

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. Februar 2018

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Tivozanib
(Nierenzellkarzinom, Neubewertung nach Fristablauf)**

**veröffentlicht am 15. Januar 2018
Vorgangsnummer 2017-11-01-D-3323
IQWiG Bericht Nr. 591**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tivozanib (Fotivda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tivozanib (Fotivda®) betrifft das fünfte neue Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC). Tivozanib ist zugelassen für die Erst- und die Zweitlinientherapie. Der G-BA hatte drei Subgruppen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinientherapie günstige oder intermediäre Prognose (MSKCC-Score 0-2)	IFN- α + Bevacizumab oder Pazopanib oder Sunitinib	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
Erstlinientherapie ungünstige Prognose (MSKCC-Score ≥ 2)	Temsirolimus	nicht belegt	-	nicht belegt	-
nach Vortherapie mit einem Zytokin, nicht mit einem VEGFR- oder mTOR-Inhibitor	Axitinib oder Sorafenib	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Tivozanib ist ein oraler Tyrosinkinase-Inhibitor für die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Er ist zugelassen für die Erstlinientherapie sowie für die Zweitlinientherapie nach Vorbehandlung mit Zytokinen. Letztere Gruppe ist im deutschen Versorgungskontext wenig relevant.
- Die Subgruppenbildung des G-BA orientiert sich am MSKCC-Score, der bei Patienten nach Chemo- und Immuntherapie entwickelt wurde. Aktuell empfohlen ist der IMDC-Score, dessen prognostische Relevanz an TKI-behandelten Patienten validiert wurde. Das entspricht der Versorgungssituation in Deutschland.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist TIVO-1, eine multizentrische zweiarmige Phase 3-Studie bei 517 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Tivozanib führt gegenüber Sorafenib zu einer Steigerung der Remissionsrate und einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht der Gesamtüberlebenszeit. Die Bewertbarkeit der Gesamtüberlebenszeit ist durch eine Switching-Rate von 62,6% vom Kontroll- in den Tivozanib-Arm stark eingeschränkt. Nur 5% der Patienten in der Zulassungsstudie hatten einen ungünstigen Prognose-Score.

Tivozanib ist ein weiterer, wirksamer, oraler Kinase-Inhibitor mit einer relativ guten Verträglichkeit. Er ist geeignet für Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko. Der Substanzklasseneffekt der Hypertonie ist medikamentös gut behandelbar. Andere belastende Nebenwirkungen wie palmoplantare Dysästhesie oder Diarrhoe treten seltener als unter anderen TKI auf. Tivozanib erweitert das Spektrum der medikamentösen Optionen in der Erstlinientherapie.

2. Einleitung

Das Nierenzellkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren des Erwachsenen. In Deutschland wird die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 auf 16.000 geschätzt [1]. Männer sind etwa 1,5mal häufiger als Frauen betroffen. Zusammen mit den Karzinomen des Nierenbeckens und des Harnleiters macht das Nierenzellkarzinom in Deutschland 3,6% der neu diagnostizierten Malignome bei Männern und 2,5% bei Frauen aus. Die Inzidenz stieg bis Mitte der 90er Jahre an, war danach konstant. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern zwischen 65 und 70 Jahren, bei Frauen über 70 Jahre. Die altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten sinken in den letzten Jahren leicht.

In den letzten Jahren werden Nierenzellkarzinome zunehmend häufig inzidentell im Rahmen abdominaler Diagnostik aus anderer Indikation mittels Sonographie oder Schnittbildverfahren entdeckt.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms ist fast immer palliativ. Einen deutlichen Fortschritt mit signifikanter Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber dem früheren Standard Interferon alpha konnte mit Angiogenese-hemmenden Multityrosinkinase-Inhibitoren (TKI), mTOR – Inhibitoren, der Kombination Interferon alpha und dem VEGF-Antikörper Bevacizumab sowie aktuell durch neuere TKIs und Checkpoint-Inhibitoren erreicht werden [2, 3].

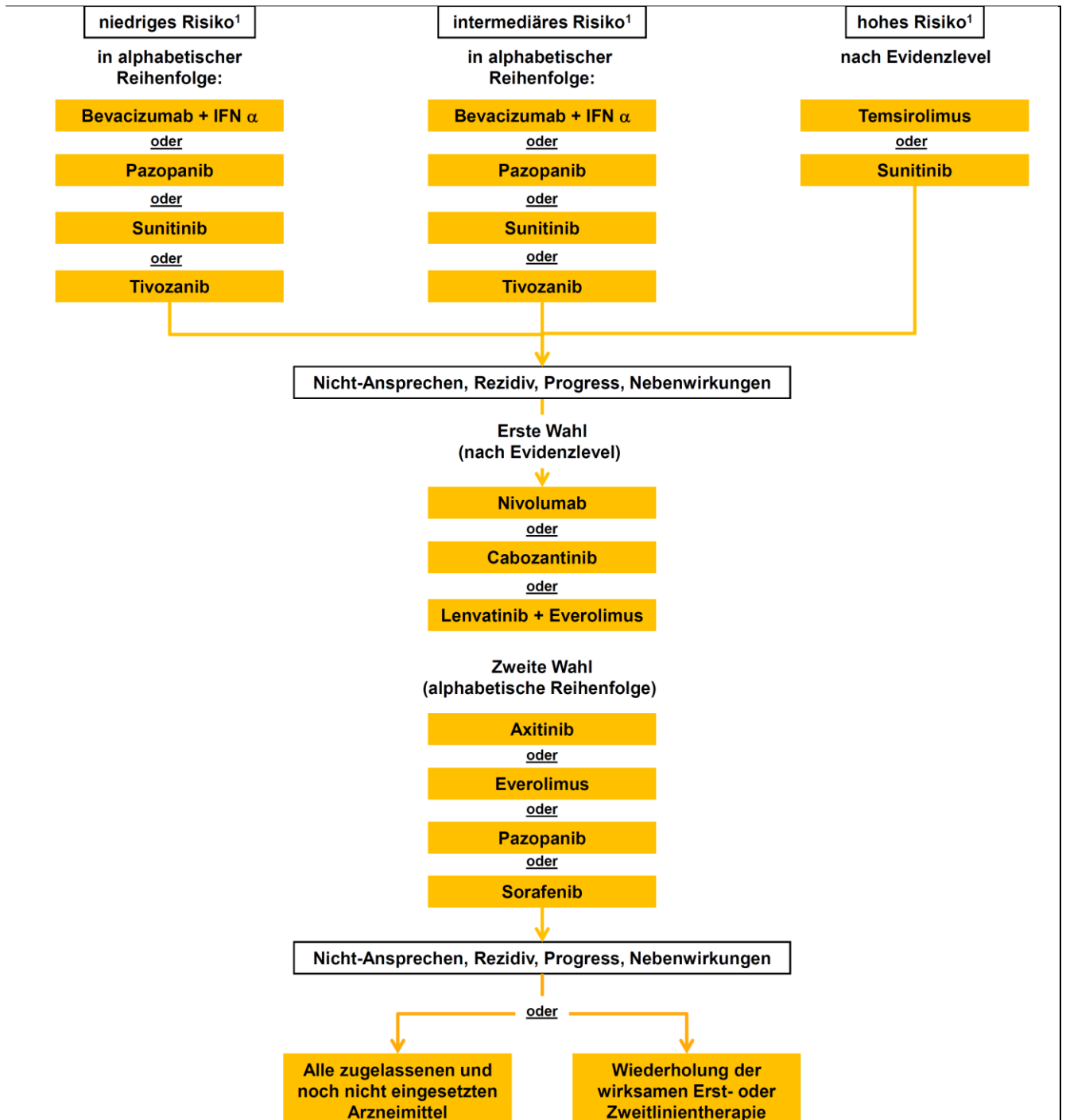
Die Liste zugelassener Arzneimittel zur Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Arzneimittel beim Nierenzellkarzinom

Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		
		EMA		FDA
Immuntherapie	Interferon alpha	X	ab Erstlinie	X
	Interleukin-2	X	ab Erstlinie	X
	Nivolumab	X	ab Zweitlinie	X
Multikinase-Inhibitoren	Axitinib	X	ab Zweitlinie	X
	Cabozantinib	X	ab Zweitlinie	X
	Lenvatinib + Everolimus	X	ab Zweitlinie	X
	Pazopanib	X	ab Erstlinie	X
	Sorafenib	X	ab Zweitlinie	X
	Sunitinib	X	ab Erstlinie	X
	Tivozanib	X	ab Erstlinie	
mTOR-Inhibitoren	Everolimus	X	ab Zweitlinie	X
	Temsirolimus	X	ab Erstlinie	X
Angiogenese-Inhibitoren	Bevacizumab + IFN α	X	ab Erstlinie	X

Der aktuelle Therapiealgorithmus für Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Nierenzellkarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 2: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des Nierenzellkarzinoms [2]



Legende: kurative Intention; palliative Intention;

Daten neuerer randomisierter Studien zur Zweitlinientherapie im Vergleich mit Everolimus sind in [Tabelle 3](#) zusammengestellt.

Tabelle 3: Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
------------------	--------------	-----------	---------------	----------------	-----------------	--	--

Escudier et al., 2007 AVOREN [4]	Erstlinie, klarzellig	IFN	Bevacizumab + IFN	649	13 vs 31 ⁸ p = 0,0001	5,4 vs 10,2 p = 0,0001	19,8 vs n. e. ¹¹ n. s.
Rini et al., 2010 CALGB 90206 [5]	Erstlinie, klarzellig	IFN	Bevacizumab + IFN	732	13,1 vs 25,5 p < 0,0001	5,2 vs 8,5 p < 0,0001	17,4 vs 18,3 n. s.
Motzer et al., 2013 COMPARZ [6]	Erstlinie, klar- zellig	Sunitinib	Pazopanib	1110	25 vs 31 p = 0,03	9,5 vs 8,4 n. s. ⁶	29,3 vs 28,4 n. s.
Motzer et al., 2013, TIVO-1 [7] Dossier	Erstlinie, klar- zellig	Sorafenib	Tivozanib	517	23 vs 33 p = 0,014	9,1 vs 11,5 0,795 ⁷ p = 0,039	30,8 vs 28,2 n. s.
Eichelberg et al., 2015 SWITCH [8]	Erstlinie	Sorafenib - Sunitinib	Sunitinib - Sorafenib	365	31 vs 29 n. s.	12,9 vs 14,9 n. s.	31,5 vs 30,2 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für neue Therapie; ⁸ n.s. – nicht signifikant; ¹¹ Hazard Ratio für neue Therapie;

Tivozanib ist ein oraler Tyrosinkinase - Inhibitor mit selektiver Hemmung der VEGF-Rezeptoren. Er ist in keiner anderen Indikation zugelassen. Ein Behandlungszyklus besteht in der oralen Einmalgabe von 1.340 µg/Tag über 21 Tage, gefolgt von 7 Tage Pause.

4. Dossier und Bewertung von Tivozanib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA orientiert sich bei der ZVT am MSKCC- oder Motzer-Score, der bei Chemotherapie- und Interferon– behandelten Patienten validiert wurde [9]. In neueren Studien wird vor allem der IMDC Score (International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium Score) verwendet. Er wurde in der Ära der Tyrosinkinase-Inhibitoren entwickelt und basiert auf der Identifikation von 6 unabhängigen prognostischen Faktoren, siehe [Tabelle 4](#) [10].

Tabelle 4: IMDC prognostischer Score

- Karnofsky Performance Status (KPS)
- Zeit von Erstdiagnose bis zum Beginn der medikamentösen Therapie im Rezidiv <1 Jahr
- Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwertes
- Calcium (korrigierter Wert) >2,5 mmol / l (>10 mg / dl)
- Absolute Neutrophilenzahl über Normwert
- Absolute Thrombozytenzahlen über Normwert

Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, der IDMC Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Prognose	Überlebenszeit (Median) []	Überlebensrate nach 2 Jahren []
0	günstig	43,2 Monate	63-81%
1 – 2	intermediär	22,5 Monate	40-50%
3 – 6	ungünstig	7,8 Monate	9-14%

Für Patienten mit günstigem oder intermediärem Risiko wurden IFN α + Bevacizumab, Pazopanib oder Sunitinib als ZVT festgelegt. Für Patienten mit ungünstigem Risiko wurde Temsirolimus als ZVT festgelegt. Axitinib oder Sunitinib sind ZVT für Patienten nach Zytokin-Vortherapie.

Die ZVT entspricht weitgehend unseren Therapieempfehlungen, siehe [Abbildung 1](#) [2].

Die kritische Frage ist, ob Sorafenib als ZVT geeignet ist. Formal nicht, da die Zulassung für die Erstlinientherapie fehlt. In der in Deutschland durchgeführten SWITCH-Studie zeigte sich allerdings, dass eine Erstlinientherapie mit Sorafenib oder mit Sunitinib, jeweils gefolgt von einem Switch in den anderen Therapiearm zu vergleichbaren Ergebnissen und einer langen medianen Überlebenszeit von etwa 2 ½ Jahren führt [8].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie TIVO-1 zum Vergleich von Tivozanib versus Sorafenib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinie oder der Zweitlinie mit Immun-, Chemo- oder Hormontherapie. Deutsche Zentren waren nicht an der Studie beteiligt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7]. Die Aufteilung der Patienten nach dem MSKCC-Score ist:

- günstig 30%
- intermediär 64%
- ungünstig 5%

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Er war sekundärer Endpunkt der TIVO-1-Studie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Tivozanib gegenüber Sorafenib nicht verlängert (Hazard Ratio 1,147). Switching (Crossover) war erlaubt, 62,6% der Patienten wechselten vom Sorafenib- in den Tivozanib-Arm. Dadurch ist der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit nur schwer beurteilbar.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird angegeben, dass 67,7% der Patienten im Sorafenib-Arm, aber nur 31,2% der Patienten im Tivozanib-Arm eine Folgetherapie erhielten. Das ist ungewöhnlich und entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext.

Auch in der Subpopulation der vortherapierten Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch Tivozanib gegenüber Sorafenib signifikant verlängert (Hazard Ratio 0,795; Median 2,4 Monate).

Die Remissionsrate wurde durch Tivozanib von 23 auf 33% gesteigert.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zum Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen FKSI-DRS (FACT Kidney Symptom Index (FKSI-19 und FKSI-15), FACT-G und EQ-5D erfasst. Diese Instrumente sind validiert. Die Ergebnisse sind im Dossier graphisch dargestellt, eine detaillierte tabellarische Aufstellung fehlt.

Im EQ-5D zeigt sich ein Unterschied in der Zeit bis zur Verschlechterung zugunsten von Tivozanib.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten in beiden Studienarmen häufig auf. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren etwas häufiger im Sorafenib (70%) als im Tivozanib-Arm (61%). Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse war länger im Tivozanib- als im Everolimus-Arm. Bei 14% der Patienten unter Tivozanib war eine Dosisreduktion erforderlich. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Tivozanib-Arm auftraten, waren Hypertonie (27%), Fatigue (5%), Erhöhung von Lipase (11%) und Amylase (5%) [7].

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Das IQWiG hält den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten indirekten Vergleich mit Sunitinib über den Brückenkomparator Sorafenib für nicht geeignet.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Tivozanib ist das erste neue Arzneimittel für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms in der frühen Nutzenbewertung. Als Kontrollarm wurde Sorafenib gewählt. Tivozanib führt zu einer Erhöhung der Remissionsrate, zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands. Gegenüber Sorafenib traten weniger belastende Nebenwirkungen auf. Diskussionspunkte sind:

- Kontrollarm der Zulassungsstudie

Sorafenib ist in Deutschland in dieser Indikation nicht zugelassen. Die in Deutschland durchgeführte SWITCH-Studie zeigt allerdings, dass Sorafenib dem Sunitinib als Erstlinientherapie in einer geplanten Sequenztherapie vergleichbar ist.

- Durchführung der Zulassungsstudie

Die Patienten der Zulassungsstudie wurden im Jahr 2010 rekrutiert, deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit sind allerdings mit den Ergebnissen der SWITCH-Studie vergleichbar.

- Folgetherapien

Die Dokumentation im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zeigt eine mehr als doppelt so hohe Zahl an Folgetherapien im Sorafenib- als im Tivozanib-Arm. Das würde bedeuten, dass zwei Drittel der Patienten über 1,5 Jahre progredient waren, ohne eine weitere Folgetherapie zu erhalten. Das entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext, oder reflektiert eine unvollständige Dokumentation der Folgetherapien.

Tivozanib ist ein wirksamer, oraler Multikinase-Inhibitor mit einer relativ guten Verträglichkeit. Der Substanzklasseneffekt der Hypertonie ist medikamentös gut behandelbar. Andere belastende Nebenwirkungen wie palmoplantare Dysästhesie oder Diarrhoe treten seltener als unter anderen TKI auf.

6. Literatur

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Lothar Bergmann (Universitätsklinik Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Dr. Thomas Gauler (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Marc-

Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Viktor Grünwald (Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie & Stammzelltransplantation, Hannover), Dr. Friedrich Overkamp (OncoConsult Hamburg) und Prof. Dr. Maurice-Stephan Michel (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Urologie, Mannheim) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand