.1.3.2.4.6 Subgruppenanalysen – Verträglichkeit – RCT

Für den Endpunkt Verträglichkeit, operationalisiert als Zeit bis zum ersten Ereignis, ergaben sich für die UE mit CTCAE-Grad ≥3 und die schwerwiegenden UE in einigen Analysen Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen, wie in der folgenden Tabelle zu sehen ist. Diese sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Tests auf Interaktion der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit - Auftreten von UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**			
	Jegliche UE	**UE mit CTCAE-Grad ≥ 3**	**SUE**	**Therapieabbruch wegen UE**
Alter	0,1197	0,8978	0,8328	0,1746
Ethnische Herkunft	NA	NA	NA	NA
Geschlecht	0,2344	0,0045	0,8775	0,4800
Baseline ECOG-PS	0,3455	0,1174	0,8789	0,6202
Zeit seit Diagnose	0,0808	0,0348	0,0120	0,3048
Geographische Region	0,8177	0,4795	0,9616	0,9917
Anzahl metastasenbildender	0,4470	0,8278	0,9892	0,9918

Stellen/involvierter Organe				
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,2722	0,3619	0,2470	0,9910
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,3840	0,2048	0,0938	0,9893
MSKCC zu Baseline	0,4298	0,4691	0,4439	0,9997
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Datenschnitt 20.01.2015.				

Subgruppen-Kategorie	**p-Wert des Tests auf Interaktion**		
	Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3	**palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom mit CTCAE-Grad ≥3**	**Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3**
Alter	0,9938	0,9920	0,5371
Ethnische Herkunft	NA	NA	NA
Geschlecht	0,9929	0,9909	0,3963
Baseline ECOG-PS	0,9948	0,9029	0,1559
Zeit seit Diagnose	0,9951	0,9933	0,3286
Geographische Region	0,9996	0,1442	0,9915
Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe	0,9955	0,9947	0,3935
Systolischer Blutdruck zu Baseline	0,9948	0,1556	0,8869
Diastolischer Blutdruck zu Baseline	0,9948	0,9942	0,4331
MSKCC zu Baseline	0,9949	0,9708	0,5060
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status MSKCC = MSKCC-Risikoscore NA = nicht berechenbar p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Datenschnitt 20.01.2015.			

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftretens eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	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**
Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad ≥3 (Wochen), Geschlecht						
Weiblich	21/28 (75,00)	26,1 [4,1; 43,1]	13/23 (56,52)	45,0 [4,1; NA]	1,438 [0,719; 2,878] 0,3015	0,0045

	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**
Männlich	29/50 (58,00)	43,6 [19,9; 173,0]	41/52 (78,85)	5,8 [3,1; 15,6]	0,415 [0,252; 0,683] 0,0004	
Zeit bis zum Auftretens eines UE vom Grad ≥3 (Wochen), Zeit seit Diagnose						
<1 Jahr	15/18 (83,33)	7,1 [3,9; 40,0]	10/15 (66,67)	12,1 [3,3; NA]	1,301 [0,576; 2,938] 0,5257	0,0348
≥1 Jahr	31/55 (56,36)	44,7 [23,7; 191,6]	41/56 (73,21)	9,6 [3,9; 34,4]	0,482 [0,298; 0,779] 0,0024	

KI = Konfidenzintervall
Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf nicht-stratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode; p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Datenschnitt 20.01.2015.

Für die Analyse nach Geschlecht zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥3 eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (männlich vs. weiblich). In der Gruppe der Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,438, 95%-KI [0,719; 2,878]). Für die Gruppe der Männer zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,415, 95%-KI [0,252; 0,683]).

Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥3 eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,301, 95%-KI [0,576; 2,938]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,482, 95%-KI [0,298; 0,779]).

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE“ aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population C

	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**

	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**
Zeit bis zum Auftretens eines schwerwiegenden UE (Wochen), Zeit seit Diagnose						
<1 Jahr	8/18 (44,44)	73,0 [9,4; 155,1]	2/15 (13,33)	NA	3,519 [0,728; 17,009] 0,0952	0,0120
≥1 Jahr	9/55 (16,36)	157,9 [157,9; 173,0]	15/56 (26,79)	156,3 [86,1; 156,3]	0,387 [0,157; 0,956] 0,0329	

KI = Konfidenzintervall
Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf nicht-stratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode; p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: Sicherheitspopulation. Datenschnitt 20.01.2015.

Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt schwerwiegende UE eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 3,519, 95%-KI [0,728; 17,009]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,387, 95%-KI [0,157; 0,956]).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Mortalität: Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigte sich in der gesamten Studienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,147 (95%-KI [0,896; 1,470]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

In der gesamten Studienpopulation zeigen sich dabei in den Folgetherapien deutliche und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 63 % der Patienten des

Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 68 % der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 32 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt. Eine endgültige Bewertung ist damit nicht nicht möglich.

Morbidität: PFS

Im PFS (IRR) zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,795 (95%-KI [0,638; 0,990]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen diesen Unterschied zwischen den Gruppen.

Zur Darstellung des Nutzens wurden die im CSR dargestellten, *a priori* geplanten Subgruppenanalysen herangezogen. In den Subgruppen zeigten sich zumeist keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigten sich Vorteile zugunsten von Tivozanib gegenüber Sorafenib in folgenden Subgruppen: Patienten mit ECOG-PS 0, mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr, mit ≥2 metastasenbildenden Stellen/involvierten Organen, mit einem systolischen Blutdruck von ≤140 mmHg, mit einem diastolischen Blutdruck von ≤90 mmHg, mit vorteilhaftem MSKCC-Score. Es zeigten sich in keiner Subgruppe Nachteile zuungunsten von Tivozanib.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten Tivozanib mit einem HR von 0,755 (95%-KI [0,617; 0,924]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich dieser Vorteil ebenfalls ablesen.

Morbidität: Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. In der gesamten Studienpopulation zeigte sich für den FKSI-DRS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte, kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,902 (95%-KI [0,725; 1,124]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Im EQ-5D-VAS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 mm, als Hauptanalyse zeigte sich in der gesamten Studienpopulation ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,738 (95%-KI [0,585; 0,930]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D VAS) unterstützen dieses Signal.

Ergänzend wurde für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS für die gesamte Studienpopulation die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 mm analysiert. Mit einer MCID von 10 mm im EQ-5D-VAS bestätigte sich der signifikante Vorteil zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,759 (95%-KI [0,598; 0,962]). Die Kaplan-Meier-Kurven unterstützen dieses Signal.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G

Für den Gesamtscore und alle Subskalen des FACT-G sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den FACT-G, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Gesamtscore bzw. 2 Punkte in den Einzeldomänen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Gesamtscore (HR = 0,875, 95%-KI [0,712; 1,075]) noch für die Subskalen des FACT-G. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

Verträglichkeit

Jegliche UE

Für jegliche UE zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,580 (95%-KI [0,483; 0,698]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,709 (95%-KI [0,573; 0,879]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

Die Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von ≥10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe in der Population C, die für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird, waren Lipase erhöht, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und Hypertonie, welche als Einzel-UE separat analysiert wurden.

Schwerwiegende UE

Für schwerwiegende UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,223 (95%-KI [0,857; 1,744]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

Therapieabruch wegen eines UE

Für Therapieabbrüche wegen eines UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,011 (95%-KI [0,631; 1,622]). Die Kaplan-Meier Kurven bestätigen dies.

Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3

Für das Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,367 (95%-KI [0,169; 0,795]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3

Für das Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,103 (95%-KI [0,041; 0,260]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für das Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte sich ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Tivozanib mit einem HR von 1,515 (95%-KI [1,037; 2,213]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies.

Subgruppenanalysen

In der Studie TIVO-1 wurden für die Verträglichkeit keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant oder im CSR berichtet.

Zusammenfassung zur Darstellung des medizinischen Nutzens

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens wurde die gesamte Studienpopulation der pivotalen Zulassungsstudie TIVO-1 verwendet. In der Gesamtmortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war der Endpunkt durch das erlaubte Cross-over vom Sorafenib-Arm in den Tivozanib-Arm zuungunsten von Tivozanib hoch verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkte Aussagen möglich sind. Zumindest ein größerer Schaden kann ausgeschlossen werden.

In den Endpunkten PFS (IRR) und PFS (Prüfarzt) zeigten sich teils signifikante, teils numerische, nicht signifikante Vorteile für Tivozanib gegenüber der aktiven Kontrolle Sorafenib.

In der Symptomatik anhand FSKI-DRS und EQ-5D-VAS zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Tivozanib. Diese Vorteile werden untermauert durch die numerischen Vorteile in der Lebensqualität anhand des FACT-G sowie signifikante Vorteile in den UE-Kategorien jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und den Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Lipase erhöht und palmar-plantares Eryhrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Für die schwerwiegenden UE und Abbrüche wegen UE zeigten sich keine Unterschiede, für das Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Hypertonie ein signifikanter Nachteil zuungunsten von Tivozanib. Hypertonie ist allerdings im klinischen Alltag in der Regel relativ gut handhabbar. Das UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom hingegen, wo ein Vorteil zugunsten von Tivozanib besteht, ist gerade im Schweregrad ≥3 von besonderer Patientenrelevanz. Das palmar-plantare Erythrodysästhesiesyndrom umfasst in diesem Schweregrad ausgesprochen schmerzhafte Blasen und Hautläsionen, die eine erhebliche Funktionseinschränkung bedeuten und damit eine beträchtliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung (17, 18). Ein Vorteil hinsichtlich dieses sehr belastenden UE fällt daher schwer ins Gewicht.

Damit ist in der Gesamtschau der medizinische Nutzen von Tivozanib gegenüber Sorafenib mit überwiegend positiven Behandlungseffekten über alle vier Endpunktdimensionen hinweg gezeigt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Mortalität: Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,047 (95%-KI [0,648; 1,692]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In den Folgetherapien zeigen sich aber deutliche und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 61 % der Patienten des Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 64 % der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 34 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Morbidität: PFS

Im PFS (IRR) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,850 (95%-KI [0,567; 1,274]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In den Subgruppenanalysen ergab sich für die Subgruppen nach Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion. Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt PFS (IRR) eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr). In keiner der beiden Gruppen zeigt sich dabei ein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,722 (95%-KI [0,496; 1,051]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ein Trend zugunsten von Tivozanib ablesen. In den Subgruppenanalysen nach Zeit seit Diagnose zeigte sich ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0131). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,504, 95%-KI [0,712; 3,175]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem

Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,609, 95%-KI [0,390; 0,950]).

Morbidität: Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für den FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte, zeigte sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,775 (95%-KI [0,526; 1,142]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Im EQ-5D-VAS zeigte sich mit der MCID von 7 mm ein numerischer, aber nicht signifikanter Trend zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,698 (95%-KI [0, 468; 1,041]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS) unterstützen dieses Signal. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G

Für den Gesamtscore und alle Subskalen des FACT-G sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt FACT-G, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Gesamtscore bzw. 2 Punkte in den Einzeldomänen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Gesamtscore (HR = 0,807; 95%-KI [0,558; 1,168]) noch die Subskalen des FACT-G. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Verträglichkeit

Jegliche UE

Es zeigt sich für jegliche UE ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,637 (95%-KI [0,456; 0,890]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

UE mit CTCAE-Grad ≥3

Für die UE mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,639 (95%-KI [0,431; 0,947]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Die Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 mit einer Inzidenz von ≥10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe waren Lipase erhöht, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom und Hypertonie, welche als Einzel-UE separat analysiert wurden.

Für die Analyse nach Geschlecht zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥3 eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (männlich vs. weiblich, p = 0,0045). In der Gruppe der Frauen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,438, 95%-KI [0,719; 2,878]). Für die Gruppe der Männer zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,415, 95%-KI [0,252; 0,683]).

Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥3 eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr, p = 0,0348). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,301, 95%-KI [0,576; 2,938]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,482, 95%-KI [0,298; 0,779]).

Schwerwiegende UE
Für schwerwiegende UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,880 (95%-KI [0,452; 1,712]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Für die Zeit seit Diagnose zeigt sich für den Endpunkt schwerwiegende UE eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr, p = 0,0120). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 3,519, 95%-KI [0,728; 17,009]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,387, 95%-KI [0,157; 0,956]).

Therapieabruch wegen eines UE
Für Therapieabbrüche wegen eines UE zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,689 (95%-KI [0,277; 1,715]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3
Für das Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,097 (95%-KI [0,012; 0,770]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3
Für das Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,141 (95%-KI [0,032; 0,624]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3

Für das Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,782 (95%-KI [0,871; 3,647]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen.

Zusammenfassung zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens in der Population C

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens wurde die Population C der pivotalen Zulassungsstudie TIVO-1 verwendet. In der Gesamtmortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Allerdings war der Endpunkt durch das erlaubte Cross-over vom Sorafenib-Arm in den Tivozanib-Arm zuungunsten von Tivozanib hoch verzerrt, sodass nur sehr eingeschränkte Aussagen möglich sind. Zumindest ein größerer Schaden kann ausgeschlossen werden.

In den Endpunkten PFS (IRR) und PFS (Prüfarzt) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Analysen der gesamten Population C. In der Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose von von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,609, 95%-KI [0,390; 0,950]).

In der Symptomatik anhand FSKI-DRS und EQ-5D-VAS und der Lebensqualität anhand FACT-G zeigten sich numerische, nicht signifikante Vorteile für Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib.

Signifikante Vorteile für Tivozanib zeigten sich in den UE-Kategorien jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad ≥3 und in zwei Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3: Lipase erhöht und palmar-plantares Eryhrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Eine Erhöhung des Lipase-Spiegels im Serum deutet oft auf Pankreatitis hin, kann aber auch eine Nierenfunktionsstörung anzeigen (40). Besonders patientenrelevant ist das palmar-plantare Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3: Es umfasst äußert schmerzhafte Hautläsionen, die eine erhebliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung bedeuten (17, 18). Für die schwerwiegenden UE und Abbrüche wegen UE sowie das Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Hypertonie zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Zusammengefasst zeigten sich teils numerische, teils signifikante Vorteile zugunsten von Tivozanib. In keinem der Endpunkte ergaben sich Nachteile zuungunsten von Tivozanib.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für die Bewertung des Nutzens von Tivozanib konnte eine geeignete Studie mit direkten Vergleich der beiden Arzneimittel identifiziert werden (TIVO-1, (22)). Daher wurde zur Darstellung des Nutzens für die gesamte Studienpopulation kein indirekter Vergleich durchgeführt, sondern der oben (Abschnitt 4.3.1.3) dargestellte direkte Vergleich.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor. Daher wurde für diese Populationen nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator geeignet wären.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Temsirolimus vor. Daher wurde für diese Populationen nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator geeignet wären.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Sorafenib (Population C: Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom mit Zytokin-Vorbehandlung) konnte eine geeignete Studie mit direkten Vergleich der beiden Arzneimittel identifiziert werden (TIVO-1, (22)). Daher wurde für Population C kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-104: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TIVO-1 AV-951-09-301 (A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma) NCT01030783	ja	ja*	abgeschlossen	Februar 2010 bis Juni 2013	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
TIVO-1-Anschlussstudie AV-951-09-902 (An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)) NCT01076010	nein	ja*	abgeschlossen	März 2010 bis Juli 2014	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
AV-951-15-303 A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC NCT02627963	nein	ja*	laufend	April 2016 bis voraussichtlich August 2018	Tivozanib vs. Sorafenib, Phase III
AV-951-07-201 A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma NCT00502307	nein	ja*	abgeschlossen	Oktober 2007 bis August 2010	Tivozanib vs. Placebo Phase II
AV-951-12-205 A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (TAURUS) NCT01673386	nein	ja*	Abgebrochen	Juli 2012 bis Januar 2014	Tivozanib vs. Sunitinib Phase II
* Sponsor dieser Studien war der pU AVEO Pharmaceuticals Inc., der die Verwertungsrechte für Tivozanib im Europäischen Wirtschaftsraum an EUSA Pharma, den pU dieses Dossiers, abgetreten hat.					

Die Tabelle bildet den Informationsstand am 24. August 2017 ab.

Es sind nur RCT aufgeführt.

Die im Folgenden aufgelisteten Studien wurden aus den jeweils genannten Gründen nicht zur Nutzenbewertung herangezogen:

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TIVO-1-Anschlussstudie AV-951-09-902 (An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)) NCT01076010	Einarmige Anschlussstudie, keine für die Dossierfragestellung relevanten Daten
AV-951-15-303 A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC NCT02627963	Es liegen noch keine Daten vor.
AV-951-07-201 A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma NCT00502307	• Studienmedikation in dieser Phase-II-Studie nur für maximal 16 Wochen verabreicht (maximal vier Zyklen) • Keine Daten zu Gesamtüberleben oder Lebensqualität erhoben
AV-951-12-205 A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma (TAURUS) NCT01673386	Studie wurde frühzeitig abgebrochen. Es liegen keine Ergebnise vor.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Zunächst wurde versucht, Studien zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich des Arzneimittels Tivozanib mit der jeweiligen zVT (Population A: Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib; Population B: Temsirolimus) über einen Brückenparameter eignen würden. Hierfür wurde die Literaturrecherche für Tivozanib, die schon für direkte Vergleiche durchgeführt worden war (15. August 2017, siehe Abschnitt 4.3.1.1, Suchstrategie siehe Anhang 4-A), im Hinblick auf Studien für indirekte Vergleiche ausgewertet. Der wesentliche Unterschied dieser neuen Auswertung war, dass hinsichtlich der Vergleichstherapie keine Einschränkung vorgenommen wurde; es wurde nur gefordert, dass eine Vergleichstherapie durchgeführt wurde (Medikation nach jeweiliger Fachinformation oder Placebo).

Es wurden insgesamt 232 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-7) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

Es konnte hierbei eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie ermittelt werden, in der Tivozanib mit Sorafenib verglichen wurde (TIVO-1, (22)), sowie eine Phase-II-Studie, in der Tivozanib mit Placebo verglichen wurde (NCT00502307, (41)). Für jede dieser Studien wurde jeweils eine Publikation identifiziert.

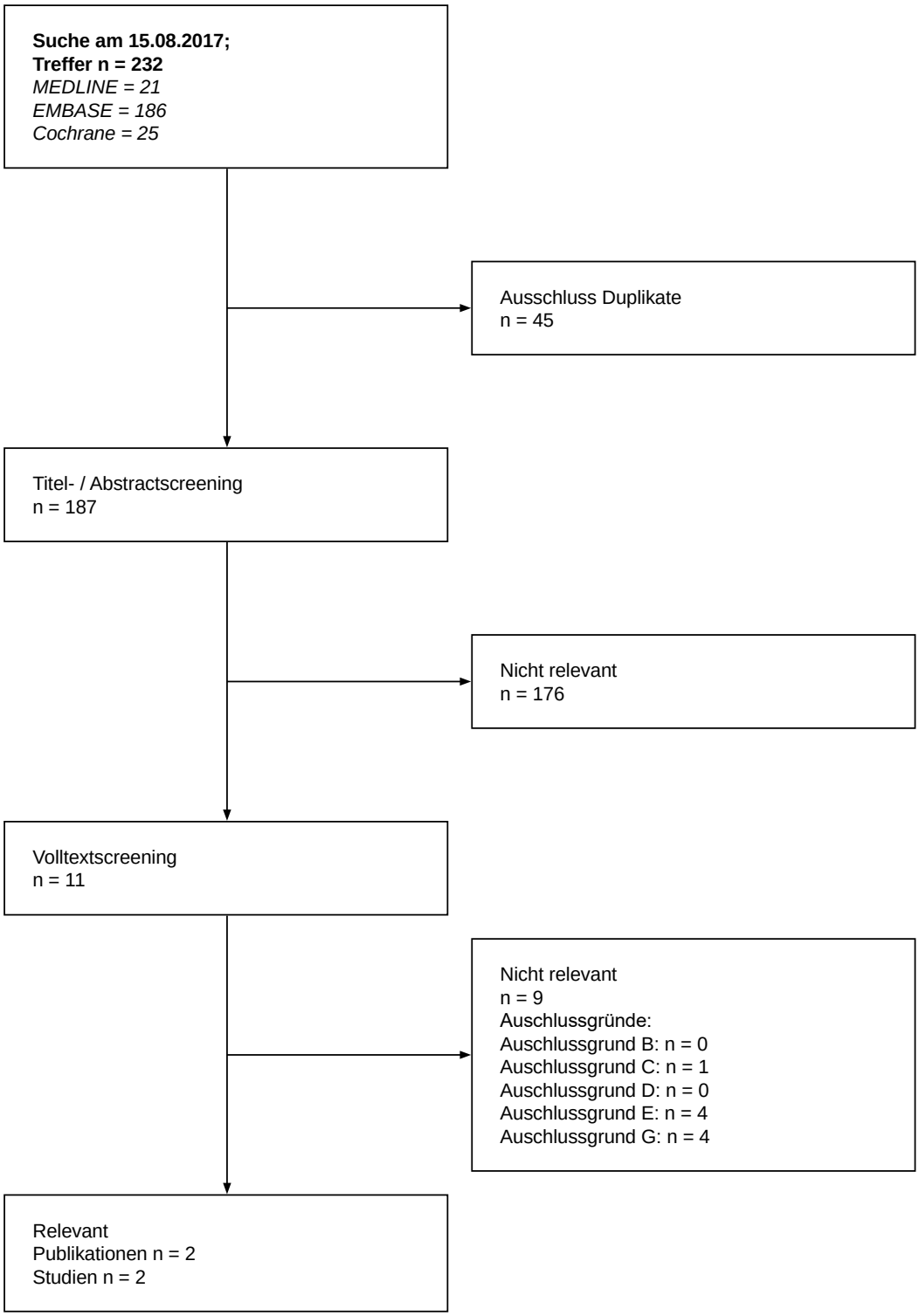


Abbildung 53: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche

Die Studie TIVO-1 (22) wurde für geeignet erachtet, einen indirekten Vergleich über den Brückenparameter Sorafenib zu ermöglichen. Die Phase-II-Studie NCT00502307 (41) hingegen wurde nicht für einen indirekten Vergleich in Erwägung gezogen, weil die Studienmedikation für lediglich 16 Wochen und nicht ggf. bis zur Krankheitsprogression verabreicht wurde und weil aufgrund des Studiendesigns wesentliche Daten zur Nutzenbewertung (besonders zur Lebensqualität) nicht ermittelt wurden.

Somit ist **Sorafenib der einzige Brückenparameter**, der für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib und einer zVT infrage kommt.

4.3.2.1.1.2.1 Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich zwischen Tivozanib und zVT bei Population A (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil)

Daher wurde in einem nächsten Schritt nach Studien gesucht, in der die **zVT für Population A** (Erstlinie mit gutem/intermediärem Risikoprofil) mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wurde. Die zVT für Population A ist Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1). Die bibliographische Literaturrecherche wurde für jede dieser drei Optionen einzeln durchgeführt, um die bestverfügbare Evidenz zu finden, um einen Zusatznutzen von Tivozanib für die Population A darstellen zu können.

zVT Pazopanib:

Für die Suche nach Studien, in denen die zVT Pazopanib mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wird, wurde unter Verwendung der im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie am 15. August 2017 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt.

Hierbei wurden insgesamt 865 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

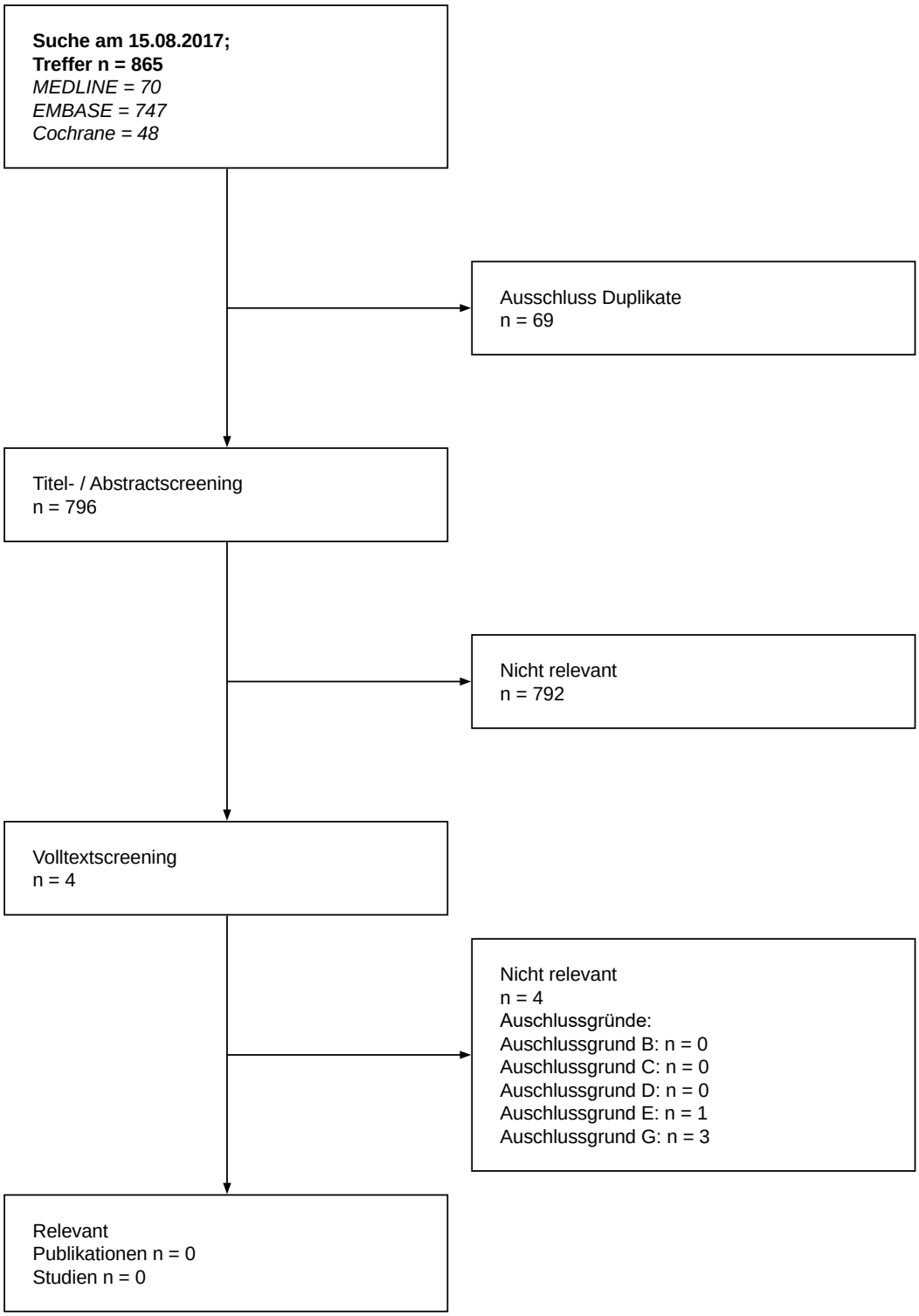


Abbildung 54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Pazopanib über Brückenkomparator Sorafenib

Hierbei konnte keine Studie identifiziert werden, in der Pazopanib (zVT für Tivozanib für Population A) mit Sorafenib verglichen wurde und die sich damit für einen indirekten Vergleich mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib eignen würde.

zVT Bevacizumab + IFN:

Für die Suche nach Studien, in denen die zVT Bevacizumab + IFN mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wird, wurde am 15. August 2017 eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt, unter Verwendung der im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie.

Hierbei wurden insgesamt 226 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

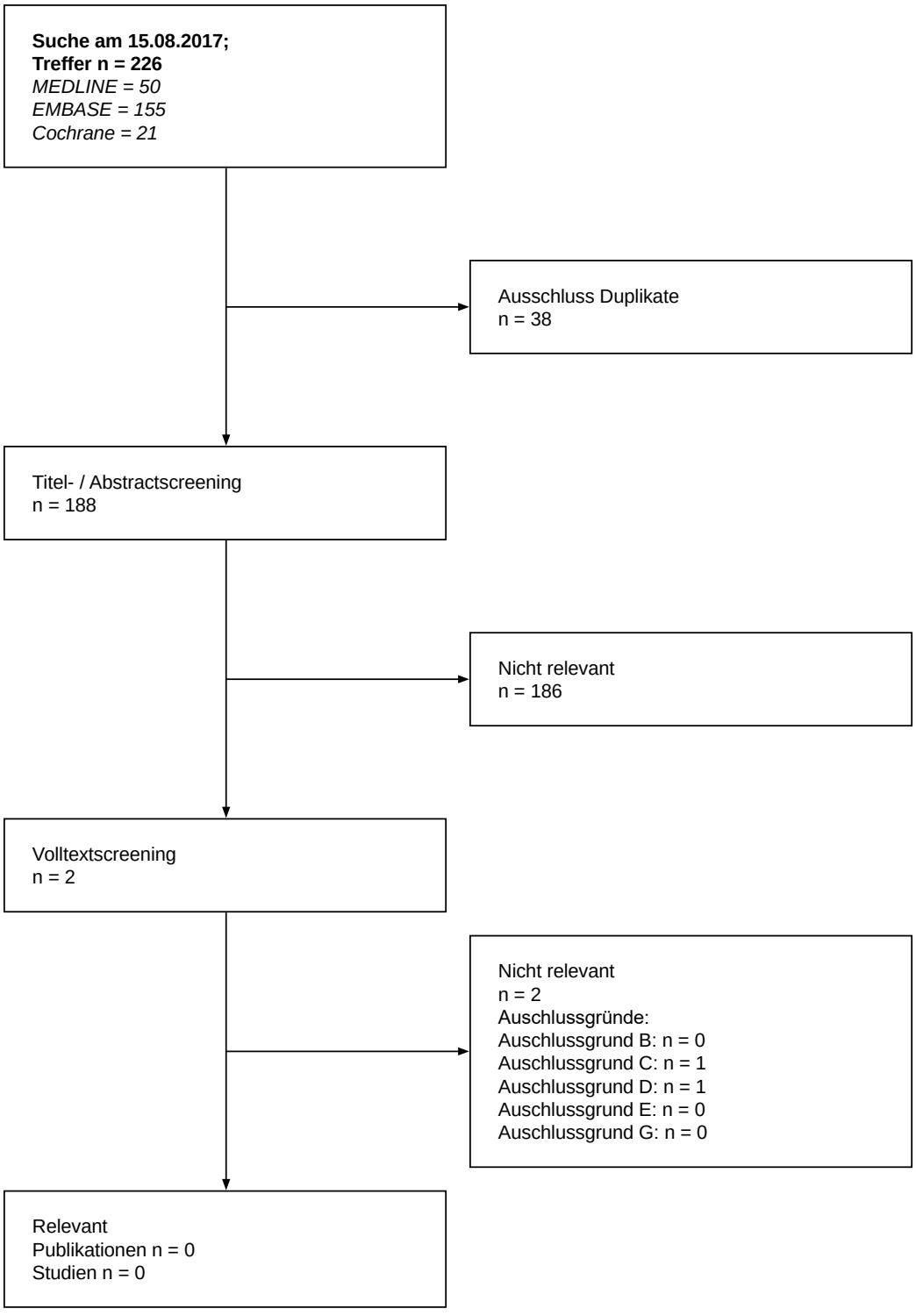


Abbildung 55: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Bevacizumab + Interferon über Brückenkomparator Sorafenib

Hierbei konnte keine Studie identifiziert werden, in der Bevacizumab + IFN mit Sorafenib verglichen wurde und die sich damit für einen indirekten Vergleich mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib eignen würde.

zVT Sunitinib:

Für die Suche nach Studien, in denen die zVT Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wird, wurde am 15. August 2017 eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt, unter Verwendung der im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie.

Hierbei wurden insgesamt 1.963 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

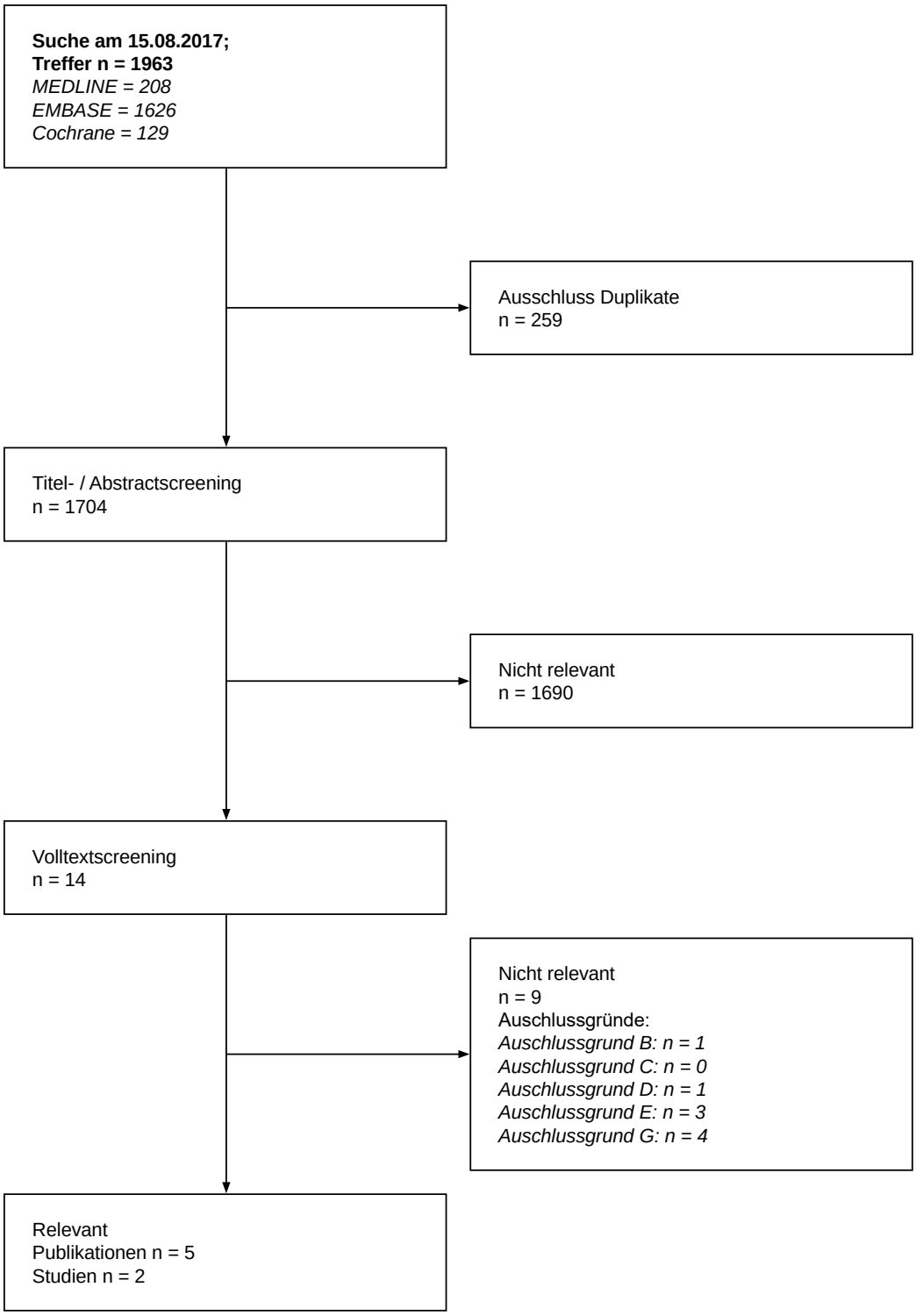


Abbildung 56: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Sunitinib über Brückenkomparator Sorafenib

Hierbei konnten zwei Studien identifiziert werden, in denen Sunitinib mit Sorafenib verglichen wurde und die sich damit für einen indirekten Vergleich mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib eignen könnten. Dabei handelt es sich um folgende Studien:

- „ASSURE“ (NCT00326898, Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery). Diese Studie umfasste drei Behandlungsarme: Sunitinib, Sorafenib und Placebo. Es liegen drei Publikationen mit relevanten Studiendaten vor (42-44).

- „SWITCH“ (NCT00732914, Sequential Study to Treat Renal Cell Carcinoma). In dieser Studie wurde die Therapieabfolge Sunitinib (Erstlinie) gefolgt von Sorafenib (Zweitlinie) verglichen mit der Abfolge Sorafenib (Erstlinie) gefolgt von Sunitinib (Zweitlinie). Die Betrachtung der Zweitlinie und die Endauswertung der Studie (Vergleich der beiden Therapiesequenzen) sind im Zusammenhang mit der Fragestellung „indirekter Vergleich mit Tivozanib für Population A“ nicht von Bedeutung. Eine isolierte Betrachtung der Erstlinientherapie, also des Vergleichs zwischen Sorafenib (bis Progress) und Sunitinib (bis Progress), liefert aber Daten für einen indirekten Vergleich zwischen Tivozanib und Sunitinib über den Brückenkomparator Sorafenib. Zur Studie „SWITCH“ stehen zwei Publikationen zur Verfügung (31, 45). Zumindest für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und unerwünschte Ereignisse (UE) liegen Daten für die Erstlinientherapie mit Sunitinib vs. Sorafenib vor.

„SWITCH“ (NCT00732914) wird als geeignet erachtet für einen indirekten Vergleich von Sunitinib mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib. Die Patientenpopulation, die in diese Studie eingeschlossen wurde, entspricht der Population A dieser Nutzenbewertung: In die Studie wurden nur Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom eingeschlossen, die keine Vorbehandlung erhalten hatten und ein gutes oder intermediäres Risikoprofil gemäß MSKCC-Kriterien aufwiesen. Auch wenn die Studie mit zwei Therapielinien durchgeführt wurde, sind relevante Daten (zu PFS und UE) für die Erstlinie (Sorafenib vs. Sunitinib) veröffentlicht. Aufgrund dieser Datenlage ist ein indirekter Vergleich mit Tivozanib zumindest bezüglich dieser Parameter möglich.

Die Studie „ASSURE“ hingegen lässt einen adäquaten indirekten Vergleich mit Tivozanib für die Patientenpopulation A nicht zu, weil aufgrund der verfügbaren Daten nicht belegt werden kann, dass die Patienten in der Studie tatsächlich der Population A angehörten. In den vorliegenden Publikationen werden keine Angaben zum Risikoprofil gemäß MSKCC-Kriterien gemacht; es war weder Einschlusskriterium noch Stratifizierungsfaktor oder Parameter für Subgruppenanalysen. Die veröffentlichten Einschlusskriterien und Patientencharakteristika ermöglichen es nicht, das Risikoprofil gemäß MSKCC-Kriterien vollständig zu ermitteln. Im Rahmen der Studie erfolgte die Risikoeinschätzung auf Basis eines anderen Bewertungssystems (modifizierte UCLA-Einstufungskriterien mit pathologischer Beurteilung), mit grundlegend anderen methodischen Grundlagen. Nur Patienten mit hohem Risiko gemäß diesen Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen (44). Es besteht die Möglichkeit, dass zumindest manche der Patienten in der Studie „ASSURE“ ein ungünstiges Risikoprofil nach MSKCC-Kriterien aufwiesen (und damit nicht der

Population A angehörten). Aus diesem Grund wird die Studie „ASSURE“ nicht für indirekte Vergleiche mit Tivozanib herangezogen.

Es konnte in der bibliographischen Literaturrecherche also nur für Sunitinib, nicht aber für Pazopanib und Bevacizumab + IFN, eine Studie identifiziert werden, die für die Darstellung eines Zusatznutzens für Population A über einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Daher wird **Sunitinib** als zVT für Population A selektiert.

4.3.2.1.1.2.2 Bibliographische Literaturrecherche für einen indirekten Vergleich zwischen Tivozanib und zVT bei Population B (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil)

Die zVT zur Darstellung eines Zusatznutzens von Tivozanib für Population B (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil) ist Temsirolimus. Da keine Studie identifiziert wurde, in der Tivozanib direkt mit Temsirolimus verglichen wird, wurde im Rahmen einer bibliographischen Literaturrecherche nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib geeignet wären. Diese systematische Literaturrecherche wurde am 15. August 2017 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Library durchgeführt, unter Verwendung der im Anhang 4-A dargestellten Suchstrategie.

Hierbei wurden insgesamt 993 Publikationen identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden die vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) eingesetzt, um jeweils Titel und Abstract auf Relevanz zu prüfen; anschließend wurden potentiell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

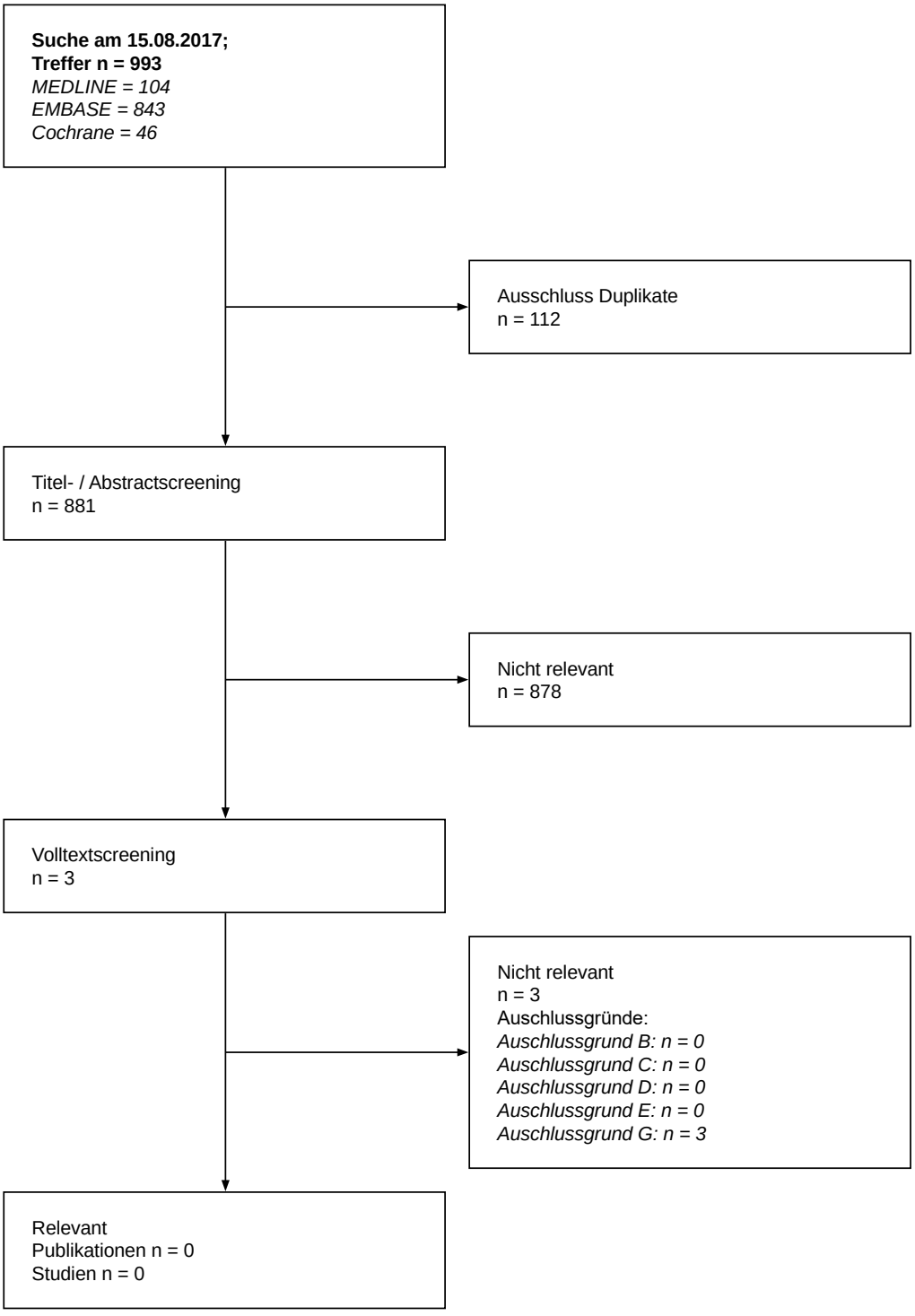


Abbildung 57: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit Temsirolimus über Brückenkomparator Sorafenib

Hierbei konnte keine Studie identifiziert werden, in der Temsirolimus mit Sorafenib verglichen wird und die somit einen indirekten Vergleich mit Tivozanib ermöglichen würde.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TIVO-1	Clinicaltrials.gov: NCT01030783	ja	ja (22)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abgerufen am 21. August 2017.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand der Studienregister am 21. August 2017 ab.

Zunächst wurde versucht, Studien zu identifizieren, die sich für einen indirekten Vergleich des Arzneimittels Tivozanib mit der jeweiligen zVT (Population A: Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib; Population B: Temsirolimus) über einen Brückenparameter eignen würden. Hierfür wurde die Studienregistersuche für Tivozanib, die schon für direkte Vergleiche durchgeführt worden war (21. August 2017, siehe Abschnitt 4.3.1.2, Suchstrategie siehe Anhang 4-B), im Hinblick auf Studien für indirekte Vergleiche ausgewertet. Der wesentliche Unterschied dieser neuen Auswertung war, dass hinsichtlich der Vergleichstherapie keine Einschränkung vorgenommen wurde; es wurde nur gefordert, dass eine Vergleichstherapie durchgeführt wurde (Medikation nach jeweiliger Fachinformation oder Placebo).

Tabelle 4-106: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib für indirekte Vergleiche

Einträge aus clinicaltrials.gov	10
Einträge aus WHO ohne Doppelungen	2
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	8
Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	0
	Total 20
Relevante Studien	2

In der Studienregistersuche wurden nach Ausschluss von Doppelungen 20 Studien identifiziert (Tabelle 4-106). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7) wurden 18 Studien ausgeschlossen; diese sind in Anhang 4-D mit dem jeweiligen Ausschlussgrund aufgelistet. Zwei Studien wurden dabei nicht ausgeschlossen: eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Tivozanib mit Sorafenib verglichen wurde (TIVO-1, (37)), sowie eine Phase-II-Studie, in der Tivozanib mit Placebo verglichen wurde (NCT00502307, (46)).

Die Studie TIVO-1wurde für geeignet erachtet, einen indirekten Vergleich über den Brückenparameter Sorafenib zu ermöglichen. Die Phase-II-Studie NCT00502307 (41) hingegen wurde nicht für einen indirekten Vergleich in Erwägung gezogen, weil die Studienmedikation für lediglich 16 Wochen und nicht ggf. bis zur Krankheitsprogression verabreicht wurde und weil aufgrund des Studiendesigns wesentliche Daten zur Nutzenbewertung (besonders zur Lebensqualität) nicht ermittelt wurden.

Somit ist **Sorafenib der einzige Brückenparameter**, der für einen indirekten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib und einer zVT infrage kommt.

4.3.2.1.1.3.1 Studienregistersuche zur Identifikation von Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Tivozanib und zVT bei Population A (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil)

Es wurde nach Studien gesucht, in der die **zVT für Population A** (Erstlinie mit gutem/intermediärem Risikoprofil) mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wurde. Die zVT für Population A ist Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Studienregistersuche wurde für jede dieser drei Optionen einzeln durchgeführt, um die bestverfügbare Evidenz zu finden, um einen Zusatznutzen von Tivozanib für die Population A darstellen zu können.

zVT Pazopanib:

Es wurde nach Studien gesucht, in denen die zVT Pazopanib (Population A: Erstlinie mit gutem/intermediärem Risikoprofil) mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wurde. Diese Suche wurde unter Verwendung der im Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie am 21. August 2017 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt.

Tabelle 4-107: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit der zVT Pazopanib (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib

Einträge aus clinicaltrials.gov	16
Einträge aus WHO ICTRP ohne Doppelungen	2
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	19
Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	1
	Total 38
Relevante Studien	0

In dieser Studienregistersuche wurden (nach Ausschluss von Doppelungen) 21 Studien identifiziert (Tabelle 4-106). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) wurden alle diese Studien ausgeschlossen; sie sind in Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Eine der identifizierten Studien (NCT01613846, „SWITCH II“, (47)) enthält zwar einen Vergleich zwischen Pazopanib und Sorafenib in der Erstlinientherapie, musste aber aufgrund des Fehlens publizierter Daten ausgeschlossen werden. Die Studie vergleicht die Therapieabfolge Pazopanib (Erstlinie) gefolgt von

Sorafenib (Zweitlinie) mit der Abfolge Sorafenib (Erstlinie) gefolgt von Pazopanib (Zweitlinie).

Es konnte somit keine Studie mit verfügbaren Daten identifiziert werden, in der Pazopanib (zVT für Tivozanib für Population A) mit Sorafenib verglichen wurde und die sich damit für einen indirekten Vergleich mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib eignen würde.

zVT Bevacizumab + IFN:

Für die Suche nach Studien, in denen die zVT Bevacizumab + IFN mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen werden, wurde am 21. August 2017 eine Studienregistersuche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt, unter Verwendung der im Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie.

Tabelle 4-108: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Bevacizumab + IFN (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib

Einträge aus clinicaltrials.gov	1
Einträge aus WHO ohne Doppelungen	1
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	15
Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	0
	Total 17
Relevante Studien	0

In dieser Studienregistersuche wurden insgesamt (nach Ausschluss von Doppelungen) 17 Studien identifiziert (Tabelle 4-108). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) wurden alle diese Studien ausgeschlossen; sie sind in Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es konnte also keine Studie identifiziert werden, in der Bevacizumab + IFN mit Sorafenib verglichen wurde und die damit für einen indirekten Vergleich mit Tivozanib über den Brückenkomparator Sorafenib infrage käme.

zVT Sunitinib:

Für die Suche nach Studien, in denen die zVT Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib verglichen wurde, wurde am 21. August 2017 eine Studienregistersuche in den

Studienregistern clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt, unter Verwendung der in Anhang 4-B aufgeführten Suchstrategie.

Tabelle 4-109: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Sunitinib (Population A) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib

Einträge aus clinicaltrials.gov	19
Einträge aus WHO ohne Doppelungen	8
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	9
Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	6
	Total 42
Relevante Studien	2

In dieser Studienregistersuche wurden insgesamt (nach Ausschluss von Doppelungen) 42 Studien identifiziert (Tabelle 4-109). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) wurden 40 dieser Studien ausgeschlossen; sie sind in Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Es konnten zwei Studien identifiziert werden, die prinzipiell für einen indirekten Vergleich von Tivozanib mit Sunitinib (als alternative zVT für Population A) über den Brückenkomparator Sorafenib infrage kämen. Dabei handelt es sich um folgende Studien:

- „ASSURE“ (NCT00326898, Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Kidney Cancer That Was Removed By Surgery). Diese Studie umfasste drei Behandlungsarme: Sunitinib, Sorafenib und Placebo.

- „SWITCH“ (NCT00732914, Sequential Study to Treat Renal Cell Carcinoma). In dieser Studie wurde die Therapieabfolge Sunitinib (Erstlinie) gefolgt von Sorafenib (Zweitlinie) verglichen mit der Abfolge Sorafenib (Erstlinie) gefolgt von Sunitinib (Zweitlinie).

Die Studie „ASSURE“ lässt einen adäquaten indirekten Vergleich mit Tivozanib für die Patientenpopulation A nicht zu, weil aufgrund der verfügbaren Daten nicht belegt werden kann, dass die Patienten in der Studie tatsächlich der Population A angehörten. Es liegen keine Angaben zum Risikoprofil gemäß MSKCC-Kriterien vor; es war weder Einschlusskriterium noch Stratifizierungsfaktor oder Parameter für Subgruppenanalysen. Die veröffentlichten Einschlusskriterien und Patientencharakteristika ermöglichen es nicht, das

Risikoprofil gemäß MSKCC-Kriterien vollständig zu ermitteln. Im Rahmen der Studie erfolgte die Risikoeinschätzung auf Basis eines anderen Bewertungssystems (modifizierte UCLA-Einstufungskriterien mit pathologischer Beurteilung), mit grundlegend anderen methodischen Grundlagen. Nur Patienten mit hohem Risiko gemäß diesen Kriterien wurden in die Studie eingeschlossen (44). Es besteht die Möglichkeit, dass zumindest manche der Patienten in der Studie „ASSURE“ ein ungünstiges Risikoprofil nach MSKCC-Kriterien aufwiesen (und damit nicht der Population A angehörten). Aus diesem Grund wird die Studie „ASSURE“ nicht für indirekte Vergleiche mit Tivozanib herangezogen.

Die Studie „SWITCH“ hingegen eignet sich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im indirekten Vergleich mit Sunitinib über den Brückenparameter Sorafenib. Während das eigentliche Ziel der Studie „SWITCH“ – der Vergleich der Therapiesequenzen Sorafenib–Sunitinib und Sunitinib–Sorafenib – im Zusammenhang mit der Fragestellung „indirekter Vergleich mit Tivozanib für Population A“ nicht von Bedeutung ist, ermöglichen die Daten für die Erstlinientherapie bis Progress (Sunitinib vs. Sorafenib, vor Beginn der jeweiligen Zweitlinientherapie) zumindest für einzelne Endpunkte wie PFS und UE einen indirekten Vergleich mit Tivozanib.

Es konnte in der Studienregistersuche nur für Sunitinib, nicht aber für Pazopanib und Bevacizumab + IFN, eine Studie identifiziert werden, die für die Darstellung eines Zusatznutzens für Population A über einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Daher wird **Sunitinib** als zVT für Population A selektiert.

4.3.2.1.1.3.2 Studienregistersuche zur Identifikation von Studien für einen indirekten Vergleich zwischen Tivozanib und zVT bei Population B (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil)

Die zVT zur Darstellung eines Zusatznutzens von Tivozanib für Population B (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil) ist Temsirolimus. Da keine Studie identifiziert wurde, in der Tivozanib direkt mit Temsirolimus verglichen wird, wurde im Rahmen einer Studienregistersuche nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sorafenib geeignet wären. Diese Studienregistersuche wurde am 21. August 2017 in clinicaltrials.gov, WHO ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt, unter Verwendung der im Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie.

Tabelle 4-110: Übersicht Studienregistersuche – RCT mit Temsirolimus (Population B) für indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator Sorafenib

Einträge aus clinicaltrials.gov	18
Einträge aus WHO ohne Doppelungen	1
Einträge aus EU-CTR ohne Doppelungen	10
Einträge aus PharmNet.Bund ohne Doppelungen	0
	Total 29
Relevante Studien	0

In dieser Studienregistersuche wurden insgesamt (nach Ausschluss von Doppelungen) 29 Studien identifiziert (Tabelle 4-110). Durch Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) wurden alle diese Studien ausgeschlossen; sie sind in Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Somit konnte keine Studie identifiziert werden, in der Temsirolimus mit Sorafenib verglichen wird und die somit einen indirekten Vergleich mit Tivozanib ermöglichen würde.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-111: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Tivozanib vs. Sorafenib (Brückenkomparator)						
TIVO-1	Ja	Ja[d]	Nein	Ja (3)	Ja (37-39)	Ja (22)
Sunitinib (zVT für Population A) vs. Sorafenib (Brückenkomparator)						
SWITCH	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (48-51)	Ja (31, 45)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sponsor dieser Studie war der pU AVEO Pharmaceuticals Inc., der die Verwertungsrechte für Tivozanib im Europäischen Wirtschaftsraum an EUSA Pharma, den pU dieses Dossiers, abgetreten hat.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird (siehe oben, Abschnitt 4.3.1.3).

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-112: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
TIVO-1	Randomisiert, offen	Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (ohne vorherige Therapie mit Behandlungen, die gegen VEGF oder den mTOR-Signalweg gerichtet sind, mit oder ohne Vorbehandlung mit Zytokinen)	Tivozanib (N = 260) Sorafenib (N = 257)	Behandlungsbeginn innerhalb von 10 Tagen nach Randomisierung Behandlung bis zum Eintreten von • Tod • Unverträglichkeit • Krankheitsprogression • Protokollverletzung • Schwangerschaft • Abbruch auf Wunsch des Patienten Nachbeobachtung: bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung, Follow-up zunächst nach 30 Tagen und dann alle 2 Monate. Möglichkeit zur Teilnahme an Anschlussstudie AV-951-09-902 (NCT01076010).	2/2010 – 6/2013 76 Zentren in 15 Ländern (Bulgarien, Chile, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS), Gesamtansprechrate (ORR), Dauer des Ansprechens, Toxizität, Verträglichkeit
SWITCH	RCT, offen, sequentiell, multizentrisch	Erwachsene, metastasiertes Nierenzellkarzinom	Sunitinib–Sorafenib (N = 176) Sorafenib–Sunitinib (N = 177)	Behandlung: Ersttherapie bis erster Progression, dann Behandlung mit Zweittherapie Follow-Up: Bis zur zweiten Progression	Europa (Österreich, Deutschland, Niederlande) Einschluss der Patienten 2/2009 – 12/2011	PFS (Prüfarzt, primär), Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – Studien für indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Gruppe 1: Tivozanib	Gruppe 2: Sorafenib	Gruppe 3: Sunitinib
TIVO-1	Tivozanib Kapseln, 1,5 mg einmal täglich, oral gegeben. Ein Zyklus besteht aus 3 Wochen mit Behandlung gefolgt von einer Woche ohne Behandlung.	Sorafenib Tabletten, 400 mg zweimal täglich, oral gegeben. Ein Zyklus besteht aus 4 Wochen mit Therapie	Nicht untersucht
SWITCH	Nicht untersucht	Sorafenib Tabletten, 400 mg zweimal täglich.	Sunitinib 50 mg einmal täglich.

Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche - Population A

	TIVO-1		SWITCH	
	Tivozanib (N = 181)	Sorafenib (N = 181)	Sunitinib (N = 176)	Sorafenib (N = 177)
Geschlecht [n (%)]				
Männlich	134 (74,0)	136 (75,1)	135 (74)	139 (76)
Weiblich	47 (26,0)	45 (24,9)	48 (26)	43 (24)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (Standardabweichung)	57,5 (9,87)	58,5 (10,27)	-	-
Median	59,0	59,0	65	64
Range	23 – 83	23 – 85	40 – 83	39 – 84
Altersgruppe [n (%)]				
< 65 Jahre	138 (76,2)	129 (71,3)	-	-
≥ 65 Jahre	43 (23,8)	52 (28,7)	-	-
Ethnische Herkunft [n (%)]				
Kaukasisch	173 (95,6)	173 (95,6)	-	-
Asiatisch	7 (3,9)	8 (4,4)	-	-
Schwarz oder Afroamerikaner	1 (0,6)	0 (0,0)	-	-
Ethnizität [n (%)]				
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	179 (98,9)	170 (93,9)	-	-
Unbekannt	0 (0,0)	4 (2,2)	-	-
Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (1,1)	7 (3,9)	-	-
Geographische Region [n (%)]				
Zentral-/Osteuropa	154 (85,1)	155 (85,6)	-	-
Nordamerika/Westeuropa	19 (10,5)	15 (8,3)	176 (100)	177 (100)
Rest der Welt	8 (4,4)	11 (6,1)	-	-
Gewicht (kg)				
Mittelwert (Standardabweichung)	81,4 (17,68)	80,0 (16,37)	-	-
Median	80,0	79,0	-	-
Range	44,0 – 137,0	43,0 – 138,8	-	-
Größe (cm)				
Mittelwert (Standardabweichung)	172,1 (8,31)	171,8 (9,48)	-	-
Median	174,0	173,0	-	-
Range	145 – 188	145 – 203	-	-
Body mass index (kg/m^3)				
Mittelwert (Standardabweichung)	27,4 (5,44)	27,1 (5,11)	-	-
Median	26,5	26,5	-	-
Range	17,0 – 47,8	16,3 – 49,2	-	-
Baseline systolischer Blutdruck [n (%)]				
≤ 140 mmHg	169 (93,4)	162 (89,5)	-	-
> 140 mmHg	12 (6,6)	19 (10,5)	-	-

	TIVO-1		SWITCH	
	Tivozanib (N = 181)	**Sorafenib (N = 181)**	**Sunitinib (N = 176)**	**Sorafenib (N = 177)**
Baseline diastolischer Blutdruck [n (%)]				
≤ 90 mmHg	176 (97,2)	167 (92,3)	-	-
> 90 mmHg	5 (2,8)	14 (7,7)	-	-
Baseline ECOG-PS [n (%)]				
0	85 (47,0)	96 (53,0)	106 (60)	1116 (66)
1	96 (53,0)	85 (47,0)	66 (38)	55 (31)
2	-	-	1 (<1)	0 (0)
Fehlend	-	-	3 (2)	6 (3)
Zeit seit letztem Relapse oder Staging (Monate)				
n	173	166	-	-
Mittelwert (Standardabweichung)	4,6 (13,0)	3,5 (5,93)	-	-
Median	1,8	1,7	-	-
Range	0,2 - 144,2	0,1 - 45,3	-	-
Anzahl metastasenbildender Stellen oder involvierter Organe [n (%)]				
1	13 (7,2)	12 (6,6)	51 (29)	38 (21)
≥ 2	168 (92,8)	169 (93,4)	123 (70)	138 (78)
Fehlend	-	-	2 (1)	1 (<1)
Lokalisation von Metastasen [n (%)]				
Lunge	-	-	126 (72)	139 (79)
Lymphknoten	-	-	71 (40)	85 (48)
Leber	-	-	42 (24)	36 (20)
Knochen	-	-	30 (17)	22 (12)
Hirn	-	-	4 (2)	6 (3)
Anzahl vorangegangener Behandlungen wegen metastatischer Erkrankung [n (%)]				
0	181 (100,0)	181 (100,0)	-	-
1	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
2	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Vorherige Krebstherapien [n (%)]				
Interferon-alpha	-	-	5 (3)	2 (1)
Interleukin-2	-	-	3 (2)	1 (<1)
Andere	-	-	13 (7)	13 (7)
Radiotherapie	-	-	23 (13)	16 (9)
Gesamt	-	-	31 (17)	26 (14)
Klarzellige Histologie [n (%)]				
Ja	-	-	154 (84)	164 (90)
MSKCC-Risikoscore [n (%)]				
Hoch (Score > 2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (<1)	1 (<1)
Mittel (Score = 1 oder 2)	87 (48,1)	72 (39,8)	94 (51)	108 (59)
Favourable (Score = 0)	94 (51,9)	109 (60,2)	82 (45)	71 (39)
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2)	2 (1)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1)	0 (0)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Charakterisierung der Studien

TIVO-1

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib wird die Studie TIVO-1 herangezogen (3). Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie TIVO-1 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offen durchgeführte Phase-III-Studie in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden, mit oder ohne Vorbehandlung mit Zytokinen. Es gab zwei Studienarme: Behandlung mit Tivozanib und Behandlung mit Sorafenib.

Bei der Studie waren 76 Studienzentren in 15 Ländern (Bulgarien, Chile, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt.

Es wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). Dann wurden die Patienten in eine der Behandlungsgruppen randomisiert. Der Behandlungsbeginn war innerhalb von 10 Tagen nach Randomisierung vorgesehen. Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Unverträglichkeit, Krankheitsprogression, Protokollverletzung, Schwangerschaft, Abbruch auf Wunsch des Patienten. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung. Die unerwünschten Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung dokumentiert. Den Studienteilnehmern der Kontrollgruppe wurde die Möglichkeit der Teilnahme an der einarmigen Anschlussstudie AV-951-09-902 (NCT01076010) angeboten. Hier wurden alle Patienten mit Tivozanib behandelt.

Im CSR sind alle Analysen für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Im vorliegenden Dossier wurden die Patienten den Populationen A bzw. C zugeordnet und separat analysiert. Es wurde im Rahmen von TIVO-1 nur ein Patient der Population B untersucht. Auf Basis dieses einen Patienten ist keine Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib möglich.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der beiden Studienarme zugeteilt (Gruppe 1: Tivozanib; Gruppe 2: Sorafenib), stratifiziert nach geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa; Zentral-/Osteuropa; Rest der Welt),

Anzahl vorheriger Behandlungen der metastasierten Erkrankung (0 oder 1) und der Anzahl metastasenbildender Stellen/involvierter Organe (1 oder ≥2, bewertet durch einen unabhängigen Radiologen). Die Randomisierung wurde zentral mit Hilfe eines unabhängigen interaktiven Voice Response Systems (IVRS) durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren infolge des Open-Label-Designs der Studie hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet. Da die Behandlungssequenz mittels IVRS verdeckt ermittelt wurde, war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie TIVO-1 wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR), die Dauer des Ansprechens, die patientenberichteten Endpunkte FSKI-DRS, EQ-5D und FACT-G sowie die Verträglichkeit der Behandlung betrachtet. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Tivozanib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- PFS
- Symptomatik anhand FSKI-DRS
- Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-G

Verträglichkeit

- Jegliche UE
- UE mit CTCAE-Grad 3+4
- Schwerwiegende UE
- Studienabbruch aufgrund von UE
- Einzele UE mit CTCAE-Grad 3+4

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt Gesamtüberleben** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde berechnet unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe, auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert sowie das dazugehörige 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt.

Die Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Für den **Endpunkt PFS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0{,}05$.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert sowie das dazugehörige 95 %-KI berechnet.

Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Die Ergebnisse für die **Endpunkte FKSI-DRS, EQ-5D und FACT-G** wurden im CSR rein deskriptiv dargestellt.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden im CSR mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des MedDRA Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit der Studienmedikation im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden Studienarme der Studie TIVO-1 waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug in der Population A 57,5 Jahre in der Tivozanib-Gruppe und 58,1 Jahre in der Sorafenib-Gruppe. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar innerhalb der Population A mit 74% in der Tivozanib-Gruppe und 75% in der Sorafenib-Gruppe. 95,6% der Patienten in der Tivozanib-Gruppe und 95,6% der Patienten in der Kontrollgruppe zählten zur ethnischen Gruppe der Kaukasier in den Populationen A.

Die weiteren Charakteristika waren jeweils innerhalb der Populationen A ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-19).

Insgesamt kann somit in beiden Populationen von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie TIVO-1 sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der Patientengruppe mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Tivozanib gemäß Fachinformation behandelt wird. Die Intervention in der Studie TIVO-1 entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Darreichungsform von Tivozanib (19).

Wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind in der Studie TIVO-1 erfüllt. So gehört die Studienpopulation zu über 95 % der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Weiterhin sind in Deutschland etwa zwei Drittel der Nierenzellkarzinom-

Patienten Männer (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Diese Geschlechterverteilung ist in guter Näherung in der Studie TIVO-1 erfüllt. Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom liegt in Deutschland bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Das mediane Alter der Studienpopulation der Studie TIVO-1 ist mit 59 Jahren niedriger – dies ist ein übliches Phänomen in vielen onkologischen Studien, das dadurch erklärt werden kann, dass die Bereitschaft jüngerer Patienten, an klinischen Studien teilzunehmen, höher ist. Zudem zeigten sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen keine Interaktionen bezüglich des Alters. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie TIVO-1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

SWITCH

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib wird zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs die Studie SWITCH herangezogen, die die zVT Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib vergleicht (31). Diese wird im Folgenden hinsichtlich Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevanter Endpunkte, statistischer Methoden, Patientencharakteristika und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext beschrieben.

Studiendesign

Bei der Studie SWITCH handelt es sich um eine multizentrische, sequenzielle, randomisierte, offen durchgeführte klinische Studie in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden, ohne Vorbehandlung mit Zytokinen. Es gab zwei Studienarme: Behandlung mit Sunitinib als Erstlinie gefolgt von Sorafenib als Zweitlinie (Sunitinib–Sorafenib) und Behandlung mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib (Sorafenib–Sunitinib).

Bei der Studie waren Studienzentren in drei Ländern (Österreich, Deutschland, Niederlande) beteiligt.

Es wurde zunächst die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie festgestellt sowie die informierte Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt (Screening-Zeitraum). Dann wurden die Patienten in eine der Behandlungsgruppen randomisiert. Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, Unverträglichkeit, Abbruch auf Wunsch des Patienten. Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod aus jeglichem Grund oder Widerruf der Einwilligung. Die unerwünschten Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlung dokumentiert.

Randomisierung

Die Patienten wurden nach einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 einem der beiden Studienarme zugeteilt (Gruppe 1: Sunitinib–Sorafenib; Gruppe 2: Sorafenib–Sunitinib), stratifiziert nach MSKCC-Score. Die Randomisierung wurde zentral durch iOMEDICO AG mittels Fax durchgeführt. Das Studienpersonal und die Patienten waren infolge des Open-Label-Designs der Studie hinsichtlich der Studienbehandlung nicht verblindet. Wegen der zentralen Randomisierung war sie weder für den Patienten noch für den Behandler vorhersehbar (Allocation Concealment).

Patientenrelevante Endpunkte

In der Studie SWITCH wurde PFS als primärer patientenrelevanter Endpunkt untersucht. Als sekundäre Endpunkte wurden Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR), die Dauer des Ansprechens sowie die Verträglichkeit der Behandlung untersucht. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Tivozanib werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Keine verwertbaren Daten

Morbidität

- PFS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Keine verwertbaren Daten

Verträglichkeit

- Jegliche UE
- UE mit CTCAE-Grad 3+4
- Schwerwiegende UE
- Studienabbruch aufgrund von UE
- Einzele UE mit CTCAE-Grad 3+4

Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Endpunkte

Für den **Endpunkt Gesamtüberleben** lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für den **Endpunkt PFS** wurden das HR und das dazugehörige 95 %-KI mittels Cox-Regression für proportionale Hazards ermittelt, stratifiziert nach MSKCC-Score mit „Therapiearm“ als Kovariate.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests berechnet, stratifiziert nach MSKCC-Score, mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Das mediane PFS wurde mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode kalkuliert sowie das dazugehörige 95 %-KI berechnet.

Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Für die **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurden keine Daten erhoben.

Die Ergebnisse für die **Verträglichkeitsendpunkte** wurden in der Publikation mittels roher Inzidenzraten rein deskriptiv dargestellt.

Die Version von MedDRA und CTCAE zur Kodierung der UE sind nicht berichtet.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst. TEAE wurden definiert als jedes Ereignis, das während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftritt oder ein Ereignis, dessen Schweregrad sich während der Behandlung mit der Studienmedikation im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert. Dies beinhaltet UE, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Alle Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Daten der Sicherheitspopulation durchgeführt.

Patientencharakteristika

Die beiden Studienarme der Studie SWITCH waren vergleichbar bezüglich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika. Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre in der Sunitinib-Gruppe und 64 Jahre in der Sorafenib-Gruppe. Die Anzahl männlicher Patienten war ebenfalls vergleichbar mit 74 % in der Sunitinib-Gruppe und 76 % in der Sorafenib-Gruppe. Da die Studie in Deutschland, Österreich und den Niederlanden durchgeführt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer zur ethnischen Gruppe der Kaukasier zählte.

Die weiteren Charakteristika waren ebenfalls in beiden Studienarmen gleich verteilt (siehe Tabelle 4-19). Insgesamt kann somit von vergleichbaren Behandlungsgruppen gesprochen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie SWITCH sind aufgrund des Studiendesigns, der Studienpopulation und der Intervention bis zum Ende der ersten Periode der Sequenz auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Einschlusskriterien für die Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der Patientengruppe mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die im deutschen Praxisalltag mit Sunitinib gemäß Fachinformation behandelt wird. Die Intervention in der Studie SWITCH entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung und Darreichungsform von Sunitinib (26).

Wesentliche demographische Kriterien des deutschen Versorgungskontextes sind in der Studie SWITCH erfüllt. So wurde die Studie in Deutschland, Österreich und den Niederlanden durchgeführt. Weiterhin sind in Deutschland etwa zwei Drittel der Nierenzellkarzinom-Patienten Männer (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Diese Geschlechterverteilung ist in guter Näherung in der Studie SWITCH erfüllt. Das mittlere Erkrankungsalter beim Nierenzellkarzinom liegt in Deutschland bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Das mediane Alter der Studienpopulation der Studie SWITCH ist mit 65 Jahren niedriger – dies ist ein übliches Phänomen in vielen onkologischen Studien, das dadurch erklärt werden kann, dass die Bereitschaft jüngerer Patienten, an klinischen Studien teilzunehmen, höher ist. Zudem zeigten sich in den vorliegenden Subgruppenanalysen keine Interaktionen bezüglich des Alters. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass der relative Behandlungseffekt der gesamten Studienpopulation auch in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Gruppe der älteren Patienten gilt.

Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Übertragbarkeit in dieser Sequenzstudie nicht gegeben, da in der Studie die Sequenz von Erst- und Zweitlinie festgelegt war (Sunitinib–Sorafenib bzw. Sorafenib–Sunitinib).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie SWITCH auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hinweise auf Einschränkungen liegen nicht vor.

Untersuchung der Ähnlichkeit der Studien TIVO-1 and SWITCH

Die Studien TIVO-1 und SWITCH (bis zur ersten Progression, d.h. vor dem Cross-over) waren bezüglich des Studiendesigns ähnlich. Der Brückenkomparator Sorafenib wurde in gleicher Weise mit gleicher Dosierung eingesetzt. Die Baseline-Charakteristika und Demographie der beiden Studien sind ebenfalls in den meisten Parametern vergleichbar (siehe Tabelle 4-114).

Die Patienten in TIVO-1 waren im Median etwa 6 Jahre jünger als in der SWITCH-Studie. Die Patienten für TIVO-1 wurden hauptsächlich in Zentral- und Osteuropa rekrutiert, wohingegen die Patienten der SWITCH in Nordamerika und Westeuropa eingeschlossen wurden. Der ECOG-PS zu Baseline zeigte eine Tendenz zu schwerer erkrankten Patienten in der TIVO-1 im Vergleich zur SWITCH. Auch die Anzahl metastasenbildender Stellen oder involvierter Organe war in der TIVO-1 höher. Zudem war der Anteil Patienten mit einem höheren MSKCC-Score in der TIVO-1 höher.

Insgesamt sind die Studien ausreichend ähnlich, um einen adjustierte indirekten Vergleich durchführen zu können. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Patienten in der TIVO-1 tendenziell schwerer erkrankt waren und damit bezüglich PFS und Verträglichkeit eher von einer konservativen Abschätzung des Effektes von Tivozanib gegenüber Sunitinib auszugehen ist.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population A

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TIVO-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
SWITCH	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die TIVO-1-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Response-Systems durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist sichergestellt, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Die SWITCH-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, sequentielle klinische Studie, in der die Sequenz Sunitinib–Sorafenib gegen die Sequenz Sorafenib–Sunitinib getestet werden sollte. Es wurde eine Randomisierung durchgeführt. Es ist unklar, ob die Zuteilung zu den Gruppen verdeckt durchgeführt wurde. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die ZVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
	Gesamtmortalität	PFS (Prüfarzt)	
TIVO-1	nein[a]	ja	ja
SWITCH	nein[b]	ja	nein

PFS = progressionsfreies Überleben

(a) Aufgrund des erlaubten Cross-over von der Sorafenib-Behandlung in die Tivozanib-Behandlung, von der über 60% der Kontrollpatienten Gebrauch machten und dem daraus folgenden Ungleichgewicht der Folgetherapien liegen für Tivozanib keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor.

(b) Aufgrund des Studiendesigns als Sequenzstudie wurde die Gesamtmortalität für die untersuchten Sequenzen (Sunitinib–Sorafenib vs. Sorafenib–Sunitinib) berichtet, aber nicht für die Erstlinientherapien allein.

Studie	Verträglichkeit[a]
TIVO-1	ja
SWITCH	ja

(a) Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als: jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit und Einzel-UE Alopezie

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Aufgrund des erlaubten Cross-over von der Sorafenib-Behandlung in die Tivozanib-Behandlung in der Studie TIVO-1, von der über 60% der Kontrollpatienten Gebrauch machten und dem daraus folgenden Ungleichgewicht der Folgetherapien liegen für Tivozanib keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor.

Für die zVT Sunitinib lagen keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor, da die Studie SWITCH eine sequentielle Studie war, in der die festen Sequenzen Sunitinib–Sorafenib und Sorafenib–Sunitinib miteinander verglichen wurden. Das Gesamtüberleben wurde in der Publikation (31) nur für die Sequenzen dargestellt, nicht aber für die Ersttherapie allein.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

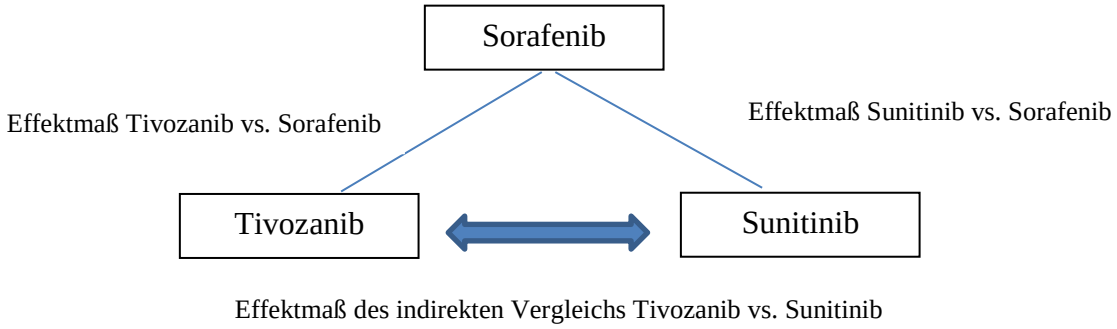
Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Endpunkt PFS - Population A

Anzahl Studien	Studie	Tivozanib	Sunitinib	Sorafenib
1	TIVO-1	●		●
1	SWITCH		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Endpunkt Progressionsfreies Überleben - Indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.0 oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt (Investigator). Die Überlebenszeitenkurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Tivozanib versus Sorafenib mit dem zugehörigen 95 %-KI zu berechnen. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.
SWITCH	PFS wurde definiert als die Zeit zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß RECIST v. 1.1 der Ersttherapie (Sunitinib oder Sorafenib) oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens unter Ersttherapie. Der Zeitpunkt der objektiven Krankheitsprogression war definiert als der früheste Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Patienten, die die Ersttherapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten und bei denen keine radiologische Bestätigung vorlag, wurden zum letzten Zeitpunkt, zu dem eine radiologische Untersuchung vorlag, zensiert. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt (Investigator). Die Überlebenszeitenkurven wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zwischen den beiden Studienarmen mithilfe des stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Das stratifizierte Cox-Proportional-Hazard-Model wurde angewendet, um das HR von Sunitinib versus Sorafenib mit dem zugehörigen 95 %-KI zu berechnen. Die Analysen des Endpunkts PFS wurden auf Basis der Daten der ITT-Population durchgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PFS in RCT für indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TIVO-1

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

SWITCH

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da kein SAP zur Verfügung stand, kann nicht beurteilt werden, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gegeben ist. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ für indirekte Vergleiche; Tivozanib vs. Sorafenib - Population A

	Tivozanib	Sorafenib	Tivozanib vs. Sorafenib

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95%-KI]	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert
Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes) (Monate)					
Population A (ITT-Population)	131/181 (72,38)	14,8 [9,5; 16,7]	139/181 (76,80)	9,7 [9,0; 11,2]	0,778 [0,611; 0,991] 0,0413

KI = Konfidenzintervall

Stratifizierte Analyse mit den Faktoren Anzahl der vorangegangenen Behandlungen und Anzahl der metastasenbildenden Stellen/involvierten Organe auf Basis des Eintrags im Interactive Voice Response System (IVRS), mit „Therapiearm" als Kovariate. Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib mit einem HR von 0,778 (95%-KI [0,611; 0,991]). Die Kaplan-Meier-Kurven unterstützen dieses Ergebnis.

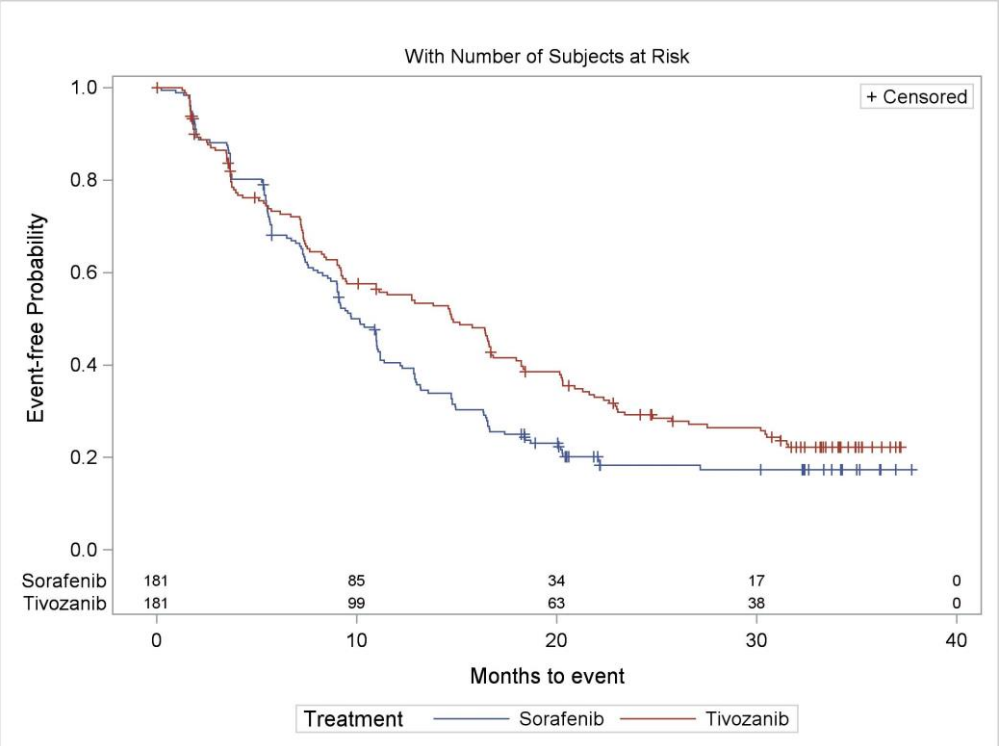


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Bewertung des Prüfarztes)" aus Studie TIVO-1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Population A

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt)“ aus RCT für indirekte Vergleiche; Sunitinib vs. Sorafenib - Population A

	Sunitinib	Sorafenib	Sorafenib vs. Sunitinib[a]	Sunitinib vs. Sorafenib[b]
Studie	**Medianes PFS (Monate)**	**Medianes PFS (Monate)**	**HR [90% KI]**	**HR [90% KI]**
SWITCH	8,5	5,9	1,19 [0,97; 1,47]	0,84 [0,68; 1,03]
KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio				
(a) wie in der Publikation von Eichelberg *et al.* 2015 (31) berichtet (b) eigene Berechnung (Kehrwert)				

Im Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib zeigte sich ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Sunitinib im PFS für die Erstlinientherapie.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-122: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

	Tivozanib vs. Sorafenib	**Sunitinib vs. Sorafenib[a]**	**Tivozanib vs. Sunitinib**
HR [95%-KI]	0,78 [0,61; 0,99]	0,84 [0,66; 1,08]	0,93 [0,66; 1,31]

HR = Hazard Ratio / KI = Konfidenzintervall
Indirekter Vergleich nach Bucher.
(a) Eigene Berechnung: Umrechnung des Konfidenzintervalls von 90% auf 95% auf Basis der Normalverteilung nach logarithmischer Transformation.

Im indirekten Vergleich nach Bucher (36) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib. Das HR von Tivozanib gegenüber Sorafenib lag bei 0,93 (95%-KI [0,66; 1,31]).

Wie im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der im indirekten Vergleich verwendeten Studien TIVO-1 und SWITCH für den Endpunkt PFS jeweils auf den deutschen Kontext übertragbar. Damit ist auch der indirekte Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3.3 Gesundheitsbedingte Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die zVT Sunitinib lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, sodass kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt durchgeführt werden konnte.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3.4 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

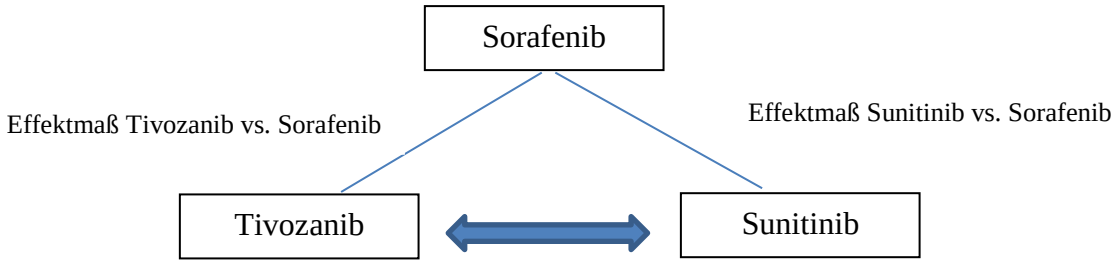
Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Tabelle 4-123: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - Endpunkt Verträglichkeit - Population A

Anzahl Studien	Studie	Tivozanib	Sunitinib	Sorafenib
1	TIVO-1	●		●
1	SWITCH		●	●

Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit und Einzel-UE Alopezie.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



Effektmaß des indirekten Vergleichs Tivozanib vs. Sunitinib

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit - Population A

Studie	Operationalisierung
TIVO-1	Alle unerwünschten Ereignisse wurden als treatment-emergent adverse events (TEAE) in der Studie erfasst. TEAE sind alle Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind. Die Kodierung erfolgte mittels MedDRA Version 15.0. Die Einteilung in verschiedene Grade erfolgte nach CTCAE Version 3.0. Die Effektmaße RR und OR und deren 95%-KI wurden auf Basis der Inzidenzraten für die Sicherheitspopulation berechnet. Auf die Darstellung der absoluten Risikoreduktion wurde verzichtet, da im indirekten Vergleich nur die relativen Effektmaße RR und OR relevant sind. Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als: jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit und Einzel-UE Alopezie.
SWITCH	Die unerwünschten Ereignisse wurden im Behandlungszeitraum der Ersttherapie bis zur ersten Progression nach Ersttherapie erhoben. In der Publikation ist die Gesamtzahl Patienten in der Sicherheitspopulation und die Anzahl Patienten mit Ereignis berichtet. Die Effektmaße RR und OR und deren 95%-KI wurden auf Basis der Inzidenzraten für die Sicherheitspopulation berechnet. Auf die Darstellung der absoluten Risikoreduktion wurde verzichtet, da im indirekten Vergleich nur die relativen Effektmaße RR und OR relevant sind. Die Verträglichkeit wurde operationalisiert als: jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit und Einzel-UE Alopezie.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-125: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche - Population A

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliche UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Schwerwiegende UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Studienabbruch wegen UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
Fatale UE						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Appetit vermindet mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch

UE Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch
UE Alopezie						
TIVO-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SWITCH	hoch	nein	ja	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TIVO-1:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden in beiden Behandlungsarmen alle Patienten der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte lagen nicht vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Das Verzerrungspotenzial wird daher für alle UE-Kategorien als niedrig eingestuft.

SWITCH:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht zur Verfügung stand, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation zur Studie (31) angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien TIVO-1 und SWITCH für die Verträglichkeit dargestellt. Da für die SWITCH nur Inzidenzraten publiziert sind, sind in den folgenden Tabellen die Inzidenzeffektmaße für beide Studien als Basis für den indirekten Vergleich berechnet.

Zu beachten ist dabei, dass die Beobachtungszeiten für die Verträglichkeit zwischen den Studien unterschiedlich ist. Als Approximation für die Beobachtungszeit dient dabei die Zeit bis zur Progression, die in der TIVO-1 im Median in der Tivozanib-Gruppe bei 14,8 Monaten lag, in der Sorafenib-Gruppe bei 9,7 Monaten. In der Studie SWITCH lag sie bei 8,5 Monaten in der Sunitinib-Gruppe und 5,9 Monate in der Sorafenib-Gruppe. Relativ gesehen waren die Patienten in der Studie TIVO-1 länger unter Risiko, ein UE zu erfahren. Daher sind die Ergebnisse eher zu Ungunsten von Tivozanib verzerrt. Die medianen Zeiten der Sorafenib-Gruppen der beiden Studien sind dabei ähnlich genug, so dass die Ähnlichkeit der Studien gewährleistet ist.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Tivozanib vs. Sorafenib aus der Studie TIVO-1 - Population A

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
UE Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**			**p(CMH)**
Jegliche UE	181	162 (89,5)	181	174 (96,13)	0,34 [0,14; 0,83]	0,93 [0,88; 0,99][a]			0,0131
UE mit CTCAE-Grad 3+4	181	111 (61,3)	181	123 (68,0)	0,74 [0,48; 1,14]	0,87 [0,75; 1,01]			0,1819
Schwerwiegende UE	181	54 (29,8)	181	38 (21,0)	1,60 [0,99; 2,58]	1,42 [0,99; 2,03]			0,0622

	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib				
UE Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**			**p(CMH)**
Studienabbruch wegen eines UE	181	18 (9,9)	181	15 (8,3)	1,19 [0,58; 2,46]	1,17 [0,61; 2,24]			0,7084
Fatale UE	181	19 (10,5)	181	11 (6,1)	1,85 [0,85; 4,02]	1,75 [0,86; 3,56]			0,1148
Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4	181	1 (0,6)	181	2 (1,1)	0,51 [0,05; 5,64]	0,50 [0,05; 5,47] [a]			0,5738
Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4	181	0 (0,0)	181	0 (0,0)	1,00 [0,02; 50,67] [a]	1,00 [0,02; 50,13] [a]			NA
Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4	181	4 (2,2)	181	12 (6,6)	0,31 [0,10; 0,98]	0,33 [0,11; 0,99]			0,0373
Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4	181	11 (6,1)	181	6 (3,3)	1,94 [0,70; 5,37]	1,83 [0,69; 4,85] [a]			0,1984
palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom mit CTCAE-Grad 3+4	181	3 (1,7)	181	30 (16,6)	0,08 [0,02; 0,26]	0,10 [0,03; 0,31]			<0,0001
Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4	181	46 (25,4)	181	32 (17,7)	1,57 [0,94; 2,61]	1,44 [0,96; 2,14]			0,0909
Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4	181	0 (0,0)	181	1 (0,6)	0,33 [0,01; 8,19] [a]	0,33 [0,01; 8,13] [a]			0,3220
Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4	181	1 (0,6)	181	2 (1,1)	0,51 [0,05; 5,64]	0,50 [0,05; 5,47] [a]			0,5738
Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4	181	1 (0,6)	181	0 (0,0)	3,02 [0,12; 74,54] [a]	3,00 [0,12; 73,16] [a]			0,2850
Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4	181	1 (0,6)	181	1 (0,6)	1,02 [0,06; 16,45]	1,00 [0,06; 15,87] [a]			0,9891
Alopezie	181	4 (2,2)	181	42 (23,2)	0,08 [0,03; 0,21]	0,10 [0,04; 0,26]			<0,0001

n = Anzahl Patienten mit Ereignis / N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) / KI = Konfidenzintervall / OR = Odds Ratio / RR = Relatives Risiko / p(CMH) = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests / NA = nicht berechenbar
(a) Modell ohne Stratifikations-Faktoren
Berechnung der Effektmaße OR (Odds Ratio) und RR (Relatives Risiko) mit den dazugehörigen 95 %-KI auf Basis der rohen Inzidenzraten mit Berücksichtigung der Strata, falls geeignet; Datenschnitt: 20.01.2015. Auf die Darstellung der absoluten Risikoreduktion wurde verzichtet, da im indirekten Vergleich nur die relativen Effektmaße RR und OR relevant sind.

Für die Population A in der Studie TIVO-1 wurden alle Verträglichkeitsendpunkte analysiert, für die Daten für Sunitinib aus der SWITCH-Studie vorlagen. In der Studie TIVO-1 zeigte Tivozanib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten jegliche UE, den Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 Diarrhoe und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Es ergaben sich keine signifikanten Nachteile.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse der SWITCH-Studie aufbereitet, wobei die Inzidenzeffektmaße auf Basis der berichteten Inzidenzraten berechnet wurden.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche; Sunitinib vs. Sorafenib aus der Studie SWITCH - Population A

	Sunitinib		Sorafenib		Sunitinib vs. Sorafenib	
UE Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Jegliches UE	176	172 (97,7)	177	172 (97,2)	1,25 [0,33; 4,73]	1,01 [0,97; 1,04]
UE mit CTCAE-Grad 3+4	176	118 (67,1)	177	117 (66,1)	1,04 [0,67; 1,62]	1,01 [0,87; 1,18]
Schwerwiegende UE	176	81 (46,0)	177	88 (49,7)	0,86 [0,57, 1,31]	0,93 [0,74; 1,15]
Studienabbruch wegen eines UE	176	52 (29,6)	177	33 (18,6)	1,83 [1,11; 3,01]	1,58 [1,08; 2,32]
Fatale UE	176	16 (9,1)	177	12 (6,8)	1,37 [0,63; 3,00]	1,34 [0,65; 2,75]
Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4	176	4 (2,3)	177	2 (1,1)	2,03 [0,37; 11,26]	2,01 [0,37; 10,84]
Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4	176	0 (0,0)	177	3 (1,7)	0,14 [0,01; 2,75]	0,14 [0,01; 2,76]
Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4	176	5 (2,8)	177	9 (5,1)	0,55 [0,18; 1,66]	0,56 [0,19; 1,63]
Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4	176	13 (7,4)	177	8 (4,5)	1,68 [0,68; 4,17]	1,63 [0,69; 3,85]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4	176	10 (5,7)	177	21 (11,9)	0,45 [0,20; 0,98]	0,48 [0,23; 0,99]
Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4	176	21 (11,9)	177	16 (9,0)	1,36 [0,69; 2,71]	1,32 [0,71; 2,44]
Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4	176	4 (2,3)	177	6 (3,4)	0,66 [0,18; 2,39]	0,67 [0,19; 2,34]
Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4	176	8 (4,6)	177	0 (0,0)	17,91 [1,03; 312,68]	17,10 [0,99; 293,95]
Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4	176	9 (5,1)	177	1 (0,6)	9,49 [1,19; 75,68]	9,05 [1,16; 70,69]
Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4	176	3 (1,7)	177	2 (1,1)	1,52 [0,25; 9,19]	1,51 [0,26; 8,92]

	Sunitinib		Sorafenib		Sunitinib vs. Sorafenib	
UE Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**OR [95%-KI]**	**RR [95%-KI]**
Alopezie	176	10 (5,7)	177	55 (31,1)	0,13 [0,07; 0,27]	0,18 [0,10; 0,35]
n = Anzahl Patienten mit Ereignis / N = Anzahl Patienten gesamt (Sicherheitspopulation) / KI = Konfidenzintervall / OR = Odds Ratio / RR = Relatives Risiko / NA = nicht berechenbar Berechnung der Effektmaße OR (Odds Ratio) und RR (Relatives Risiko) mit den dazugehörigen 95 %-KI auf Basis der rohen Inzidenzraten. Auf die Darstellung der absoluten Risikoreduktion wurde verzichtet, da im indirekten Vergleich nur die relativen Effektmaße RR und OR relevant sind.						
Quelle: Publikation SWITCH, Eichelberg *et al.* 2015 (31)						

In der Studie SWITCH zeigte Sunitinib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Nachteile zuungunsten von Sunitinib zeigten sich in den Endpunkten Studienabbruch wegen UE und Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Da jeweils nur eine Studie vorlag, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-128: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt Verträglichkeit; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

UE Kategorie	Effektmaß	Tivozanib vs. Sorafenib	Sunitinib vs. Sorafenib	Tivozanib vs. Sunitinib
Jegliche UE	**OR [95%-KI]**	0,34 [0,14; 0,83]	1,25 [0,33; 4,73]	0,27 [0,05; 1,35]
	RR [95%-KI]	0,93 [0,88; 0,99]	1,01 [0,97; 1,04]	0,93 [0,87; 0,99]
UE Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,74 [0,48; 1,14]	1,04 [0,67; 1,62]	0,70 [0,38; 1,31]
	RR [95%-KI]	0,87 [0,75; 1,01]	1,01 [0,87; 1,18]	0,86 [0,69; 1,06]
SUE	**OR [95%-KI]**	1,60 [0,99, 2,58	0,86 [0,57, 1,31]	1,85 [0,98; 3,50]
	RR [95%-KI]	1,42 [0,99; 2,03	0,93 [0,74; 1,15]	1,53 [1,00; 2,33]
Studienabbruch wegen UE	**OR [95%-KI]**	1,19 [0,58; 2,46]	1,83 [1,11; 3,01]	0,65 [0,27; 1,57]
	RR [95%-KI]	1,17 [0,61; 2,24]	1,58 [1,08; 2,32]	0,74 [0,35; 1,57]
Fatale UE	**OR [95%-KI]**	1,85 [0,85; 4,02]	1,37 [0,63; 3,00]	1,35 [0,45; 4,04]
	RR [95%-KI]	1,75 [0,86; 3,56]	1,34 [0,65; 2,75]	1,30 [0,47; 3,59]
Appetit vermindert Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,51 [0,05; 5,64]	2,03 [0,37; 11,26]	0,25 [0,01; 4,78]
	RR [95%-KI]	0,50 [0,05; 5,47]	2,01 [0,37; 10,84]	0,25 [0,01; 4,63]
Ausschlag Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	1,00 [0,02; 50,67]	0,14 [0,01; 2,75]	7,08 [0,05; 972,53]
	RR [95%-KI]	1,00 [0,02; 50,13]	0,14 [0,01; 2,76]	6,96 [0,05; 939,63]
Diarrhoe Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,31 [0,10; 0,98]	0,55 [0,18; 1,66]	0,56 [0,11; 2,81]
	RR [95%-KI]	0,33 [0,11; 0,99]	0,56 [0,19; 1,63]	0,59 [0,13; 2,74]
Fatigue Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	1,94 [0,70; 5,37]	1,68 [0,68; 4,17]	1,15 [0,29; 4,50]
	RR [95%-KI]	1,83 [0,69; 4,85]	1,63 [0,69; 3,85]	1,12 [0,31; 4,10]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,08 [0,02; 0,26]	0,45 [0,20; 0,98]	0,17 [0,04; 0,72]
	RR [95%-KI]	0,10 [0,03; 0,31]	0,48 [0,23; 0,99]	0,20 [0,05; 0,80]
Hypertonie	**OR**	1,57	1,36	1,15

Grad 3+4	**[95%-KI]**	[0,94; 2,61]	[0,69; 2,71]	[0,49; 2,70]
	RR [95%-KI]	1,44 [0,96; 2,14]	1,32 [0,71; 2,44]	1,09 [0,52; 2,27]
Schmerzen Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,33 [0,01; 8,19]	0,66 [0,18; 2,39]	0,50 [0,02; 15,82]
	RR [95%-KI]	0,33 [0,01; 8,13]	0,67 [0,19; 2,34]	0,50 [0,02; 15,34]
Stomatitis Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	0,51 [0,05; 5,64]	17,91 [1,03; 312,68]	0,03 [0,00; 1,19]
	RR [95%-KI]	0,50 [0,05; 5,47]	17,10 [0,99; 293,95]	0,03 [0,00; 1,20]
Thrombozytopenie Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	3,02 [0,12; 74,54]	9,49 [1,19; 75,68]	0,32 [0,01; 14,52]
	RR [95%-KI]	3,00 [0,12; 73,16]	9,05 [1,16; 70,69]	0,33 [0,01; 14,79]
Übelkeit Grad 3+4	**OR [95%-KI]**	1,02 [0,06; 16,45]	1,52 [0,25; 9,19]	0,67 [0,02; 18,46]
	RR [95%-KI]	1,00 [0,06; 15,87]	1,51 [0,26; 8,92]	0,66 [0,02; 17,72]
Alopezie	**OR [95%-KI]**	0,08 [0,03; 0,21]	0,13 [0,07; 0,27]	0,56 [0,16; 2,00]
	RR [95%-KI]	0,10 [0,04; 0,26]	0,18 [0,10; 0,35]	0,52 [0,16; 1,73]

OR = Odds Ratio / RR = Relatives Risiko / KI = Konfidenzintervall
Indirekter Vergleich nach Bucher. Analyse auf Basis der Sicherheitspopulation.

Im indirekten Vergleich nach Bucher (36) zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Tivozanib gegenüber Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib in der UE-Kategorie Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4 (RR = 0,20, 95%-KI [0,05; 0,80]). In allen anderen Kategorien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tivozanib und Sunitinib.

Wie im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der im indirekten Vergleich verwendeten Studien TIVO-1 und SWITCH für den Endpunkt Verträglichkeit jeweils auf den deutschen Kontext übertragbar. Damit ist auch der indirekte Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.1.3.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für Sunitinib gegen Sorafenib (SWITCH) lagen Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, ECOG-PS und MSKCC-Score zu Baseline für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor. Diese wurden für Tivozanib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib mit den Daten aus der Studie TIVO-1 berechnet und in einem adjustieren indirekten Vergleich gegenübergestellt.

In den folgenden Tabellen sind die Subgruppenergebnisse für die Vergleiche mit dem Brückenkomparator Sorafenib dargestellt.

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sorafenib der Studie TIVO-1 - Population A

	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**
PFS (Prüfarzt), Alter						
≤65 Jahre	106/146 (72,60)	14,6 [9,1; 16,7]	107/136 (78,67)	10,2 [7,5; 11,2]	0,749 [0,571; 0,983] 0,0364	0,9713
>65 Jahre	25/35 (71,43)	16,6 [11,0; 21,9]	32/45 (71,11)	9,7 [8,5; 13,2]	0,740 [0,436; 1,255] 0,2621	
PFS (Prüfarzt), Geschlecht						
Weiblich	32/47 (68,09)	15,7 [9,1; 27,5]	34/45 (75,56)	11,4 [7,4; 14,9]	0,730 [0,449; 1,187] 0,2029	0,8190
Männlich	99/134 (73,88)	14,7 [9,2; 16,7]	105/136 (77,21)	9,4 [8,3; 11,0]	0,766 [0,580; 1,011] 0,0594	
PFS (Prüfarzt), Baseline ECOG-PS						
0	54/85 (63,53)	20,1 [14,7; 24,8]	74/96 (77,08)	10,9 [9,1; 12,2]	0,561 [0,392; 0,804] 0,0014	0,0497

	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**
1	77/96 (80,21)	9,2 [7,4; 14,8]	65/85 (76,47)	9,0 [7,2; 12,8]	0,957 [0,687; 1,333] 0,7956	
PFS (Prüfarzt), MSKCC bei Baseline						
Mittel	73/87 (83,91)	9,2 [6,7; 13,8]	62/72 (86,11)	9,1 [7,0; 10,9]	0,809 [0,573; 1,141] 0,2262	0,2800
Vorteilhaft	58/94 (61,70)	20,9 [14,8; 25,8]	77/109 (70,64)	11,0 [9,0; 14,7]	0,639 [0,453; 0,902] 0,0102	
n = Anzahl Patienten mit Ereignis / N = Anzahl Patienten gesamt (ITT-Population) / KI = Konfidenzintervall / ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status / MSKCC = MSKCC-Risikoscore / NA = nicht berechenbar Hazard Ratio [95%-KI] basierend auf nicht-stratifizierter Cox-Regression für proportionale Hazards (Signifikanzniveau α = 0,05), p-Wert basierend auf zweiseitigem Log-Rank-Test (Signifikanzniveau α = 0,05). Median kalkuliert mittels Punktschätzer basierend auf der Kaplan-Meier-Methode; p-Werte für Interaktion ermittelt als Interaktionstest des Interaktionsterms in der Cox-Regression ohne Strata. Datenbasis: ITT-Population. Datenschnitt 20.01.2015.						

In der Studie TIVO-1 zeigten sich signifikante Vorteile für Tivozanib in den Subgruppen der Patienten im Alter ≤65 Jahre, in Patienten mit ECOG-PS 1 und in Patienten mit einem vorteilhaften MSKCC-Score zu Baseline. In allen anderen Analysen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Tivozanib und dem Brückenkomparator Sorafenib.

Tabelle 4-130: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Sunitinib vs. Sorafenib der Studie SWITCH - Population A

Subgruppe	**Kategorie**	**Effektmaß**	**Sorafenib vs. Sunitinib[a]**	**Sunitinib vs. Sorafenib[b]**
Alter	≤65 Jahre	HR [90% KI]	1,25 [0,90; 1,75]	0,80 [0,57; 1,11]
	>65 Jahre	HR [90% KI]	1,10 [0,75; 1,60]	0,91 [0,63; 1,33]
Geschlecht	Weiblich	HR [90% KI]	0,96 [0,56; 1,64]	1,04 [0,61; 1,79]
	Männlich	HR [90% KI]	1,27 [0,96; 1,69]	0,79 [0,59; 1,04]
Baseline ECOG-PS	0	HR [90% KI]	1,33 [0,96; 1,82]	0,75 [0,55; 1,04]
	1	HR [90% KI]	1,09 [0,71; 1,66]	0,92 [0,60; 1,41]
MSKCC bei Baseline	Mittel	HR [90% KI]	1,14 [0,82, 1,57]	0,88 [0,64; 1,22]
	Vorteilhaft	HR [90% KI]	1,30 [0,87, 1,94]	0,77 [0,52; 1,15]
HR = Hazard Ratio / KI = Konfidenzintervall / ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status / MSKCC = MSKCC-Risikoscore				

(a) wie in Eichelberg *et al* 2015 (31) berichtet; (b) eigene Berechnung (Kehrwert)

In der SWITCH-Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Sunitinib und dem Brückenkomparator Sorafenib hinsichtlich der Progression nach Ersttherapie gefunden.

Indirekter Vergleich

Tabelle 4-131: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“; Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

Subgruppe	Kategorie	Effektmaß	Tivozanib vs. Sorafenib	Sunitinib vs. Sorafenib[a]	Tivozanib vs. Sunitinib
Alter	≤65 Jahre	HR [95%-KI]	0,75 [0,57; 0,98]	0,80 [0,54; 1,19]	0,94 [0,58; 1,51]
	>65 Jahre	HR [95%-KI]	0,74 [0,44; 1,26]	0,91 [0,58; 1,42]	0,81 [0,41; 1,62]
ECOG-PS	0	HR [95%-KI]	0,56 [0,39; 0,80]	0,75 [0,51;1,10]	0,75 [0,44; 1,26]
	1	HR [95%-KI]	0,96 [0,69; 1,33]	0,92 [0,55; 1,53]	1,04 [0,57; 1,91]
Geschlecht	Frauen	HR [95%-KI]	0,73 [0,45; 1,19]	1,04 [0,55; 1,97]	0,70 [0,31; 1,57]
	Männer	HR [95%-KI]	0,77 [0,58; 1,01]	0,79 [0,56; 1,11]	0,97 [0,63; 1,51]
MSKCC	Mittel	HR [95%-KI]	0,81 [0,57; 1,14]	0,88 [0,60; 1,29]	0,92 [0,55; 1,54]
	Vorteilhaft	HR [95%-KI]	0,64 [0,45; 0,90]	0,77 [0,48; 1,24]	0,83 [0,46; 1,49]

HR = Hazard Ratio / KI = Konfidenzintervall / ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status / MSKCC = MSKCC-Risikoscore.

Indirekter Vergleich nach Bucher.

(a) Eigene Berechnung: Umrechnung des Konfidenzintervalls von 90% auf 95% auf Basis der Normalverteilung nach logarithmischer Transformation.

Im indirekten Vergleich nach Bucher (36) zeigte sich für den Endpunkt „PFS (Prüfarzt)“ in den Subgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib für die Population A.

Wie im Abschnitt 4.3.2.3.3.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der im indirekten Vergleich verwendeten Studien TIVO-1 und SWITCH für den Endpunkt PFS jeweils auf den deutschen Kontext übertragbar. Damit ist auch der indirekte Vergleich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-132: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trifft nicht zu.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-133: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-134: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Trifft nicht zu.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trifft nicht zu.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Trifft nicht zu.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für die gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, und es wurden keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib in Population A ist zum einen TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III von Tivozanib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib, zum anderen die Studie SWITCH von Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib. Für Tivozanib gegen Sorafenib wurden dabei Analysen für diejenigen Endpunkte durchgeführt, die auch in der Studie SWITCH berichtet sind und für die verwertbare Ergebnisse vorliegen.

Gesamtüberleben

Für die zVT Sunitinib lagen keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor, da die Studie SWITCH eine sequentielle Studie war, in der die festen Sequenzen Sunitinib–Sorafenib und Sorafenib–Sunitinib miteinander verglichen wurden. Das Gesamtüberleben wurde in der Publikation nur für die kompletten Sequenzen dargestellt, nicht aber für die Ersttherapie allein.

PFS

Für die zVT Sunitinib lagen Ergebnisse für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor.

In der Studie TIVO-1 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib mit einem HR von 0,778 (95%-KI [0,611; 0,991]).

Im Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib zeigte sich in der Studie SWITCH ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Sunitinib im PFS für die Erstlinientherapie.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib. Das HR von Tivozanib gegenüber Sorafenib lag bei 0,93 (95%-KI [0,66; 1,31]).

Für Sunitinib gegen Sorafenib lagen Subgruppenanalysen nach Alter, ECOG-PS, Geschlecht und MSKCC-Score zu Baseline für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor. In der Studie TIVO-1 zeigten sich signifikante Vorteile für Tivozanib in den Subgruppen der Patienten im Alter ≤65 Jahre, in Patienten mit ECOG-PS 1 und in Patienten mit einem vorteilhaften MSKCC-Score zu Baseline. In allen anderen Analysen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Tivozanib und dem Brückenkomparator Sorafenib. Im Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen Tivozanib und der zVT Sunitinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die zVT Sunitinib wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde für die zVT Sunitinib in der Studie SWITCH berichtet als jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE, fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit sowie Einzel-UE Alopezie.

In der Studie TIVO-1 zeigte Tivozanib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten jegliche UE, den Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 Diarrhoe und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Es ergaben sich keine signifikanten Nachteile.

In der Studie SWITCH zeigte Sunitinib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie.

Nachteile zuungunsten von Sunitinib zeigten sich in den Endpunkten Studienabbruch wegen UE und Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Tivozanib gegenüber Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib in der UE-Kategorie palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4 (RR = 0,20, 95%-KI [0,05; 0,80]). In allen anderen Kategorien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tivozanib und Sunitinib.

Subgruppenanalysen lagen für den Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib nicht vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Auch sind keine Ergebnisse aus weiteren Unterlagen dargestellt.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für Population C liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde. Es wurden auch keine Ergebnisse weiterer Unterlagen dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Beschreibung der pivotalen Zulassungsstudie TIVO-1

Wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2, ausführlich dargelegt, ist die zVT für Tivozanib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der

Erstlinientherapie oder nach Vorbehandlung mit Zytokinen für drei Populationen (A, B und C) benannt:

- Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens): zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib;
- Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens): zVT Temsirolimus;
- Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens): zVT Sorafenib

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens in den Populationen A und C bildet TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III für Tivozanib. In dieser wurde Tivozanib gegen Sorafenib getestet. Für Population C lag damit ein direkter Vergleich mit der zVT Sorafenib vor; für Population A erfolgte ein indirekter Vergleich zu Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib. Für Population B ist in der Studie TIVO-1 nur ein einziger Patient vertreten. Weitere Evidenz für die Population B lag nicht vor, sodass für diese Population kein Zusatznutzen hergeleitet werden kann.

Die Studie TIVO-1 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (1). Die TIVO-1-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, parallele Phase-III-Studie. Die Randomisierung wurde mittels eines interaktiven Response-Systems durchgeführt. Damit sind eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Es ist sichergestellt, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als hoch einzustufen, da die Folgetherapien in Osteuropa, Russland und der Ukraine zwischen den Behandlungsgruppen deutlich voneinander abwich. Da zudem auch ein Cross-over von Sorafenib auf Tivozanib erlaubt war, liegt eine Verzerrung zuungunsten von Tivozanib vor.

Für den Endpunkt PFS (IRR und Prüfarzt) zeigt sich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v. 1.0) und die Bewertung einerseits durch verblindete und unabhängige radiologische Bewertung (independent radiological review, IRR), andererseits durch den Prüfarzt erfolgte. Die Komponente Todesfälle des Endpunkts PFS erhöht das Verzerrungspotenzial nicht, da nur bei Progression ein Cross-over möglich war, sodass für Patienten, bei denen keine Progression vorlag, das Ereignis Tod mit niedrigem Verzerrungspotenzial erhoben werden konnte. Alle Analysen waren prospektiv im statistischen Analyseplan definiert und erfolgten auf Basis der

ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für den Endpunkt Symptomatik anhand FSKI-DRS war der Endpunkterheber nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. – Im indirekten Vergleich für Population A lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt Symptomatik anhand EQ-5D-VAS war der Endpunkterheber nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt 77 von 79 (97 %) bzw. 75 von 75 (100 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. – Im indirekten Vergleich für Population A lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-G war der Endpunkterheber nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt mindestens 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen, sowohl für den Gesamtscore als auch die Subskalen von FACT-G. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. – Im indirekten Vergleich für Population A lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für die UE-Kategorien in der Dimension Verträglichkeit war der Endpunkterheber nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C 78 von 79 (99 %) Patienten der Tivozanib-Gruppe und 75 von 75 (100 %) Patienten der Sorafenib-Gruppe in die Analyse eingeschlossen. Ein Patient hatte keine Studienmedikation erhalten und war deshalb nicht Teil der Sicherheitspopulation. In der Population A wurden alle Patienten in die Analysen eingeschlossen. Damit ist in beiden Populationen das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP sowie eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Sonstige Aspekte lagen nicht vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation. Das Verzerrungspotenzial wird daher für alle UE-Kategorien als niedrig eingestuft.

Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 15. August 2017), einer Recherche in Studienregistern (Stand 21. August 2017) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 21. August 2017) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und auch sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Die Studie TIVO-1 erfüllt die Anforderungen der EMA vollumfänglich, da die Zulassung auf Basis dieser Phase-III-Studie erteilt worden ist und somit die Kriterien der EMA-Guidance „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ (2) gegeben sind. Dies rechtfertigt eine Berücksichtigung in der Kategorie „hohe Ergebnissicherheit“. Durch die Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b für den Nachweis eines Zusatznutzens sind somit die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der selektierten zVT Sunitinib ist zum einen TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III von Tivozanib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib, zum anderen die Studie SWITCH von Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib. Für Tivozanib gegen Sorafenib liegt wie oben beschrieben mit TIVO-1 eine Studie mit Evidenzgrad 1b vor.

Die SWITCH-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, sequentielle klinische Studie, in der die Sequenz Sunitinib–Sorafenib gegen die Sequenz Sorafenib–Sunitinib getestet werden sollte. Es wurde eine Randomisierung durchgeführt. Es ist unklar, ob die Zuteilung zu den Gruppen verdeckt durchgeführt wurde. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Die Studien TIVO-1 und SWITCH (bis zur ersten Progression, d.h. vor dem Cross-over) waren bezüglich des Studiendesigns ähnlich. Der Brückenkomparator Sorafenib wurde in gleicher Weise mit gleicher Dosierung eingesetzt. Die Baseline-Charakteristika und Demographie der beiden Studien sind ebenfalls in den meisten Parametern vergleichbar (siehe Tabelle 4-114).

Die Patienten in der TIVO-1 waren im Median etwa 6 Jahre jünger als in der SWITCH-Studie. Die Patienten für TIVO-1 wurden hauptsächlich in Zentral- und Osteuropa rekrutiert, wohingegen die Patienten der SWITCH in Nordamerika und Westeuropa eingeschlossen wurden. Der ECOG-PS zu Baseline zeigte eine Tendenz zu schwerer erkrankten Patienten in

der TIVO-1 im Vergleich zur SWITCH. Auch die Anzahl metastasenbildender Stellen oder involvierter Organe war in der TIVO-1 höher. Zudem war der Anteil Patienten mit einem höheren MSKCC-Score in der TIVO-1 höher.

Insgesamt sind die Studien ausreichend ähnlich, um einen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können. Zu berücksichtigen ist dabei, dass die Patienten in der TIVO-1 tendenziell schwerer erkrankt waren und damit bezüglich PFS und Verträglichkeit eher von einer konservativen Abschätzung des Effektes von Tivozanib gegenüber Sunitinib auszugehen ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine verwertbaren Daten vor.

Für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) war der Endpunkterheber nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da kein SAP zur Verfügung stand, ist unklar, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gegeben ist. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Für die Endpunktdimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor.

Für die UE-Kategorien in der Dimension Verträglichkeit war der Endpunkterheber nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht zur Verfügung stand, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft, weil bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingeschätzt ist.

Da die Herleitung des Zusatznutzens über einen adjustierten indirekten Vergleich erfolgt, ist die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der selektierten zVT Sunitinib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinientherapie mit gutem oder intermediärem Risikoprofil (Population A) wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit daher der Status eines **Anhaltspunkts** beansprucht.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein Zusatznutzen belegt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib ist TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III. Wie oben beschrieben ist diese eine Studie mit Evidenzgrad 1b.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib in erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vorbehandlung mit Zytokinen (Population C) wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines **Hinweises** beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der selektierten zVT Sunitinib in Population A ist zum einen TIVO-1, die pivotale Zulassungsstudie der Phase III von Tivozanib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib, zum anderen die Studie SWITCH von Sunitinib gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib. SWITCH war eine Sequenzstudie mit Vergleich der Therapiesequenzen Sunitinib–Sorafenib und Sorafenib–Sunitinib; der Vergleich der Erstlinientherapien stellt einen Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib dar. Für Tivozanib gegen Sorafenib wurden dabei Analysen für die Endpunkte durchgeführt, die auch in der Studie SWITCH berichtet sind und für die verwertbare Ergebnisse vorliegen.

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib, auf Basis der Ergebnisse eines adjustierten indirekten Vergleichs über den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib hinsichtlich des patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkts PFS (Prüfarzt) sowie der patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkte.

Da in der Studie SWITCH zur zVT Sunitinib nur die Inzidenzraten für die Verträglichkeitsendpunkte vorliegen, wurden diese für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Da die Herleitung des Zusatznutzens für Population A über einen adjustierten indirekten Vergleich mit eingeschränkter Ergebnissicherheit erfolgt, wird der Status eines Anhaltspunkts beansprucht.

Tabelle 4-136: 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

	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		
Jegliches 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 Erythrodysästhesie-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

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)

Gesamtüberleben

Für die zVT Sunitinib lagen keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vor, da die Studie SWITCH eine sequentielle Studie war, in der die festen Sequenzen Sunitinib–Sorafenib und Sorafenib–Sunitinib miteinander verglichen wurden. Das Gesamtüberleben wurde in der Publikation (31) nur für die kompletten Sequenzen dargestellt, nicht aber für die Ersttherapie allein. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

PFS

Für die zVT Sunitinib lagen Ergebnisse für PFS (Prüfarzt) vor. In der Studie TIVO-1 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib mit einem HR von 0,778 (95%-KI [0,611; 0,991]). Im Vergleich Sunitinib vs. Sorafenib zeigte sich in der Studie SWITCH ein numerischer, aber nicht signifikanter Vorteil für Sunitinib im PFS für die Erstlinientherapie. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib. Das HR von Tivozanib gegenüber Sorafenib lag bei 0,93 (95%-KI [0,66; 1,31]).

Für Sunitinib gegen Sorafenib lagen Subgruppenanalysen nach Alter, ECOG-PS, Geschlecht und MSKCC-Score zu Baseline für den Endpunkt PFS (Prüfarzt) vor. In der Studie TIVO-1 zeigten sich signifikante Vorteile für Tivozanib in den Subgruppen der Patienten im Alter ≤65 Jahre, in Patienten mit ECOG-PS 1 und in Patienten mit einem vorteilhaften MSKCC-Score zu Baseline. In allen anderen Analysen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Tivozanib und dem Brückenkomparator Sorafenib. Im Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben sich in keiner Subgruppe signifikante Unterschiede zwischen Tivozanib und der zVT Sunitinib.

Insgesamt ist für den Endpunkt PFS damit kein Zusatznutzen belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die zVT Sunitinib wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Daher konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Damit ist kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde für die zVT Sunitinib in der Studie SWITCH berichtet als jegliche UE, UE mit CTCAE-Grad 3+4, schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund von UE,

fatale UE, Einzel-UE mit Grad 3+4 Appetit vermindert, Ausschlag, Diarrhoe, Fatigue, Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Hypertonie, Schmerzen, Stomatitis, Thrombozytopenie, Übelkeit sowie Einzel-UE Alopezie.

In der Studie TIVO-1 zeigte Tivozanib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten jegliche UE, den Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 Diarrhoe und palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Es ergaben sich keine signifikanten Nachteile.

In der Studie SWITCH zeigte Sunitinib signifikante Vorteile gegenüber dem Brückenkomparator Sorafenib in den Verträglichkeitsendpunkten Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom sowie im Einzel-UE Alopezie. Nachteile zuungunsten von Sunitinib zeigten sich in den Endpunkten Studienabbruch wegen UE und Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Tivozanib gegenüber Sunitinib mit dem Brückenkomparator Sorafenib in der UE-Kategorie palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4 (RR = 0,20, 95%-KI [0,05; 0,80]). In jeglichen UE findet sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil, der allerdings nicht ausreichend groß ist für die Herleitung eines Zusatznutzens. In allen anderen Kategorien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tivozanib und Sunitinib.

Subgruppenanalysen lagen für den Vergleich von Sunitinib gegen den Brückenkomparator Sorafenib nicht vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Für die Verträglichkeit ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis des Einzel-UE mit CTCAE-Grad 3+4 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom). Dieses UE ist von besonderer Patientenrelevanz: Es bedeutet bei diesem Schweregrad äußerst schmerzhafte Hautläsionen, die eine erhebliche Beeinträchtigung des Alltags und der Selbstversorgung zur Folge haben (17, 18).

Tabelle 4-137: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sunitinib - Population A

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (beträchtlich, Anhaltspunkt)	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sunitinib für die gesamte Population A ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs mit Sunitinib im Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein Zusatznutzen belegt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben, PFS (IRR und Prüfarzt), der Symptomatik anhand FSKI-DRS und EQ-5D-VAS, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand FACT-G sowie hinsichtlich der patientenrelevanten Verträglichkeitsendpunkte.

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Tivozanib gegenüber Sorafenib wird berücksichtigt, dass die Beobachtungszeiten für die Verträglichkeitsendpunkte zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie TIVO-1 unterschiedlich waren. Daher basiert die Beurteilung des Zusatznutzens auf den Time-to-first-Event-Analysen.

Tabelle 4-138: 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	Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr: Zusatznutzen nicht belegt

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
	HR = 0,657 [0,403; 1,074] 14,6 vs. 9,2 Monate	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
Lebensqualität		
FACT-G[c]	*Gesamtscore* HR = 0,807 [0,558; 1,168] 2,8 vs. 1,9 Monate *Physische Komponente* HR = 0,924 [0,650; 1,312] 1,9 vs. 1,2 Monate *Soziale Komponente* HR = 1,052 [0,719; 1,540] 2,8 vs. 2,8 Monate *Emotionale Komponente* HR = 1,128 [0,754; 1,686] 3,9 vs. 5,6 Monate *Funktionsfähigkeit* HR = 0,884 [0,608; 1,287] 2,8 vs. 1,9 Monate	Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR = 0,637 [0,456; 0,890] 2,2 vs. 1,4 Wochen 97 % vs. 99 % Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering (Kategorie: nicht schwerwiegende, nicht schwere Symptome)
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: Kein geringerer oder

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
	83 % vs. 67 % Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr HR = 0,482 [0,298; 0,779] 44,7 vs. 9,6 Wochen 56 % vs. 73 % Ergebnissicherheit: Hinweis	größerer Schaden belegt Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr: Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich (Kategorie: schwerwiegende, schwere Symptome)
Schwerwiegende UE	Subgruppe Zeit seit Diagnose <1 Jahr HR = 3,519 [0,7282; 17,009] 73,0 vs. NA Wochen 44 % vs. 13 % Subgruppe Zeit seit Diagnose ≥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 <1 Jahr: Kein geringerer oder größerer Schaden belegt Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr: 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-plantes 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

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

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Tivozanib vs. zVT Sorafenib / Ergebnissicherheit	**Ableitung des Ausmaßes**
(b) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 mm (c) Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte (Gesamtscore) oder 2 Punkte (Einzeldomänen)		

Mortalität: Gesamtüberleben

Im Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,047 (95%-KI [0,648; 1,692]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In den Folgetherapien zeigen sich dabei deutliche und relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Etwa 61 % der Patienten des Sorafenib-Arms wechselten nach Progression in eine Tivozanib-Behandlung. Insgesamt hatten 64 % der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 34 % der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie. Dementsprechend ist das Gesamtüberleben deutlich zuungunsten von Tivozanib verzerrt. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit im Gesamtüberleben kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität: PFS

Im PFS (IRR) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,850 (95%-KI [0,567; 1,274]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. In den Subgruppenanalysen ergab sich für die Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0131). In beiden Gruppen zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich keine Relevanz für die Bewertung des Zusatznutzens.

Im PFS (Prüfarzt) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,722 (95%-KI [0,496; 1,051]). In den Kaplan-Meier-Kurven lässt sich ein Trend zugunsten von Tivozanib ablesen. In den Subgruppenanalysen ergab sich für die Zeit seit Diagnose ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0326). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,504, 95%-KI [0,712; 3,175]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,609, 95%-KI [0,390; 0,950]).

Insgesamt ist damit für den Endpunkt PFS in der Subgruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose <1 Jahr kein Zusatznutzen belegt. In der Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr zeigte sich kein Unterschied im PFS (IRR), aber ein Vorteil im PFS (Prüfarzt). Insgesamt ergibt sich damit ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Morbidität: Symptomatik anhand FKSI-DRS

Für den FKSI-DRS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt Symptomatik anhand FKSI-DRS, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 3 Punkte, zeigte sich ein numerischer, nicht signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,775 (95%-KI [0,526; 1,142]). Auch die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Verschlechterung im FKSI-DRS zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

Für den EQ-5D-VAS sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Im EQ-5D-VAS zeigte sich mit der MCID von 7 mm ein numerischer, aber nicht signifikanter Trend zugunsten von Tivozanib mit einem HR von 0,698 (95%-KI [0, 468; 1,041]). Die Kaplan-Meier-Kurven (Zeit bis zur Verschlechterung des EQ-5D-VAS) unterstützen dieses Signal. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G

Für den Gesamtscore und alle Subskalen des FACT-G sind die Ausgangswerte sehr ähnlich, sodass Responderanalysen auf Basis der MCIDs interpretierbar sind. Für den Endpunkt FACT-G, operationalisiert als Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Gesamtscore bzw. 2 Punkte in den Einzeldomänen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder für den Gesamtscore (HR = 0,807; 95%-KI [0,558; 1,168]) noch für die Subskalen des FACT-G. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Es ergaben sich keine Belege für Interaktionen in den Subgruppenanalysen. Insgesamt ist damit kein Zusatznutzen belegt.

Verträglichkeit

Für *jegliche UE* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,637 (95%-KI [0,456; 0,890]). In jeglichen UE zeigte sich damit ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering und somit einen Zusatznutzen mit Ausmaß gering (Kategorie: Nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome).

Für *UE mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,639 (95%-KI [0,431; 0,947]). Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen dies. Für die Analyse nach Geschlecht zeigte sich eine signifikante Interaktion (p = 0,0045). Diese wurde für die Herleitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da sich eine Interaktion nach

Geschlecht nur singulär für diesen Endpunkt zeigte. Für die Zeit seit Diagnose (<1 Jahr vs. ≥1 Jahr) zeigte sich ebenfalls ein Beleg für eine Interaktion (p = 0.0348). Da sich für diese Subgruppierung auch Belege in anderen Endpunkten zeigten, wurde diese für die Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt. In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen (HR = 1,301, 95%-KI [0,576; 2,938]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,482, 95%-KI [0,298; 0,779]). Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr ist damit kein geringerer oder größerer Schaden belegt. Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblich geringeren Schaden und damit einen erheblichen Zusatznutzen (Kategorie: Schwerwiegende/ schwere Symptome).

Für die s*chwerwiegenden UE* zeigte sich in der Population C kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,880 (95%-KI [0,452; 1,712]). Für die Zeit seit Diagnose ergab sich allerdings ein Beleg für eine Interaktion (p = 0,0120). In der Gruppe der Patienten mit einer Zeit seit Diagnose von weniger als einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 3,519, 95%-KI [0,728; 17,009]). Für die Gruppe der Patienten mit der Zeit seit Diagnose von einem Jahr oder mehr zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Tivozanib (HR = 0,387, 95%-KI [0,157; 0,956]). Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose <1 Jahr ist damit kein geringerer oder größerer Schaden belegt. Für die Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß gering und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß gering (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).

Für *Therapieabrüche wegen eines UE* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 0,689 (95%-KI [0,277; 1,715]). Damit ist kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Für das *Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,097 (95%-KI [0,012; 0,770]). Belege für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).

Für das *Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Tivozanib mit einem HR von 0,141 (95%-KI [0,032; 0,624]). Belege für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit Ausmaß erheblich und damit ein Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich (Kategorie: Schwerwiegende/schwere Symptome).

Für das *Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einem HR von 1,782 (95%-KI [0,871; 3,647]). Belege

für Interaktionen in den Subgruppen lagen nicht vor. Damit ist kein geringerer oder größerer Schaden belegt.

Tabelle 4-139: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Tivozanib vs. Sorafenib - Population C

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Zeit seit Diagnose ≥ 1 Jahr o UE mit CTCAE-Grad ≥3 (erheblich, Hinweis) o Schwerwiegende UE (gering, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 Lipase erhöht (erheblich, Hinweis) • Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥3 palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom) (erheblich, Hinweis)	Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome –
Kategorie schwerwiegende/schwere Symptome • Jegliche UE (gering, Hinweis)	Kategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome –
Morbidität • Zeit seit Diagnose ≥1 Jahr o PFS (Prüfarzt) (gering, Hinweis)	Morbidität –
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; PFS: Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte zugunsten von Tivozanib, insbesondere in der Verträglichkeit. Für alle Patienten der Population C ergeben sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen in zwei schweren Einzel-UE sowie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in jeglichen UE. Darüber hinaus zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Zeit seit Diagnose ≥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 und ein Zusatznutzen in einer Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts PFS. Insgesamt ergibt sich für Tivozanib gegenüber der zVT Sorafenib für die gesamte Population C ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Sorafenib.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-140: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil)	Beträchtlich (Anhaltspunkt)
Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil)	Es ist kein Zusatznutzen belegt
Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung)	Erheblich (Hinweis)

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Gesamte Studienpopulation (zur Darstellung des Nutzens)

Für gesamte Studienpopulation wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt, da der Nutzen anhand der vorgelegten Zulassungsstudie dargestellt wird.

Population A (Erstlinientherapie bei Patienten mit gutem oder intermediärem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Es lag keine Studie für den direkten Vergleich von Tivozanib gegenüber der zVT Pazopanib oder Bevacizumab + IFN oder Sunitinib vor. Bei der systematischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.2.1.1.2) wurde mit der Studie SWITCH (31) eine geeignete Studie identifiziert, die für einen adjustierten indirekten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sunitinib über den gemeinsamen Brückenkomparator Sorafenib herangezogen werden konnte. In diesem indirekten Vergleich wurden alle Endpunkte herangezogen, für die sowohl in der Studie TIVO-1 als auch in der Studie SWITCH verwertbare Ergebnisse vorlagen. Die Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt, der indirekte Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1.

Population B (Erstlinientherapie bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population B liegen keine verwertbaren Daten zu Tivozanib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte.

Population C (Patienten nach Zytokin-Vorbehandlung, Darstellung des Zusatznutzens)

Für die Population liegen Daten aus einem direkten Vergleich von Tivozanib gegen die zVT Sorafenib vor, sodass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Trifft nicht zu.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Trifft nicht zu.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Trifft nicht zu.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-141: Liste der Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Studie	verfügbare Quellen		
	Studienbericht	Registereintrag	Publikation
TIVO-1	Ja (3)	Ja (37-39)	Ja (22)
SWITCH	Nein	Ja (48-51)	Ja (31, 45)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 04.08.2017 B2, in Kraft getreten am 5. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1436/VerfO_2017-04-20_iK-2017-08-05.pdf [Zugriffsdatum: 8. September 2017].
2. European Medicines Agency (EMA). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf [Zugriffsdatum: 8. September 2017]. 2001.
3. AVEO Pharmaceuticals Inc. 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, protocol AV-951-09-301). Clinical Study Report. 2016.
4. Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report 80. Auftrag A10-05, Version 1.1, Stand 21. November 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriffsdatum: 8. September 2017]. 2011.
5. 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). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45(2):228–47.
6. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92(3):205–16.
7. 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.
8. 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.
9. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2007;10(4):285–93.
10. facit.org (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). FACT Kidney Symptom Index - FKSI-DRS. Version 4 vom 16. November 2007. Verfügbar unter http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires. [Zugriffsdatum: 8. September 2017]. 2007.
11. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1 (April 2015). Verfügbar unter https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf [Zugriffsdatum: 8. September 2017]. 2015.
12. facit.org (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy). FACT-G questionnaire, Version 4 (16. November 2007). Verfügbar unter http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires [Zugriffsdatum 8. September 2017]. 2007.
13. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993;11(3):570–9.
14. Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Trastuzumab Emtansin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr. 214 vom 28. März 2014 (Auftrag A14-01). Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf [Zugriffsdatum 8. September 2017]. 2014.
15. Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht Nr.

491 vom 23. Februar 2017 (Auftrag A16-74). Verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf [Zugriffsdatum 8. September 2017]. 2017.
16. Institut für Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriffsdatum 8. September 2017]. 2017.
17. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(4):787–94.
18. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society. 2007;11(3):238–46.
19. EUSA Pharma (UK) Limited. Fachinformation Fotivda®. Stand September 2017.
20. PubChem Open Chemistry Database. Compound summary: Tivozanib. Verfügbar unter https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9911830 [Zugriffsdatum: 13. September 2017].
21. PubChem Open Chemistry Database. Compound summary: Tivozanib hydrochloride monohydrate. Verfügbar unter: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11547978 [Zugriffsdatum: 13. September 2017].
22. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(30):3791–9.
23. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Votrient® 200 mg Filmtabletten, Votrient® 400 mg Filmtabletten. Stand November 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
24. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A. Stand Dezember 2016.[Zugriffsdatum: 10.08.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
25. Roche Registration Limited. Fachinformation Avastin®. Stand Juni 2017.[Zugriffsdatum: 04.08.2017]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
26. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand April 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
27. Pfizer Limited. Fachinformation Torisel® 30 mg Konzentrat und Verdünnungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand Dezember 2016. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 4. August 2017].
28. Bayer AG. Fachinformation Nexavar® 200 mg Filmtabletten. Stand Juli 2017. Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum 4. August 2017].
29. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. PLoS medicine. 2010;7(3):e1000251.
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. International journal of surgery (London, England). 2012;10(1):28–55.
31. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmuller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837–47.

32. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7.
33. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67.
34. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147.
35. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64.
36. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of clinical epidemiology. 1997;50(6):683–91.
37. clinicaltrials.gov. A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma (TIVO-1). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01030783 [Aufgerufen am 7. August 2017].
38. European Union Clinical Trials Register (EU CTR). A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013219-37 [Aufgerufen am 7. August 2017].
39. World Health Organization – International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). A Phase 3, Randomized, Controlled, Multi-Center, Open-Label Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013219-37-hu [Aufgerufen am 7. August 2017].
40. Hameed AM, Lam VW, Pleass HC. Significant elevations of serum lipase not caused by pancreatitis: a systematic review. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2015;17(2):99–112.
41. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, Lyulko AA, Anischenko AA, Chacko RT, et al. Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(14):1678–85.
42. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. JAMA oncology. 2017:10.1001/jamaoncol.2017.0076.
43. Haas NB, Manola J, Ky B, Flaherty KT, Uzzo RG, Kane CJ, et al. Effects of Adjuvant Sorafenib and Sunitinib on Cardiac Function in Renal Cell Carcinoma Patients without Overt Metastases: Results from ASSURE, ECOG 2805. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(18):4048–854.
44. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2016;387(10032):2008–16.
45. Calvani N, Morelli F, Leo S, Orlando L, Lombardi L, Gnoni A, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in advanced renal cell carcinoma: does the order of sequencing matter? Medical oncology (Northwood, London, England). 2012;29(3):1908–13.

46. clinicaltrials.gov. A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma. Verfügbar unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00502307 [Zugriffsdatum 7. August 2017].
47. clinicaltrials.gov. Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II). Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01613846 [Zugriffsdatum: 7. August 2017].
48. clinicaltrials.gov. Sequential Study to Treat Renal Cell Carcinoma. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732914. [Zugriffsdatum 7. August 2017].
49. European Union Clinical Trials Register (EU CTR). A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced/metastatic renal cell carcinoma. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005011-18 [Zugriffsdatum 7. August 2017].
50. PharmNet.Bund. A phase III randomized sequential open-label study to evaluate the efficacy and safety of sorafenib followed by sunitinib versus sunitinib followed by sorafenib in the treatment of first-line advanced/metastatic renal cell carcinoma – Eine randomisierte, offene sequenzielle Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sorafenib gefolgt von Sunitinib im Vergleich zu Sunitinib gefolgt von Sorafenib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastisierten Nierenzellkarzinoms. EU-CTR 2008-005011-18. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm. [Zugriffsdatum: 7. August 2017].
51. World Health Organization – International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP). Sequential Study to Treat Renal Cell Carcinoma. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00732914 [Zugriffsdatum: 7. August 2017].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	tivozanib*.af.	97
8	(L01XE34 or AV-951 or AV951).af. or 475108-18-0.rn.	14
9	Fotivda*.af.	0
10	7 or 8 or 9	97
11	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
12	randomi#ed.mp. or placebo.mp.	836126
13	11 or 12	836126
14	6 and 10 and 13	21

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1947 bis 21. Juli 2017	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	tivozanib*.af.	448
9	(L01XE34 or AV-951 or AV951).af. or 475108-18-0.rn.	392
10	Fotivda*.af.	0
11	8 or 9 or 10	461
12	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
13	7 and 11 and 12	186

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	www.cochranelibrary.com
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rcc	600
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*))	12080
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*)	8
4	#1 or #2 or #3	12147
5	tivozanib*	32
6	L01XE34 or AV-951 or AV951	6
7	Fotivda*	0
8	#5 or #6 or #7	33
9	#4 and #8	25

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

*a) Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Tivozanib***

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	tivozanib*.af.	97
8	(L01XE34 or AV-951 or AV951).af. or 475108-18-0.rn.	14
9	Fotivda*.af.	0
10	7 or 8 or 9	97
11	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
12	randomi#ed.mp. or placebo.mp.	836126
13	11 or 12	836126
14	6 and 10 and 13	21

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1947 bis 14. August 2017	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	tivozanib*.af.	448
9	(L01XE34 or AV-951 or AV951).af. or 475108-18-0.rn.	392
10	Fotivda*.af.	0
11	8 or 9 or 10	461
12	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
13	7 and 11 and 12	186

Suchstrategie für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	www.cochranelibrary.com
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rcc	600
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*))	12080
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*)	8
4	#1 or #2 or #3	12147
5	tivozanib*	32
6	L01XE34 or AV-951 or AV951	6
7	Fotivda*	0
8	#5 or #6 or #7	33
9	#4 and #8	25

*b) Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT **Pazopanib** (Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil/Population A) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Suchstrategie für RCT mit Pazopanib und Brückenkomparator Sorafenib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	pazopanib*.af.	1299
8	(L01XE11 or GW780604 or GW 780604 or GW-780604 or GW786034B or GW 786034B or GW-780634B or GW786034 B or GW 786034 B or GW-786034 B).af. or 635702-64-6.rn.	2
9	votrient*.af.	26
10	7 or 8 or 9	1300
11	sorafenib*.af.	6981
12	(L01XE05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	151
13	Nexavar*.af.	152
14	11 or 11 or 13	7018
15	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	836126
17	15 or 16	836126
18	6 and 10 and 14 and 17	70

Suchstrategie für RCT mit Pazopanib und Brückenkomparator Sorafenib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	1947 bis 14. August 2017
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	pazopanib*.af.	5758
9	(L01XE11 or GW780604 or GW 780604 or GW-780604 or GW786034B or GW 786034B or GW-780634B or GW786034 B or GW 786034 B or GW-786034 B).af. or 635702-64-6.rn.	4733
10	votrient*.af.	495
11	8 or 9 or 10	5765
12	sorafenib*.af.	23532
13	(L01XE05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	18163
14	Nexavar*.af.	2517
15	12 or 13 or 14	23551
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
17	7 and 11 and 15 and 16	747

Suchstrategie für RCT mit Pazopanib und Brückenkomparator Sorafenib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	www.cochranelibrary.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rcc	600
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*))	12080
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*)	8
4	#1 or #2 or #3	12147
5	pazopanib*	248
6	L01XE11 or GW780604 or GW 780604 or GW-780604 or GW786034B or GW 786034B or GW-780634B or GW786034 B or GW 786034 B or GW-786034 B or 635702-64-6	4
7	votrient*	2
8	#5 or #6 or #7	248
9	sorafenib*	780
10	(L01XE05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006) or 635702-64-6	20
11	Nexavar*	15
12	#9 or #10 or #11	788
13	#4 and #8 and #12	48

*c) Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT **Bevacizumab + IFN** (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil/Population B) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Suchstrategie für RCT mit Bevacizumab + IFN und Brückenkomparator Sorafenib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	bevacizumab*.af.	15454
8	(L01XC07 or R-435).af. or 216974-75-3.rn.	12
9	avastin*.af.	1425
10	8 or 9 or 10	15605
11	interferon alpha.af. or interferon alfa.af. or interferon alfa-2a.af. or IFN.af.	130153
12	sorafenib*.af.	6981
13	(L01XE05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	150
14	Nexavar*.af.	152
15	12 or 13 or 14	7018
16	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
17	randomi#ed.mp or placebo.mp	836126
18	16 or 17	836126
19	6 and 10 and 11 and 15 and 18	50

Suchstrategie für RCT mit Bevacizumab + IFN und Brückenkomparator Sorafenib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	1947 bis 14. August 2017
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	bevacizumab*.af.	47811
9	(L01XC07 or R-435).af. or 216974-75-3.rn.	38943
10	avastin*.af.	9297
11	8 or 9 or 10	47907
12	interferon alpha.af. or interferon alfa.af. or interferon alfa-2a.af. or IFN.af.	154884
13	sorafenib*.af.	23532
14	(L01XE05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	18163
15	Nexavar*.af.	2517
16	12 or 13 or 14	23551
17	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
18	7 and 11 and 12 and 16 and 17	155

Suchstrategie für RCT mit Bevacizumab + IFN und Brückenkomparator Sorafenib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	www.cochranelibrary.com
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rcc	600
2	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*)	12081
3	hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*	8
4	#1 or #2 or #3	12148
5	bevacizumab*	2806
6	L01XC07 or R-435 or 216974-75-3	2
7	avastin*	193
8	#5 or #6 or #7	2815
9	interferon alpha or interferon alfa or interferon alfa-2a or IFN	9375
10	Sorafenib*	780
11	L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006 or 284461-73-0	20
12	Nexavar*	15
13	#10 or #11 or #12	788
14	#4 and #8 and #9 and #13	21

*d) Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT **Sunitinib** (Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil/Population A) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Suchstrategie für RCT mit Sunitinib und Brückenkomparator Sorafenib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	sunitinib*.af.	5355
8	(L01XE04 or SU11248).af. or (341031-54-7 or 557795-19-4).rn.	140
9	sutent*.af.	149
10	7 or 8 or 9	5414
11	sorafenib*.af.	6981
12	(L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	151
13	Nexavar*.af.	152
14	11 or 12 or 13	7018
15	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	836126
17	15 or 16	836126
18	6 and 10 and 14 and 17	208

Suchstrategie für RCT mit Sunitinib und Brückenkomparator Sorafenib in EMBASE

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1947 bis 14. August 2017	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	sunitinib*.af.	19182
9	(L01XE04 or SU11248).af. or (341031-54-7 or 557795-19-4).rn.	15234
10	sutent*.af.	2456
11	8 or 9 or 10	19208
12	sorafenib*.af.	23532
13	(L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	18163
14	Nexavar*.af.	2517
15	12 or 13 or 14	23551
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
27	7 and 11 and 15 and 16	1626

Suchstrategie für RCT mit Sunitinib und Brückenkomparator Sorafenib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	www.cochranelibrary.com
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	rcc	600
2	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*)	12081
3	hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*	8
4	#1 or #2 or #3	12148
5	sunitinib*	581
6	L01XE04 or SU11248 or 341031-54-7 or 557795-19-4	8
7	Sutent*	7
8	#5 or #6 or #7	582
9	sorafenib	780
10	L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006 or 284461-73-0	20
11	Nexavar*	15
12	#9 or #10 or #11	788
13	#4 and #8 and #12	129

*e) Suchstrategie nach RCT für indirekte Vergleiche mit der zVT **Temsirolimus** (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil/Population B) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Suchstrategie für RCT mit Temsirolimus und Brückenkomparator Sorafenib in MEDLINE

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	29200
2	exp kidney neoplasms/	68926
3	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	35228
4	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	246585
5	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	1473
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	249335
7	temsirolimus*.af.	1458
8	(CCI-779 or CCI 779 or L01XE09).af. or 162635-04-3.rn.	201
9	Torisel*.af.	23
10	7 or 8 or 9	1522
11	sorafenib*.af.	6981
12	(L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	151
13	Nexavar*.af.	152
14	11 or 12 or 13	7018
15	randomi#ed controlled trial.pt.	475615
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	836126
17	16 or 17	836126
18	6 and 10 and 14 and 17	104

Suchstrategie für RCT mit Temsirolimus und Brückenkomparator Sorafenib in EMBASE

Datenbankname	Embase Classic + Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017
Zeitsegment	1947 bis 14. August 2017
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, renal cell/	60092
2	exp kidney neoplasms/	121575
3	exp kidney cancer/	93751
4	(renal cell carc* or renal cell canc* or rcc).mp.	50640
5	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or car#ino* or adeno#ar#ino* or adenom* or tumo?r or neoplasm*)).mp.	352812
6	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*).mp.	2396
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	358657
8	temsirolimus*.af.	7311
9	(CCI-779 or CCI 779 or L01XE09).af. or 162635-04-3.rn.	6257
10	Torisel*.af.	626
11	8 or 9 or 10	7349
12	sorafenib*.af.	23532
13	(L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006).af. or 284461-73-0.rn.	18163
14	Nexavar*.af.	2517
15	12 or 13 or 14	23551
16	randomi#ed.mp or placebo.mp	1139682
17	7 and 11 and 15 and 16	843

Suchstrategie für RCT mit Temsirolimus und Brückenkomparator Sorafenib in Cochrane-Datenbanken

Datenbankname	EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials and Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	cochranelibrary.com	
Datum der Suche	Zuletzt am 15. August 2017	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials, “search all text”	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	rcc	600
2	((renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*) and (cancer* or carcino* or adenocarcino* or adenom* or tumor or neoplasm*))	12081
3	(hypernephroma* or nephroid carcinoma* or hypernephroid carcinoma*)	8
4	#1 or #2 or #3	12148
5	temsirolimus*	176
6	CCI-779* or CCI 779 or L01XE09 or 162635-04-3	20
7	Torisel*	11
8	#5 or #6 or #7	188
9	sorafenib*	780
10	L01X E05 or BAY 43-9006 or BAY-43-9006 or 284461-73-0	20
11	Nexavar*	15
12	#9 or #10 or #12	788
13	#4 and #8 and #12	46

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITIONS] AND (Tivozanib OR AV-951) [INTERVENTIONS]
Treffer	10

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITION] AND (Tivozanib OR AV-951) [INTERVENTION]
Treffer	15

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(Tivozanib OR AV-951) [INTERVENTION]
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	1. (Tivozanib ODER AV-951) [Title] 2. (Tivozanib ODER AV-951) [Textfelder] 3. (Tivozanib ODER AV-951) [Active substance] 4. (Tivozanib ODER AV-951) [Product name/code]
Treffer	1. 4 2. 7 3. 4 4. 4 Nach Entfernung von Mehrfachtreffern: 7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

a) Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Tivozanib**: siehe Anhang 4-B1.

b) Suche nach RCT mit der zVT **Pazopanib** (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil/Population A) und **Brückenkomparator Sorafenib**:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITIONS] AND ((Pazopanib OR Votrient) AND (Sorafenib or Nexavar)) [INTERVENTIONS],
Treffer	16

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITION] AND ((Pazopanib OR Votrient) AND (Sorafenib or Nexavar)) [INTERVENTIONS]
Treffer	5

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(Pazopanib OR Votrient) AND (Sorafenib OR Nexavar)
Treffer	23

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	1. Pazopanib [Title] UND Sorafenib [Title] 2. Pazopanib [Textfelder] UND Sorafenib [Textfelder] 3. Pazopanib [Active substance] UND Sorafenib [Active substance] 4. Pazopanib [Product name/code] UND Sorafenib [Product name/code]
Treffer	1. 1 2. 6 3. 1 4. 0 Nach Entfernung von Mehrfachtreffern: 6

c) Suche nach RCT mit der zVT **Bevacizumab + IFN** (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil/Population A) und **Brückenkomparator Sorafenib**:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITIONS] AND ((bevacizumab OR Avastin) AND interferon AND (Sorafenib OR Nexavar)) [INTERVENTIONS]
Treffer	1

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITION] AND ((bevacizumab OR Avastin) AND interferon AND (Sorafenib OR Nexavar)) [INTERVENTION]
Treffer	1

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(bevacizumab OR Avastin) AND interferon AND (Sorafenib OR Nexavar)
Treffer	16

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	1. Bevacizumab [Title] UND interferon [Titel] UND Sorafenib [Title] 2. Bevacizumab [Textfelder] UND interferon [Textfelder] UND Sorafenib [Textfelder] 3. Bevacizumab [Active substance] UND interferon [Active substance] UND Sorafenib [Active substance] 4. 216974-75-3 [CAS-number] UND 284461-73-0 [CAS-number]
Treffer	1. 0 2. 4 3. 0 4. 0 Nach Entfernung von Mehrfachtreffern: 4

d) Suche nach RCT mit der zVT **Sunitinib** (Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil/Population A) und **Brückenkomparator Sorafenib**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITIONS] AND ((Sunitinib OR Sutent) AND (Sorafenib or Nexavar)) [INTERVENTIONS],
Treffer	19

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITION] AND ((Sunitinib OR Sutent) AND (Sorafenib or Nexavar)) [INTERVENTIONS]
Treffer	14

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(Sunitinib OR Sutent) AND (Sorafenib or Nexavar) [INTERVENTION]
Treffer	14

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	1. Sunitinib [Title] UND Sorafenib [Title] UND renal cell carcinoma [Medical condition] 2. Sunitinib [Textfelder] UND Sorafenib [Textfelder] UND renal cell carcinoma [Medical condition] 3. Sunitinib [Active substance] UND Sorafenib [Active substance] UND renal cell carcinoma [Medical condition] 4. Sunitinib [Product name/code] UND Sorafenib [Product name/code] UND renal cell carcinoma [Medical condition] 5. 341031-54-7 [CAS-number] UND 284461-73-0 [CAS-number] UND renal cell carcinoma [Medical condition] 6. 557795-19-4 [CAS-number] UND 284461-73-0 [CAS-number] UND renal cell carcinoma [Medical condition]
Treffer	1. 2 2. 10 3. 0 4. 0 5. 0 6. 0 Nach Ausschluss von Mehrfachtreffern: 10

e) Suche nach RCT mit der zVT **Temsirolimus** (Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil/Population B) und **Brückenkomparator Sorafenib**

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITIONS] AND ((Temsirolimus OR Torisel) AND (Sorafenib OR Nexavar)) [INTERVENTIONS]
Treffer	18

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(renal cell carcinoma OR rcc OR kidney cancer OR renal tumor) [CONDITION] AND ((Temsirolimus OR Torisel) AND (Sorafenib OR Nexavar)) [INTERVENTION]
Treffer	3

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	(Temsirolimus OR Torisel) AND (Sorafenib OR Nexavar)
Treffer	12

Studienregister	PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	Zuletzt am 21. August 2017
Suchstrategie	1. Temsirolimus [Title] UND Sorafenib [Title] 2. Temsirolimus [Textfelder] UND Sorafenib [Textfelder] 3. Temsirolimus [Active substance] UND Sorafenib [Active substance] 4. 162635-04-3 [CAS-number] UND 284461-73-0 [CAS-number]
Treffer	1. 1 2. 3 3. 1 4. 0 Nach Entfernung von Mehrfachtreffern: 3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden 11 Dokumente im Volltext gesichtet. Von diesen wurden 10 als nicht relevant ausgeschlossen; diese sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-6) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen worden.

#	Quellle	Ausschlussgrund
1	Bhargava P, Robinson MO: Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. Current oncology reports 2011;13:103–111.	E
2	Cotreau MM, Massmanian L, Strahs AL, Slichenmyer W, Vargo DL: The effect of food on the pharmacokinetics of tivozanib hydrochloride. Clinical pharmacology in drug development 2014;3:158–162.	C
3	Cowey CL: Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Drug design, development and therapy 2013;7:519–527.	E
4	Escudier B, Albiges L, Sonpavde G: Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. Drugs 2013;73:427–438.	E
5	Grünwald V, Merseburger AS: The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors—is there more to come? European journal of cancer (Oxford, England) 2013;49:2504–2511.	E
6	Mehta A, Sonpavde G, Escudier B: Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. Future oncology (London, England) 2014;10:1819–1826.	G
7	Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, Lyulko AA, Anischenko AA, Chacko RT, Doval DC, Strahs A, Slichenmyer WJ, Bhargava P: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30:1678–1685.	C
8	Pal SK, Bergerot PG, Figlin RA: Tivozanib: current status and future directions in the treatment of solid tumors. Expert opinion on investigational drugs 2012;21:1851–1859.	G
9	Taneja SS: Re: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. The Journal of urology 2012;188:2149–2150.	C
10	Wong HH, Eisen T: Tivozanib for the treatment of metastatic renal cancer. Expert review of anticancer therapy 2013;13:649–660.	G

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

*a) Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel **Tivozanib** und den zweckmäßigen Vergleichstherapien für Populationen A und B*

Es wurden 11 Dokumente im Volltext gesichtet. Von diesen wurden 9 als nicht relevant ausgeschlossen; diese sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-7) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-7) ausgeschlossen worden.

#	Quellle	Ausschlussgrund
1	Bhargava P, Robinson MO: Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. Current oncology reports 2011;13:103–111.	E
2	Cotreau MM, Massmanian L, Strahs AL, Slichenmyer W, Vargo DL: The effect of food on the pharmacokinetics of tivozanib hydrochloride. Clinical pharmacology in drug development 2014;3:158–162.	C
3	Cowey CL: Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Drug design, development and therapy 2013;7:519–527.	E
4	Escudier B, Albiges L, Sonpavde G: Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. Drugs 2013;73:427–438.	E
5	Grünwald V, Merseburger AS: The progression free survival-plateau with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors--is there more to come? European journal of cancer (Oxford, England) 2013;49:2504–2511.	E
6	Mehta A, Sonpavde G, Escudier B: Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. Future oncology (London, England) 2014;10:1819–1826.	G
7	Pal SK, Bergerot PG, Figlin RA: Tivozanib: current status and future directions in the treatment of solid tumors. Expert opinion on investigational drugs 2012;21:1851–1859.	G
8	Taneja SS: Re: Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. The Journal of urology 2012;188:2149–2150.	G
9	Wong HH, Eisen T: Tivozanib for the treatment of metastatic renal cancer. Expert review of anticancer therapy 2013;13:649–660.	G

*b) Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit zVT **Pazopanib** (Population A: Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Es wurden 4 Dokumente im Volltext gesichtet. Diese wurden alle als nicht relevant ausgeschlossen; sie sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-8) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in

einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) ausgeschlossen worden.

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cella D: Beyond traditional outcomes: improving quality of life in patients with renal cell carcinoma. The oncologist 2011;16 Suppl 2:23–31.	E
2	Rexer H: [First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11)]. Der Urologe Ausg A 2012;51:724–726.	G
3	Rexer H: [First-line therapy of advanced or metastasized renal cell carcinoma: phase III, open, randomized sequence study to examine efficacy and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell carcinoma (SWITCH-2 - AN 33/11)]. Der Urologe Ausg A 2014;53:735–738.	G
4	Schmidinger M, Bellmunt J: Plethora of agents, plethora of targets, plethora of side effects in metastatic renal cell carcinoma. Cancer treatment reviews 2010;36:416–424.	G

c) *Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit zVT* ***Bevacizumab + IFN*** *(Population A: Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil) über* ***Brückenkomparator Sorafenib***

Es wurden 2 Dokumente im Volltext gesichtet. Diese wurden alle als nicht relevant ausgeschlossen; sie sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-8) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) ausgeschlossen worden.

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Negrier S, Bajetta E, Ravaud A, Sneller V, Escudier B: Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-alpha2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. BJU international 2010;107:214–219.	D
2	Grignol VP, Olencki T, Relekar K, Taylor C, Kibler A, Kefauver C, Wei L, Walker MJ, Chen HX, Kendra K, Carson WE, 3rd: A phase 2 trial of bevacizumab and high-dose interferon alpha 2B in metastatic melanoma. Journal of immunotherapy (Hagerstown, MD) 2011;34:509–515.	C

*d) Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit zVT **Sunitinib** (Population A: Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil) über **Brückenkomparator Sorafenib***

Es wurden 14 Dokumente im Volltext gesichtet. Von diesen wurden 9 als nicht relevant ausgeschlossen; sie sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-8) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) ausgeschlossen worden.

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Alivon M, Giroux J, Briet M, Goldwasser F, Laurent S, Boutouyrie P: Large artery stiffness and hypertension after antiangiogenic drugs: influence on cancer progression. J Hypertens 2015;33:1310–1317.	E
2	Chism DD, Rathmell WK: Kidney cancer: Rest ASSUREd, much can be learned from adjuvant studies in renal cancer. Nat Rev Nephrol 2016;12:317–318.	G
3	Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, Baz RC, Wood L, Rini BI, Bukowski RM: Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. Cancer 2007;110:543–550.	E
4	Jungmayr P: Sorafenib verlängert progressionsfreies Überleben. Deutsche Apothekerzeitung 2007;147(24):46–47.	B
5	Kim A, Balis FM, Widemann BC: Sorafenib and sunitinib. Oncologist 2009;14:800–805.	G
6	Ouzaid I, Bensalah K: Results of the First Trial Assessing Adjuvant Tyrosine Kinase Inhibitors in Renal Cell Carcinoma Do Not reASSURE. Eur Urol 2015;68:542–543.	G
7	Ristau BT, Manola J, Haas NB, Heng DYC, Messing EM, Wood CG, Kane CJ, DiPaola RS, Uzzo RG: Retroperitoneal Lymphadenectomy in High-Risk Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN 2805) Adjuvant Trial. J Urol 2017; https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.07.042 (article in press)	D
8	Stein MN, Flaherty KT: CCR drug updates: sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. Clin Canc Res 2007;13:3765–3770.	G
9	Zhao J, Zhu Y, Zhang C, Wang X, He H, Wang H, Wu Y, Zhou W, Shen Z: Sorafenib or sunitinib as postoperative adjuvant therapy for Chinese patients with locally advanced clear cell renal cell carcinoma at high risk for disease recurrence. Urol Oncol 2013;31:1800–1805.	E

e) *Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit zVT* ***Temsirolimus*** *(Population B: Erstlinie bei ungünstigem Risikoprofil) über* ***Brückenkomparator Sorafenib***

Es wurden 3 Dokumente im Volltext gesichtet. Diese wurden alle als nicht relevant ausgeschlossen; sie sind nachfolgend mit Ausschlussgrund gemäß Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-8) genannt. Alle übrigen Treffer der bibliografischen Literaturrecherche waren bereits in einem vorgelagerten Schritt (Screening von Titel und Abstract) nach Maßgabe der Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-8) ausgeschlossen worden.

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Bergmann L, Maute L, Guschmann M: Temsirolimus for advanced renal cell carcinoma. Expert review of anticancer therapy 2014;14:9–21.	G
2	Hudes GR: Targeting mTOR in renal cell carcinoma. Cancer 2009;115:2313–2320.	G
3	Patard J-J: New treatment options for renal cell cancer—critical evaluation. European Urology Supplements 2008;7:443–446.	G

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Tivozanib

#	Register-Nr.	Titel	Ausschluss-grund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01297244	A Biomarker Study of Tivozanib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma	C
2	NCT00563147	A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety of Tivozanib (AV-951) in Combination With Temsirolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma	B
3	NCT01769885	Tivozanib Before Surgery in Treating Patients With Localized Kidney Cancer	A; H
4	NCT01030783	A Study to Compare Tivozanib (AV-951) to Sorafenib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma	C (für Populationen A und B)
5	NCT01673386	A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma	H
6	NCT01076010	An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)	C
7	NCT01834183	Tivozanib + Gemcitabine in Metastatic RCC	B
8	NCT00502307	A Study of Tivozanib (AV-951), an Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in the Treatment of Renal Cell Carcinoma	C
9	NCT03136627	Phase 1/2 Study of Tivozanib in Combination With Nivolumab in Subjects With RCC	B
10	NCT02627963	A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in	C

		Subjects With Refractory Advanced RCC	
WHO			
11	EUCTR2009-013407-66-DE	Study to continue giving tivozanib hydrochloride to subject participating in other studies with tivozanib hydrochloride	B
12	EUCTR2009-009461-33-IT	A phase IIa, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety of AV-951 in combination with everolimus in subjects with metastatic renal cell carcinoma -ND	B
EU-CTR			
13	2012-003507-35 (NCT01745367)	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Arm, Multi-Center Study Comparing Tivozanib Hydrochloride In Combination With Paclitaxel Versus Placebo In Combination With Paclitaxel in Triple Negative Breast Cancer (BATON-BC)	A
14	2011-003502-24 (NCT01478594)	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub...	B
15	2008-002109-38	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	A
16	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	B
17	2013-001010-14 (NCT01865747)	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	B
18	2009-015459-25 (NCT01223027)	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge...	B
19	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar...	B
20	2011-002190-33 (NCT01441414)	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED	B

		METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	
PharmNet.Bund			
		Keine weiteren Studien	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

a) Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Tivozanib** für indirekte Vergleiche

#	Register-Nr.	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01297244	A Biomarker Study of Tivozanib in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma	C
2	NCT00563147	A Phase 1b, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety of Tivozanib (AV-951) in Combination With Temsirolimus in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma	B
3	NCT01769885	Tivozanib Before Surgery in Treating Patients With Localized Kidney Cancer	A; H
4	NCT01673386	A Subject Treatment Preference Study of Tivozanib Hydrochloride Versus Sunitinib in Subjects With Metastatic Renal Cell Carcinoma	H
5	NCT01076010	An Extension Treatment Protocol for Subjects Who Have Participated in a Phase 3 Study of Tivozanib Versus Sorafenib in Renal Cell Carcinoma (Protocol AV-951-09-301)	C
6	NCT01834183	Tivozanib + Gemcitabine in Metastatic RCC	B
7	NCT03136627	Phase 1/2 Study of Tivozanib in Combination With Nivolumab in Subjects With RCC	B
8	NCT02627963	A Study to Compare Tivozanib Hydrochloride to Sorafenib in Subjects With Refractory Advanced RCC	C
WHO			
9	EUCTR2009-013407-66-DE	Study to continue giving tivozanib hydrochloride to subject participating in other studies with tivozanib hydrochloride	B
10	EUCTR2009-	A phase IIa, open-label, dose-escalating study to evaluate the safety of AV-951 in combination with everolimus in subjects	B

	009461-33-IT	with metastatic renal cell carcinoma -ND	
EU-CTR			
11	2012-003507-35 (NCT01745367)	A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 2-Arm, Multi-Center Study Comparing Tivozanib Hydrochloride In Combination With Paclitaxel Versus Placebo In Combination With Paclitaxel in Triple Negative Breast Cancer (BATON-BC)	A
12	2011-003502-24 (NCT01478594)	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub...	B
13	2008-002109-38	A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of AV-951 in Combination with Paclitaxel in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer	A
14	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	B
15	2013-001010-14 (NCT01865747)	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	B
16	2009-015459-25 (NCT01223027)	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge...	B
17	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-tar...	B
18	2011-002190-33 (NCT01441414)	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	B
PharmNet.Bund			
		Keine weiteren Studien	

b) Suche nach RCT mit der zVT **Pazopanib** (Population A: Erstlinie bei gutem/intermediären Risikoprofil) und **Brückenkomparator Sorafenib**

#	Register-Nummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01613846	Phase III Sequential Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib Followed by Pazopanib Versus Pazopanib Followed by Sorafenib in the Treatment of Advanced / Metastatic Renal Cell Carcinoma (SWITCH-II)	H
2	NCT02406521	Exploratory Study of Radium-223 and Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases	B
3	NCT02122003	Second Line Sorafenib After Pazopanib in Patients With RCC	A
4	NCT01664182	Trebananib With or Without Bevacizumab, Pazopanib Hydrochloride, Sorafenib Tosylate, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer	B
5	NCT01381601	Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (Pharmetrics)	E
6	NCT01381614	Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (IHCIS)	E
7	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting	A, E
8	NCT01731158	Sequential Therapy With Bevacizumab, RAd001 (Everolimus) and Tyrosinekinase Inhibitors (TKI) in Metastatic Renal Cell Carinoma (mRCC)	B
9	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC)	B
10	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer	C
11	NCT02086734	Perfusion CT as a Predictor for Response to Antiangiogenic Therapy in Patients With Metastasized Renal Cell Carcinoma	E
12	NCT01449825	Hepatic Monitoring for Pazopanib	E
13	NCT01446224	Cardiovascular and Torsades de Pointes Monitoring for	E

		Pazopanib	
14	NCT02071719	Prediction of Response to Kinase Inhibitors Based on Protein Phosphorylation Profiles in Tumor Tissue From Advanced Renal Cell Cancer Patients	E
15	NCT00610012	Tumor Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma	E
16	NCT02776644	Clinical Outcome Of Advanced Renal Cell Carcinoma In Taiwan	E
WHO			
17	EUCTR2014-004830-25-NO	Kidney Cancer integrated Therapy (KIT)-Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer	E
18	EUCTR2008-002102-19	Study VEG108844, a Study of Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with locally advanced and/or metastatic renal cell carcinoma	C
EU-CTR			
19	2010-022770-13 (NCT01566747)	A phase II study of pazopanib in patients with metastatic or unresectable renal cell: Second-line Pazopanib Renal Cell Carcinoma (RCC) Study. CTRIAL-IE (ICORG) 10-01, V5	C
20	2009-014249-10 (NCT01064310)	A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naive locally advanced or metastatic renal cell carcinoma	C
21	2009-015459-25 (NCT01223027)	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of dovitinib versus sorafenib in patients with metastatic renal carcinoma	B
22	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma	C, E
23	2009-018014-20	A Randomised Phase II Study Evaluating Cediranib vs. Cediranib and Saracatanib in patients with relapsed metastatic clear cell carcinoma	B
24	2008-005924-97	A 12 week observational study to evaluate the effects of the initiation of chemotherapy with anti-angiogenic activity on neovascularisation (as determined by contrast enhanced ultrasound, (CEUS)) within coincidental asymptomatic carotid atherosclerotic plaques	A
25	2010-020447-13 (NCT01491672)	An open-label, multicenter phase II study to examine the efficacy and safety of everolimus as second-line therapy in the treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma	A
26	2010-021370-11	Open Label, Single Arm Trial to Characterize Patients With Metastatic RCC Treated With Everolimus After Failure of the	A

	(NCT01266837)	First VEGF-targeted Therapy (MARC-2) (MARC-2)	
27	2014-002508-26 (NCT02338570)	Outcome-related factors in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of a first-line treatment with VEGF inhibitor	B
28	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	C
29	2012-002874-30	AN OPEN LABEL RANDOMISED PHASE II STUDY COMPARING AZD2014 VERSUS EVEROLIMUS IN PATIENTS WITH ADVANCED METASTATIC RENAL CANCER AND PROGRESSION ON VEGF TARGETED THERAPY	A
30	2010-024515-13	Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer	B
31	2013-001010-14 (NCT01865747)	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with metastatic renal cell carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	A
32	2015-002133-22 (NCT02724020)	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advanced or Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma	B
33	2010-019484-10	An open-label, multicenter Phase Ib/2 study of E7080 alone, and in combination with everolimus in subjects with unresectable advanced or metastatic renal cell carcinoma following one prior VEGF-targeted therapy	A
34	2011-002190-33 (NCT01441414)	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR, IN COMBINATION WITH AXITINIB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	A
35	2007-005933-12 (NCT00784303)	Phase II, Multicenter, Open-label, Single Arm Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Oral E7080 in Medullary and Iodine-131 Refractory, Unresectable Differentiated Thyroid Cancers, Stratified by Histology	A
36	2016-002778-11 (NCT03173560)	A Randomized, Double-blind, Phase 2 Trial to Assess Safety and Efficacy of Lenvatinib at Two Different Starting Doses (18 mg vs. 14 mg QD) in Combination with Everolimus (5 mg QD) in Renal Cell Carcinoma	B

37	2010-024425-20	Phase III Randomized Double-blind Cross-over trial of Supersaturated Calcium-phosphate rinse (Caphosol®) versus NaCl 0.9% in the relief of Oral Mucositis in renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, and gastrointestinal stromal tumor patients receiving Targeted Therapy	A, E
PharmNet.Bund			
38	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies	B

c) Suche nach RCT mit der zVT **Bevacizumab + IFN** (Population A: Erstlinie mit gutem/intermediären Risikoprofil) und **Brückenkomparator Sorafenib**

#	Register-Nummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT01731158	Sequential Therapy With Bevacizumab, RAd001 (Everolimus) and Tyrosinekinase Inhibitors (TKI) in Metastatic Renal Cell Carinoma (mRCC)	B
WHO			
2	EUCTR2014-004830-25-NO	Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer	E
EU-CTR			
3	2009-018014-20	A Randomised Phase II Study Evaluating Cediranib vs. Cediranib and Saracatanib in patients with relapsed metastatic clear cell renal cancer	B
4	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma	E
5	2014-002508-26	Outcome-related factors in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of a first-line treatment with VEGF inhibitor	A.
6	2015-003436-13	A RANDOMIZED PHASE 2 TRIAL OF AXITINIB AND TRC105 VERSUS AXITINIB ALONE (INCLUDING A LEAD-IN PHASE 1B DOSE-ESCALATION PORTION) IN PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	B

7	2012-002874-30	AN OPEN LABEL RANDOMISED PHASE II STUDY COMPARING AZD2014 VERSUS EVEROLIMUS IN PATIENTS WITH ADVANCED METASTATIC RENAL CANCER AND PROGRESSION ON VEGF TARGETED THERAPY	A
8	2006-002070-21	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study to compare the safety and efficacy of RAD001 plus Best Supportive Care (BSC) versus BSC plus Placebo in patients with met...	B
9	2010-024515-13	Phase 1-2 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell cancer.	B
10	2007-004391-39	A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC)	B
11	2007-005460-28	Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metastásico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor...	B, F
12	2015-002133-22	A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Single-Agent MLN0128 and the Combination of MLN0128+MLN1117 Compared With Everolimus in the Treatment of Adult Patients With Advan...	B
13	2015-001467-39	A phase II study to evaluate the safety and efficacy of lenvatinib in patients with advanced grade 1/2 neuroendocrine neoplasmas of pancreatic and extrapancreatic origin.	A
14	2009-014249-10	A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma.	B
15	2013-001010-14	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	A
16	2015-000194-12	Isoquercetin as an adjunct therapy in patients with kidney cancer receiving first-line sunitinib: a phase I/II trial	B
17	2008-002102-19	Study VEG108844, a Study of Pazopanib versus Sunitinib in the Treatment of Subjects with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma	B
PharmNet.Bund			
		Keine weiteren Studien	

d) Suche nach RCT mit der zVT **Sunitinib** (Population A: Erstlinie bei gutem/intermediärem Risikoprofil) und **Brückenkomparator Sorafenib**

#	Register-Nummer	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT01481870	Comparison of Sequential Therapies With Sunitinib and Sorafenib in Advanced Renal Cell Carcinoma	H
2	NCT01616186	Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)	C
3	NCT00866320	Sorafenib in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer That Has Not Responded to Sunitinib or Bevacizumab	A
4	NCT00678288	A Study to Assess Sorafenib Alone and in Combination With Low-Dose Interferon Following Unsuccessful Treatment With Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Cancer.	B
5	NCT00474786	Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib	B
6	NCT00979329	Study on the Influence of Sunitinib and Sorafenib on Fatigue, QoL, Depression in Patients With Metastatic RCC or GIST	E
7	NCT01664182	Trebananib With or Without Bevacizumab, Pazopanib Hydrochloride, Sorafenib Tosylate, or Sunitinib Malate in Treating Patients With Advanced Kidney Cancer	B
8	NCT01381601	Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (Pharmetrics)	E
9	NCT01246843	Evaluation of Cognitive Function of Patients With Sunitinib or Sorafenib	E
10	NCT01381614	Incidence, Prevalence, and Symptom Burden Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma in Commercially Insured Population (IHCIS)	E
11	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting	A, E
12	NCT00979381	Study of the Immunoresponse in Patients Treated With a Tyrosine Kinase Inhibitor	E
13	NCT01731158	Sequential Therapy With Bevacizumab, RAd001 (Everolimus) and Tyrosinekinase Inhibitors (TKI) in	B

		Metastatic Renal Cell Carinoma (mRCC)	
14	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC)	B
15	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer	H
16	NCT00876382	Community Oncology Setting Disease Outcomes of Sorafenib (Nexavar) Use in Advanced Renal Cell Carcinoma	E
17	NCT01449825	Hepatic Monitoring for Pazopanib	E
WHO			
18	JPRN-UMIN000019393	Consideration the changes of renal function for renal cell carcinoma patients, administered the molecular target drugs: axitinib, sunitinib and sorafenib	E
19	EUCTR2014-004830-25-NO	Kidney cancer integrated therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer	B
20	ChiCTR-ONRC-12002088	A Phase II Trial of Dosage Escalation of Sorafenib in Asian Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma	B
21	chictr-onc-11001681	Targeted therapy with sunitinib or sorafenib combining with gemcitabine plus cisplatin in the treatment of metastatic collecting duct carcinoma of the kidney	B
22	JPRN-UMIN000001995	Radomized parallel group Phase II clinical study of sorafenib/interferon combination therapy and sunitinib monotherapy for advanced renal cell carcinoma	C
23	JPRN-UMIN000001994	Phase II Randomized Comparative Study of Sequential Alternating Therapy with Interferon and Molecular-Targeted Drug for Advanced Renal Cell Carcinoma	B
24	NCT01507740 (EUCTR2008-008852-18-AT)	Profile of Soluble and Cellular Biomarkers and of Functional Imaging During Antiangiogenic Therapies in Cancer Patients	E
25	EUCTR2007-005627-15-FR	Evaluation de l'échographie de contraste pour l'appréciation précoce de l'effet d'un traitement anti-angiogénique sur le carcinome rénal avancé	E, F
EU-CTR			
26	2007-006637-14 (NCT00699374)	A MULTINATIONAL, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB MALATE VERSUS SORAFENIB IN Patients WITH ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA	A

27	2007-000062-20	A Randomized Trial of Temsirolimus and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Failed First-Line Sunitinib Therapy	A
28	2010-019982-27 (NCT01190241)	Targeted therapy selection based on tumor tissue kinase activity profiles for patients with advanced solid malignancies, an exploratory study	E
29	2008-001451-21 (NCT00678392)	AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL	A
30	2010-018501-10	A Phase III Randomized, Double blind, Placebo-controlled Trial Comparing Capecitabine Plus Sorafenib Versus Capecitabine Plus Placebo in the Treatment of Locally Advanced or Metastatic HER2-Negative Breast Cancer	A
31	2010-018585-23 (NCT00920816)	AG-013736 (axitinib) for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC)	B
32	2009-015459-25 (NCT01223027)	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI2 58 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge...	A
33	2010-019726-14 (NCT01342627)	SORAFENIB IN ELDERLY PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA (SERCC STIDY). IMPACT OF ADVERSE EVENTS MANAGEMENT IN ELDERLY mRCC PATIENTS TREATED WITH SORAFENIB.	B
34	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma	E
PharmNet.Bund			
35	2013-001010-14 (NCT01865747)	A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy	A
36	2011-002190-33 (NCT01441414)	A PHASE II TRIAL OF PF-04856884 (CVX-060), A SELECTIVE ANGIOPOIETIN 2 (ANG-2) INHIBITOR IN COMBINATION WITH AG-013736 (AXITINIB) IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA	A
37	2010-021370-11	An open label, single arm trial to characterize patients with metastatic renal cell carcinoma treated with everolimus after failure of the first VEGF-targeted therapy.	A
38	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib	A

		in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angiogenic (VEGF-targeted and mTOR inhibitor) therapies	
39	2009-014249-10 (NCT01064310)	A randomised double-blind cross-over patient preference study of pazopanib versus sunitinib in treatment naïve locally advanced or metastatic renal cell carcinoma.	B
40	2007-004391-39 (NCT00715182)	A Phase I/II multi-center, open label study of TKI258 administered orally on an intermittent schedule in adult patients with advanced or metastatic Renal Cell Cancer (RCC)	B

e) Suche nach RCT mit der zVT **Temsirolimus** (Population B: Erstlinie mit ungünstigem Risikoprofil) und **Brückenkomparator Sorafenib**

#	Register-Nummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT00392821	Dosing and Effectiveness Study of Sorafenib and RAD001 in the Treatment of Patients With Advanced Kidney Cancer	B
2	NCT00384969	Sorafenib and RAD001 Renal Cell Carcinoma	B
3	NCT00448149	Phase I/II Trial of RAD001 Plus Nexavar in Patients With Kidney Cancer	B
4	NCT00474786	Temsirolimus Versus Sorafenib As Second-Line Therapy In Patients With Advanced RCC Who Have Failed First-Line Sunitinib	A
5	NCT01616186	Everolimus/Sorafenib or Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (RCC)	B
6	NCT00378703	Bevacizumab, Sorafenib Tosylate, and Temsirolimus in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer	B
7	NCT01731158	Sequential Therapy With Bevacizumab, RAd001 (Everolimus) and Tyrosinekinase Inhibitors (TKI) in Metastatic Renal Cell Carinoma (mRCC)	A
8	NCT02184416	Study Of The Impact Of Inlyta In 2nd Line On The Treatment Outcomes Of mRCC Patients Treated With Sutent In 1st Line In The Real Life Setting	A, E
9	NCT00410124	RAD001 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus BSC Plus Placebo in Patients With Metastatic Carcinoma of	A

		the Kidney Which Has Progressed After Treatment With Sorafenib and/or Sunitinib	
10	NCT01582009	Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Cancer That Does Not Respond to Treatment With Sunitinib Malate or Sorafenib Tosylate	A, B
11	NCT01223027	Study of Dovitinib Versus Sorafenib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma	B
12	NCT02560012	Personalized Targeted Inhibitors Treatment in Renal Cell Cancer	H
13	NCT02187302	CRLX101 in Combination With Bevacizumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Versus Standard of Care (SOC)	B
14	NCT01183663	Lenalidomide in Combination With Bevacizumab, Sorafenib, Temsirolimus, or 5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin (FOLFOX)	B
15	NCT01246817	Temsirolimus-RCC-imaging	E
16	NCT02071719	Prediction of Response to Kinase Inhibitors Based on Protein Phosphorylation Profiles in Tumor Tissue From Advanced Renal Cell Cancer Patients	E
17	NCT02776644	Clinical Outcome Of Advanced Renal Cell Carcinoma In Taiwan	E
18	NCT00610012	Tumor Registry of Advanced Renal Cell Carcinoma	E
WHO			
19	EUCTR2014-004830-25-NO	Kidney Cancer Integrated Therapy (KIT) - Personalized integrated therapy for patients with advanced kidney cancer	B
EU-CTR			
20	2008-003328-45	Klinisk utvecklingsarbete för utvärdering av molykulärt riktad behandling vid metastaserande njurcancer-PETTO	E, F
21	2008-003870-16	A PILOT STUDY OF SEQUENTIAL, NON-MYELOABLATIVE HLA-IDENTICAL SIBLING DONOR ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOLLOWED BY IV TEMSIROLIMUS IN PATIENTS WITH ADVANCED, TKI-REFRACTORY CLEAR-CELL RENA...	A

22	2008-006798-33	Medical optimization of TORisel (MoTOR): MULTICENTER, PHASE II EVALUATION OF TORISEL AS II-LINE TREATMENT FOR METASTATIC RCC PATIENTS PROGRESSING AFTER CYTOKINE THERAPY, TYROSINE KINASE, OR ANGIOGENESIS INHIBITORS	A
23	2008-001451-21	AXITINIB (AG-013736) AS SECOND LINE THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CANCER: AXIS TRIAL	A
24	2009-015459-25	An open-label, randomized, multi-center, Phase III study to compare the safety and efficacy of TKI258 versus sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma after failure of anti-angioge...	A, B
25	2011-002387-24	Dyva-AAGG: Dysfonction vasculaire micro et macro vasculaire induite par les traitements anti-angiogéniques : Identification de nouveaux marqueurs pronostics	E, F
26	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma	E
27	2009-015082-31	A Phase 2 Randomized Clinical Trial of ABT-888 in Combination with Temozolomide Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone in Subjects with Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer	A
28	2010-022770-13	A phase II study of pazopanib in patients with metastatic or unresectable renal cell carcinoma (RCC) who have failed prior sunitinib therapy	A
29	2010-024425-20	Phase III Randomized Double-blind Cross-over trial of Supersaturated Calcium-phosphate rinse (Caphosol®) versus NaCl 0.9% in the relief of Oral Mucositis in renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma and gastrointestinal stromal tumor patients receiving Targeted Therapy	A
Pharm.Net Bund			
		Keine weiteren Studien	

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Trifft nicht zu.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Trifft nicht zu.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-142 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TIVO-1 (AV-951-09-301, NCT01030783)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Tivozanib gegenüber der Behandlung mit Sorafenib in Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne eine gegen VEGF oder den mTOR-Signalweg gerichtete Vortherapie, nach Randomisierung der Patienten in eine dieser beiden Behandlungsgruppen Sekundäre Ziele: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (Tivozanib gegenüber Sorafenib) bezüglich • des Gesamtüberlebens (OS) • der Gesamt-Ansprechrate (ORR) • der Ansprechdauer (DR); • der Toxizität und Verträglichkeit; • des Auftretens nierenspezifischer Symptome und des Gesundheitszustandes
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase-3-Studie mit zwei parallelen Gruppen, Randomisierung 1:1 (Tivozanib:Sorafenib), Stratifizierung nach geographischer Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) und Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	4 Protokollergänzungen (Amendments) mit zumeist kleinen oder formalen Anpassungen. Amendment 2 (18. Oktober 2010): Ausschlusskriterium „ZNS-Metastasen“ dahingehend verändert, dass es alle und nicht nur symptomatische ZNS-Metastasen umfasste Amendment 3 (2. Juni 2011): Anpassungen bei den Regeln für Studienabbruch infolge Progress: bei radiologischer Evidenz für Progress sollte die Behandlung bis zum Vorliegen einer unabhängigen radiologischen Bestätigung fortgeführt werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter mindestens 18 Jahre; • Vollständige oder partielle Nephrektomie zur Entfernung des Primärtumors; • Histologisch oder zytologisch bestätigtes fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom mit Klarzellkomponente; • Vorliegen messbarer Läsionen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.0);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Keine Vorbehandlung oder eine vorherige systemische Behandlung mit Zytokinen (Interleukin-2, Interferon-alpha) oder Chemotherapie; • ECOG-Performance-Status 0 oder 1, Lebenserwartung mindestens 3 Monate; • Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter; • Bereitschaft und Fähigkeit zum Erteilen der schriftlichen Einverständniserklärung und zum Befolgen der Protokoll-Anforderungen. Ausschlusskriterien: Patienten wurden bei Vorliegen mindestens eines der der folgenden Kriterien ausgeschlossen: • Vorbehandlung mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie (VEGF-Rezeptortyrosinkinase-Inhibitor, anti-VEGF-Antikörper); • Vorbehandlung mit einer gegen den mTOR-Signalweg gerichteten Therapie (z. B. Temsirolimus); • Maligne Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder ZNS-Metastasen; • Vorliegen von Blutwert-Auffälligkeiten (Hämoglobin < 9,0 g/dL, absolute Neutrophilen-Zahl < 1.500/mm³, Thrombozyten-Zahl < 100.000/mm³ oder Prothrombin-Zeit mehr als 1,5× des Normalwerts); • Vorliegen von Laborwert-Auffälligkeiten (erhöhter Bilirubin-, Aspartat-Aminotransferase-, Alanin-Aminotransferase- oder Alkalische-Phosphatase-Wert, erhöhtes Serum-Kreatinin, Proteinurie); • Klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung wie z. B. symptomatische Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie höher als 150 mmHg systolisch oder 100 mmHg diastolisch, Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, Herzrhythmusstörungen; • Ernste nicht heilende Wunden, Knochenbrüche, Hautgeschwüre • Gastrointestinale Störungen wie aktive peptische Ulkus-Erkrankung, ulzerative Kolitis, entzündliche Darmerkrankung; hohes Risiko für Perforation; Vorliegen von abdominalen Fisteln, gastrointestinale Perforation oder intra-abdominaler Abzesse innerhalb der letzten drei Monate vor erster Dosis der Studienmedikation; • Ernstzunehmende Infektion; • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation; • Innerhalb der letzten sechs Monate tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Schlaganfall oder vorübergehende ischämische Attacke, arterielle Ischämie, Koronararterien-Bypass oder peripherer Bypass; • Ernstzunehmende Blutungsstörung (wie Hämaturie, Hämatochezie, Bluterbrechen oder Bluthusten) innerhalb der letzten sechs Monate vor erster Dosis der Studienmedikation; • Vorliegen einer anderen Malignität (auch hämatologisch) im Zeitraum der letzten zwei Jahre vor Beginn der Studienmedikation, ausgenommen oberflächliche Hautkrebserkrankungen, nicht-metastasiertes Prostatakarzinom oder Carcinoma in situ der Zervix oder Mamma oder andere kurativ behandelte Karzinome ohne Rezidiv innerhalb der letzten zwei Jahre;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Schwangerschaft oder Stillzeit; • Genetische oder erworbene Immunsuppression, Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), Immunsuppression für Organtransplantation; • Lebensbedrohliche Krankheit oder Organstörung, die die Sicherheitsbeurteilung gefährden würde; • Notwendigkeit von Hämodialyse oder peritonealer Dialyse; • Unfähigkeit, Tabletten zu schlucken; Malabsorption oder gastrointestinale Erkrankung, die die Absorption von Tivozanib oder Sorafenib signifikant verringert; größere Magen- oder Dünndarmresektion, Magenbypass; • Psychiatrische Leiden oder Veränderungen des mentalen Status, die die Einwilligung in die Studie und die Erfüllung des Prüfplans nicht erlauben; • Nichteinsatz adäquater Empfängnisverhütungsmethoden; • Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 76 Zentren in 15 Ländern (Bulgarien, Chile, Frankreich, Indien, Italien, Kanada, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tivozanib: 1,5 mg oral, einmal täglich für 3 Wochen, gefolgt von 1 Woche Pause (ohne das Arzneimittel). Ein Zyklus war definiert als 4 Wochen (3 Wochen mit Medikament, 1 Woche ohne). Dosisanpassungen (auf 1,0 mg einmal täglich) waren gestattet bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von mindestens Grad 3. Sorafenib: Zweimal täglich jeweils 400 mg (2 Tabletten à 200 mg), oral Dosisanpassungen (auf 1× täglich 400 mg) waren gestattet bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von mindestens Grad 3. Behandlungsunterbrechungen waren in beiden Behandlungsgruppen für höchstens 2 Wochen zulässig.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	Primärer Endpunkt: • Progressionsfreies Überleben (PFS) PFS wurde definiert als Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Progression des Tumors oder Tod. Bewertung des Progress erfolgte durch unabhängige radiologische Bewertung. Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Gesamt-Ansprechrate (ORR) • Ansprechdauer (DR) Jeweils ermittelt über Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängige

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	radiologische Bewertung. • Toxizität und Verträglichkeit Unerwünschte Ereignisse (UE), behandlungsbezogene UE, UE mit Todesfolge, schwerwiegende UE, UE mit Folge Studienabbruch, UE mit Folge Behandlungsunterbrechung, UE mit Folge Dosisreduktion, UE von CTCAE-Schweregrad ≥3. Kategorisierung der UE über Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA™), Abfrage über standardisierte MedDRA™-Fragebögen (SMQ). UE von besonderem Interesse umfassten: Hypertonie, ischämische zerebrovaskuläre Vorfälle, Thromboembolien (arteriell, venös), Hämorrhagie, Gastrointestinale Perforationen und Fisteln, Schilddrüsen-Fehlfunktionen, Wundheilungskomplikationen, Proteinurie, Anstieg der Leberenzym-Werte, Pakreatitis, Herzversagen. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: ermittelt anhand der Fragebögen FACT-G, FKSI-DRS und EQ-5D.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde bezüglich des primären Endpunktes PFS eine Fallzahl von 310 (Progressions- und Todesfälle) benötigt, um mittels eines zweiseitigen Log-Rank-Tests mit Signifikanzniveau 5 % und einer Power von 90 % eine Risikoreduktion um 30 % (Hazard-Ratio 0,7 für Tivozanib vs. Sorafenib) feststellen zu können. Dies entspräche unter der Annahme eines medianen PFS unter Sorafenib von 6,7 Monaten einem medianen PFS von 9,7 Monaten unter Tivozanib. Es wurde unter Annahme einer Ausfallrate von 3% angestrebt, ungefähr 500 Patienten (250 pro Behandlungsarm) zu rekrutieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalyse: Datenschnitt am 15. Dezember 2011 Keine Zwischenanalyse hinsichtlich des primären Endpunkts PFS geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels interaktiver Sprachsteuerung (IVRS).
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zufällig (über ein interaktives Sprachdialogsystem/IVRS) im Verhältnis 1:1 entweder einer Therapie mit Tivozanib oder einer Therapie mit Sorafenib zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte im Block-Design, statifiziert nach: • Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt) • Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) • Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilungssequenz erfolgte durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice and Web Response Systems (IxRS). Jedem potentiellen Studienteilnehmer wurde eine Screening-Nummer zugewiesen und mit Hilfe des IVRS Patienteninformationen registriert. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde die Screeningnummer in eine Randomisierungsnummer umgewandelt, sofern der Patient randomisiert wurde. Die Behandlungssequenz war für den Patienten und den Behandler nicht vorhersehbar, da sie mittels IVRS verdeckt ermittelt wurde (Allocation Concealment).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war offen. a) Patienten waren nicht verblindet b) Personen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet. c) Die Beurteilung radiologischer Aufnahmen wurde unabhängig vorgenommen. Ansonsten erfolgte die Beurteilung der Zielgrößen nicht verblindet. Das offene Studiendesign ermöglichte ggf. adäquate Dosisanpassungen der Studienmedikationen (aufgrund inakzeptabler Toxizität oder unerwünschter Ereignisse).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**PFS (Progression Free Survival)** • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) und Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2), mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berechnet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Für die Ermittlung des medianen PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) und Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. **OS (Overall Survival)** • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) und Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2), mit einem Signifikanzniveau von α=0,05 berechnet. • Für die Ermittlung des medianen OS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane OS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach Region (Nordamerika/Westeuropa oder Zentral-/ Osteuropa oder Rest der Welt), Anzahl vorheriger Behandlungen (0 oder 1) und Zahl der von Metastasen befallenen Organe (1 oder mindestens 2), mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. **ORR (Objective Response Rate)** • ORR mit dem dazugehörigen 95 %-KI für jeden Therapiearm. **FKSI-DRS, EQ-5D, FACT-G** • Deskriptive Darstellung der Ergebnisse pro Behandlungsarm. **Sicherheit und Verträglichkeit** Darstellung mittels deskriptiver Statistik.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS berechnet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 59 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=517 • Arm Tivozanib: N = 260 • Arm Sorafenib: N = 257 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung bekommen haben: N = 516 • Arm Tivozanib: N = 259 • Arm Sorafenib: N = 257 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N = 517 • Arm Tivozanib: N = 260 • Arm Sorafenib: N = 257 Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N = 516 • Arm Tivozanib: N = 259 • Arm Sorafenib: N = 257
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Studienarm: Arm Tivozanib, N = 60: • Unerwünschte Ereignisse: N = 25 (9,6 %) • Tod: N = 13 (5,0 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 5 (1,9 %) • Andere: N = 17 (6,5 %) Arm Sorafenib, N = 60: • Unerwünschte Ereignisse: N = 21 (8,2 %) • Tod: N = 8 (3,1 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 5 (1,9 %) • Andere: N = 26 (10,1 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten	Im Februar 2010 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Im Juni 2013 beendete der letzte Patient die Studie. Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt oder bis Widerruf der Einwilligung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	und der Nachbeobachtung	eines Patienten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI-DRS: of the Functional Assessment of Cancer Therapy, Advanced Kidney Cancer Symptom Index – Disease Related Symptom Scale; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IVRS: interactive voice response system; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

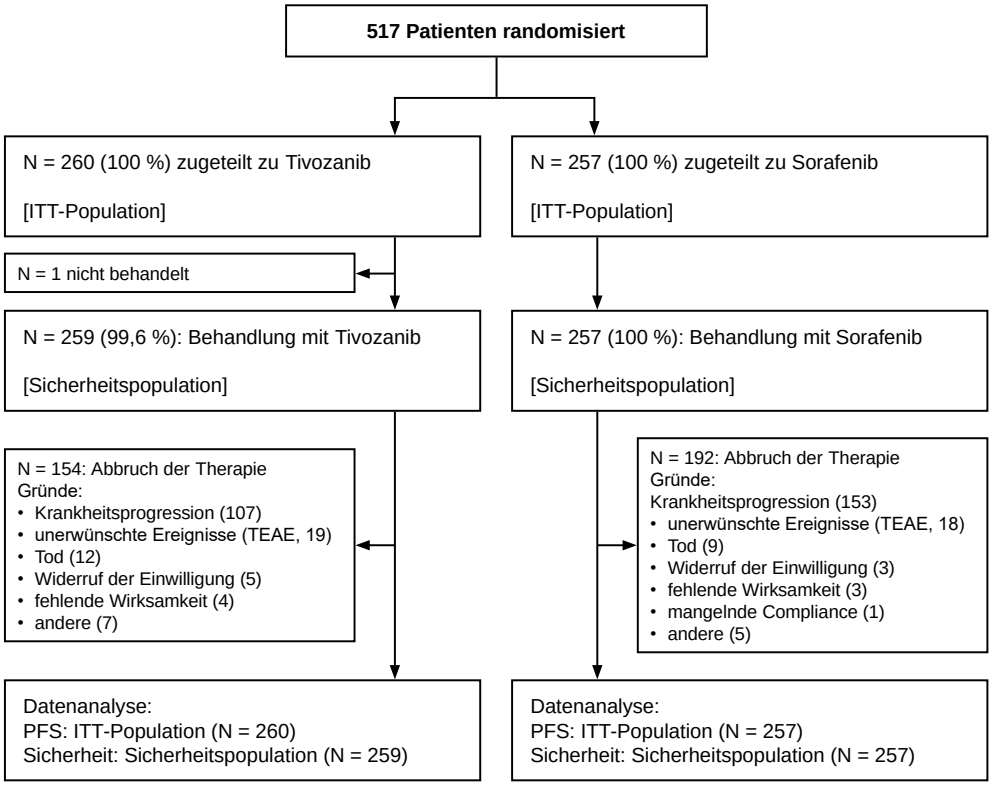


Abbildung 59: Flow-Chart der Patienten in der Studie TIVO-1

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SWITCH (NCT00732914)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Behandlung mit Sunitinib gefolgt von Sorafenib gegenüber der Behandlung mit Sorafenib gefolgt von Sunitinib in Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne eine gegen VEGF oder den mTOR-Signalweg gerichtete Vortherapie, nach Randomisierung der Patienten in eine dieser beiden Behandlungsgruppen Sekundäre Ziele: Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (Tivozanib gegenüber Sorafenib) bezüglich • des Gesamtüberlebens (OS) • der Gesamt-Ansprechrate (ORR) • der Toxizität und Verträglichkeit
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, sequenzielle, kontrollierte, multizentrische, offene klinische Studie mit zwei parallelen Gruppen, Randomisierung 1:1 (Sunitinib:Sorafenib als Erstlinie), Stratifizierung nach MSCKK-Score
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Relevante Änderungen sind in der Publikation nicht berichtet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Alter 18 bis 85 Jahre • Fortgeschrittenes oder metastasiertes RCC • Nicht für eine Zytokintherapie geeignet • keine vorherige systemische Therapie • ECOG-Performance-Status 0 oder 1 • Mindestens eine messbare Läsion im CT oder MRT nach RECIST 1.0 • günstiger oder mittlerer MSKCC-Score (0 bis 2) • adäquate Kochenmark-, Leber- und Nierenfunktion Ausschlusskriterien: Patienten wurden bei Vorliegen mindestens eines der der folgenden Kriterien ausgeschlossen: • instabile oder schwere kardiologische Erkrankung • aktive, klinisch schwerwiegende Infektion • symptomatische Hirnmetastase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in Deutschland, Österreich und den Niederlanden
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Sunitinib: 50 mg einmal täglich Sorafenib: Zweimal täglich jeweils 400 mg (2 Tabletten à 200 mg), oral
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: • Progressionsfreies Überleben (PFS) PFS wurde definiert als Zeit von Randomisierung bis zur objektiven Progression des Tumors oder Tod. Bewertung des Progress erfolgte durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte: • Gesamtüberleben (OS) • Gesamt-Ansprechrate (ORR) • Toxizität und Verträglichkeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie SWITCH wurde als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant. Es war geplant, 540 Patienten einzuschließen, um mindestens 381 Ereignisse beobachten zu können. Aufgrund neuer retrospektiver Daten wurde das Design gewechselt und die Studie als Überlegenheitsstudie konzipiert. 138 Patienten waren bereits randomisiert. Es wurde ein Gesamt-PFS von 17,2 Monaten für Sorafenib gefolgt von Sunitinib und 11,7 Monaten für Sunitinib gefolgt von Sorafenib angenommen. Mit einer Einschlusszeit von 36 Monaten und einer gesamten Behandlungszeit von 54 Monaten waren 231 Ereignisse notwendig. Eine Loss-to-follow-up Rate von 10 % wurde angenommen. Mit 346 Patienten erreicht man eine Power von 90 %, um eine Verbesserung im Gesamt-PFS von 47 % zu erreichen. In einem Amendment wurde die Power auf 85 % reduziert und damit der erforderliche Stichprobenumfang auf 171 Patienten (194 Ereignisse).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	unklar
8	Randomisierung, Erzeugung der	Die Randomisierung erfolgte zentral bei iOMEDICO GmbH.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 den Therapiesequenzen Sorafenib gefolgt von Sunitinib bzw. Sunitinib gefolgt von Sorafenib zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte statifiziert nach: • MSKCC-Score
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilungssequenz erfolgte zentral durch iOMEDICO GmbH, die Randomisierungsinformationen wurden dann den Zentren per Fax geschickt. Zum Zeitpunkt der Randomisierung wurde eine Randomisierungsnummer zugewiesen. Die Behandlungssequenz war für den Patienten und den Behandler nicht vorhersehbar, da sie zentral und verdeckt ermittelt wurde (Allocation Concealment).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung erfolgte zentral mittels Fax.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie war offen. • Patienten waren nicht verblindet • Personen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**PFS (Progression-free survival, progressionsfreies Überleben)** • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach MSKCC-Score, mit einem Signifikanzniveau von α = 0,05 berechnet. • Für die Ermittlung des medianen PFS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane PFS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach MSKCC-Score, mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. **OS (Overall survival, Gesamtüberleben)** • Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde, unter Verwendung des zweiseitigen Log-Rank-Tests, stratifiziert nach MSKCC-Score, mit einem Signifikanzniveau von α = 0,05 berechnet. • Für die Ermittlung des medianen OS wurden Kaplan-Meier-Schätzer verwendet. Das mediane OS wurde für jeden Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95 %-KI berechnet. Die Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden hierbei im Zeitverlauf dargestellt. • Das HR und das dazugehörige 95 %-KI wurden mittels Cox-Regression, stratifiziert nach MSKCC Score, mit „Behandlung“ als Kovariate ermittelt. **ORR (Objective Response Rate)** • ORR mit dem dazugehörigen 95 %-KI für jeden Therapiearm. **Sicherheit und Verträglichkeit** Darstellung mittels deskriptiver Statistik.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt PFS berechnet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 60 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe,	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N = 365 • Arm Sunitinib gefolgt von Sorafenib: N = 183 • Arm Sorafenib gefolgt von Sunitinib: N = 182 b) Anzahl der Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung bekommen haben: N = 353

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	• Arm Sunitinib gefolgt von Sorafenib: N = 176 • Arm Sorafenib gefolgt von Sunitinib: N = 177 c) Anzahl der Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums PFS berücksichtigt wurden (Full Analysis Set): N = 365 • Arm Sunitinib gefolgt von Sorafenib: N = 183 • Arm Sorafenib gefolgt von Sunitinib: N = 182 Anzahl der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens eine Beurteilung der Arzneimittelverträglichkeit durchgeführt wurde (Safety Analysis Set): N=353 • Arm Sunitinib gefolgt von Sorafenib: N = 176 • Arm Sorafenib gefolgt von Sunitinib: N = 177
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Studienarm, die die erste Linie (relevant für das Dossier) nicht abgeschlossen haben: Arm Sunitinib gefolgt von Sorafenib, N = 65: • Unerwünschte Ereignisse: N = 29 (15,8 %) • Tod: N = 3 (1,6 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 6 (3,3 %) • Andere: N = 27 (14,8 %) Arm Sorafenib gefolgt von Sunitinib, N = 56: • Unerwünschte Ereignisse: N = 19 (10,4 %) • Tod: N = 4 (2,2 %) • Widerruf der Zustimmung: N = 7 (3,8 %) • Andere: N = 26 (14,3 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Im Februar 2009 wurde der erste Patient in die Studie eingeschlossen. Im Dezember 2011 beendete der letzte Patient die Studie. Der Zeitraum der Nachbeobachtung begann unmittelbar nach Therapieende und dauerte bis zum Todeszeitpunkt oder bis Widerruf der Einwilligung eines Patienten.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FKSI-DRS: of the Functional Assessment of Cancer Therapy, Advanced Kidney Cancer Symptom Index – Disease Related Symptom Scale; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IVRS: interactive voice response system; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

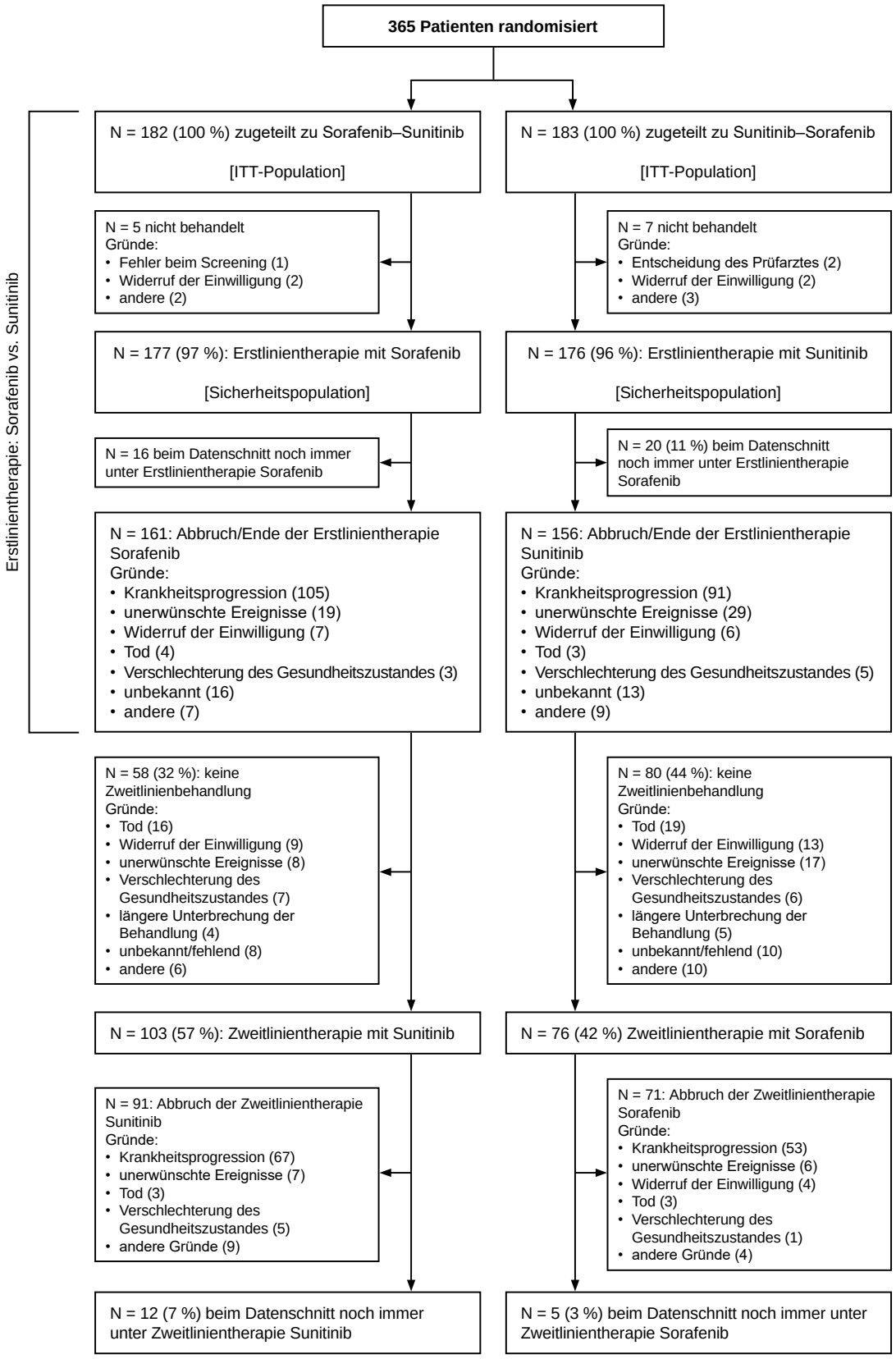


Abbildung 60: Flow-Chart der Patienten in der Studie SWITCH

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-144 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TIVO-1

Studie: TIVO-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Data on File: Clinical Study Report, TIVO-1	TIVO-1

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte rein zufällig mittels eines zentralen unabhängigen interaktiven Voice Response Systems (IVRS).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolge durch ein zentrales unabhängiges interaktives Voice Response System (IVRS).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die formale Qualität der Studie TIVO-1 ist im Sinne der EbM als sehr gut anzusehen, da die

Randomisierung zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems durchgeführt wurde. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen für die Studie nicht vor.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Folgetherapien in Osteuropa, Russland und der Ukraine zwischen den Behandlungsgruppen deutlich voneinander abwich und auch ein Cross-over von Sorafenib auf Tivozanib erlaubt war, liegt eine Verzerrung zuungunsten von Tivozanib vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Da die Folgetherapien in Osteuropa, Russland und der Ukraine zwischen den Behandlungsgruppen deutlich voneinander abwich und auch ein Cross-over von Sorafenib auf Tivozanib erlaubt war, liegt eine Verzerrung zuungunsten von Tivozanib vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS; IRR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine verblindete und unabhängige Bewertung.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.0) und zusätzlich eine unabhängige Auswertung radiologischer Verfahren (IRR) durchgeführt wurde. Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS; Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (RECIST v.1.0). Die Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses durch das Wissen um die Behandlung ist weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten, da die Bewertung auf Basis der radiologischen Untersuchung erfolgt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Symptomatik anhand FKSI-DRS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt mindestens 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Gesamtscore und die Subskalen eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität: Symptomatik anhand EQ-5D-VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt 77 von 79 (97 %) bzw. 75 von 75 (100 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-G

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Tivozanib- und Sorafenib-Arm wurden für die Population C insgesamt mindestens 77 von 79 (97 %) bzw. 74 von 75 (99 %) Patienten in die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Gesamtscore und die Subskalen eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lag eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor. Wegen des offenen Designs der Studie wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand jeglicher UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand UE mit CTCAE-Grad ≥3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand schwerwiegender UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Therapieabbrücke wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Lipase erhöht mit CTCAE-Grad ≥3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad ≥3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die 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 in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand UE mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann

ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Studienabbruch wegen UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE palmar-plantares Erythodysästehsiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter

Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Thrombozytopenie mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Alopezie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunktauswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheitspopulation. In dieser wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und die mindestens eine Nachbeobachtung hinsichtlich der Sicherheit aufwiesen. Da in der relevanten Population A alle in die Studie randomisierten Patienten die Bedingung der Sicherheitspopulation erfüllten, entsprach dieser der ITT-Population. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patienten noch durch den Arzt zu erwarten ist. Der Endpunkt wurde unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Tabelle 4-145 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SWITCH

Studie: Studie SWITCH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Eichelberg C et al. (2015): 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.	SWITCH

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde berichtet, dass eine Randomisierung durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist unklar, ob die Zuteilung zu den Gruppen verdeckt durchgeführt wurde.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die SWITCH-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, offene, sequentielle klinische Studie, in der die Sequenz Sunitinib-Sorafenib gegen die Sequenz Sorafenib-Sunitinib getestet werden sollte. Es wurde eine Randomisierung durchgeführt. Ohne Vorliegen des Studienprotokolls bleibt unklar, ob die Zuteilung zu den Gruppen verdeckt durchgeführt wurde. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung vorliegt, konnte ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es wurden allerdings die in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival, PFS; Prüfarzt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung wurde das „Intent-To-Treat [ITT]-Analysis-Set“ berücksichtigt. Dies schließt alle Patienten ein, die randomisiert wurden. Somit wurde das ITT-Prinzip eingehalten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Alle Patienten der ITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da kein SAP vorlag, ist unklar, ob eine ergebnisunabhängige Berichterstattung gegeben ist. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand UE mit CTCAE-Grad 3+4

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Studienabbruch wegen UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Appetit vermindert mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts

Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Ausschlag mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Diarrhoe mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Fatigue mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Hypertonie mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Schmerzen mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Stomatitis mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Thrombpzytopenie mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Übelkeit mit CTCAE-Grad 3+4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit anhand Einzel-UE Alopezie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Verträglichkeit.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als hoch eingestuft. Der Endpunkterheber war nicht verblindet. Im Sunitinib- und Sorafenib-Arm wurden insgesamt 353 von 365 Patienten (96,7 %) in die Analyse eingeschlossen. Damit ist das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Da der SAP nicht verfügbar war, kann keine umfassende Aussage zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung getroffen werden. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Die Analyse erfolgte auf Basis der Patienten mit Ereignis, die in der Publikation angegeben sind. Das Verzerrungspotenzial wird wegen des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ ja: Die Patienten waren verblindet.

☐ unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*

- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ nein: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: