

IQWiG-Berichte – Nr. 608

**Tivozanib  
(Nierenzellkarzinom) –  
Addendum zum Auftrag A17-58**

**Addendum**

Auftrag: A18-17  
Version: 1.0  
Stand: 22.03.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Tivozanib (Nierenzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-58

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

05.03.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-17

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:**

- Simone Johner
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Tivozanib, Karzinom – Nierenzell, Nutzenbewertung, NCT01030783

**Keywords:** Tivozanib, Carcinoma – Renal Cell, Benefit Assessment, NCT01030783

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung 3: Bewertung der nachgereichten Teilpopulation der Studie</b>	
<b>TIVO-1.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Relevanz der Ergebnisse für die Nutzenbewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen der vom pU nachgereichten Teilpopulation der Studie TIVO-1.....</b>	<b>9</b>
<b>Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie TIVO-1.....</b>	<b>14</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	4
Tabelle 2: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	9
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	9
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	10
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	10
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G physisches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	11
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G soziales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	11
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	12
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	12
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib .....	13
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib.....	13

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.03.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-58 (Tivozanib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] hatte der pharmazeutische Unternehmer (pU) zur Bewertung des Zusatznutzens von Tivozanib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unter anderem Ergebnisse der Studie TIVO-1 herangezogen. Für Fragestellung 3 der Nutzenbewertung (erwachsene Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, die noch nicht mit VEGFR [vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor]- und mTOR [mechanistic Target of Rapamycin]-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome zur Krankheitsprogression kam) hatte der pU Auswertungen einer Teilpopulation der Studie TIVO-1 vorgelegt.

In der Dossierbewertung wurden die Ergebnisse dieser Teilpopulation nicht herangezogen, da die Übertragbarkeit auf die gemäß Fragestellung 3 relevante Population nicht gegeben war [1]. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU Auswertungen einer weiter eingeschränkten Teilpopulation der Studie TIVO-1 vorgelegt. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser durch den pU vorgelegten Analysen zu Patienten mit dokumentierter Zytokin-Vorbehandlung im metastasierten / nicht resezierbaren Setting beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2 Fragestellung 3: Bewertung der nachgereichten Teilpopulation der Studie TIVO-1**

### **2.1 Relevanz der Ergebnisse für die Nutzenbewertung**

Die für die Fragestellung 3 der Nutzenbewertung relevante Population umfasst gemäß Fachinformation von Tivozanib [4] Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit VEGFR- und mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurden und bei denen es nach einer vorherigen Zytokintherapie für fortgeschrittene Nierenzellkarzinome zur Krankheitsprogression kam.

Der pU legte für diese Fragestellung in seinem Dossier [2] Auswertungen einer Teilpopulation der Studie TIVO-1 vor. Angaben zu Studiencharakteristika sind der Dossierbewertung [1] zu entnehmen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der „Patienten nach Zytokinvorbehandlung“ umfasste 154 Patientinnen und Patienten.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Ergebnisse wurden für die Dossierbewertung nicht herangezogen [1], da die Übertragbarkeit der vom pU vorgelegten Ergebnisse der Teilpopulation der Studie TIVO-1 auf die gemäß Fragestellung 3 relevante Population nach den vorliegenden Informationen als nicht gegeben bewertet wurde. Dafür waren zwei Gründe ausschlaggebend: zum einen ließ sich den Studienunterlagen entnehmen, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation die Zytokintherapie nicht für das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom erhalten hat. Zum anderen war unklar, ob die Patientinnen und Patienten nach der Zytokintherapie und vor Einschluss in die Studie einen Progress der Erkrankung erlitten haben.

In seiner Stellungnahme [3] führt der pU aus, dass von der im Dossier präsentierten Population 11 (7 %) Patientinnen und Patienten tatsächlich keine Vorbehandlung mit einem Zytokin erhalten haben. Von den verbleibenden 143 Patienten wurde für 96 (67 %) die Zytokintherapie im metastasierten Stadium dokumentiert. Die Ergebnisse für diese Teilpopulation der Patienten mit dokumentierter Zytokintherapie im metastasierten / nicht resezierbaren Stadium reicht der pU mit seiner Stellungnahme nach.

Durch diese nachgereichte Teilpopulation adressiert der pU lediglich einen Teil der in der Dossierbewertung beschriebenen Kritikpunkte, nämlich, dass eine Zytokintherapie im metastasierten Stadium erfolgt sein musste. Weiterhin unklar ist jedoch, ob die Patientinnen und Patienten nach der Zytokintherapie einen Progress erlitten haben. Dies war kein Einschlusskriterium der Studie TIVO-1 und diese Information wurde in der Studie auch nicht erfasst. Es ist also möglich, dass Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, bei denen es nach der Zytokintherapie nicht zu einer Krankheitsprogression gekommen ist. Die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die vorliegende Fragestellung kann somit weiterhin nicht beantwortet werden, sodass die Studie nach wie vor nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.

Ungeachtet dessen zeigt sich in der vom pU nachgereichten Teilpopulation der Studie TIVO-1 für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib. Die Ergebnisse sind im Folgenden ergänzend dargestellt.

## **2.2 Ergebnisse**

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der vom pU nachgereichten Teilpopulation der Studie TIVO-1 zum Vergleich von Tivozanib mit Sorafenib zusammen. Die Daten aus den Stellungnahmen des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.

Zu Patientencharakteristika und Behandlungs- und Beobachtungsdauer legt der pU für die nachgereichte Teilpopulation keine Angaben vor.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>TIVO-1</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	44	31,0 [15,8; n. b.] 20 (45,5)	52	32,0 [19,5; n. b.] 25 (48,1)	0,97 [0,54; 1,74]; 0,913
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (FKSI-DRS)	keine verwertbaren Daten <sup>a</sup>				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 7$ mm					
	42	3,7 [1,0; n. b.] 25 (59,5)	52	2,8 [1,1; 4,6] 36 (69,2)	0,75 [0,45; 1,26]; 0,271
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 10$ mm					
	42	4,9 [1,1; n. b.] 24 (57,1)	52	3,7 [1,8; 5,6] 34 (65,4)	0,75 [0,44; 1,28]; 0,295
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 5$ Punkte					
Gesamtscore	42	1,9 [1,0; 3,8] 34 (81,0)	51	1,9 [1,8; 2,8] 39 (76,5)	0,94 [0,59; 1,52]; 0,809
FACT-G Subskalen – Zeit bis zur Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte					
physisches Wohlbefinden	42	1,9 [1,0; 2,8] 38 (90,5)	52	1,1 [1,0; 1,9] 45 (86,5)	0,83 [0,53; 1,29]; 0,396
soziales Wohlbefinden	43	3,1 [1,8; 10,2] 30 (69,8)	52	2,8 [1,8; 3,7] 36 (69,2)	0,84 [0,51; 1,39]; 0,503
emotionales Wohlbefinden	42	3,7 [1,9; 6,4] 32 (76,2)	51	3,7 [1,9; n. b.] 29 (56,9)	1,36 [0,81; 2,26]; 0,241
funktionales Wohlbefinden	43	1,9 [1,0; 3,7] 35 (81,4)	51	1,9 [1,1; 3,7] 36 (70,6)	1,01 [0,63; 1,62]; 0,968
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE (ergänzend dargestellt)	43	0,5 [0,3; 0,9] 43 (100,0)	52	0,4 [0,3; 0,5] 51 (98,1)	–
SUE	43	36,3 [36,3; 39,8] 13 (30,2)	52	n. e. 13 (25,0)	0,82 [0,36; 1,87]; 0,633
schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )	43	6,5 [3,5; 39,8] 29 (67,4)	52	2,8 [1,1; 9,0] 36 (69,2)	0,72 [0,43; 1,19]; 0,193
Abbruch wegen UE	43	– 7 (16,3)	52	– 7 (13,5)	RR: 1,21 [0,46; 3,18]; 0,718 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen – Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib (Fortsetzung)

<p>a: Responsekriterium war nicht präspezifiziert; auf Basis der vom pU zitierten Quelle [5] kann keine MID abgeleitet werden. Stetige Auswertungen liegen nicht vor. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Analysen sind im Anhang B ergänzend dargestellt.</p> <p>b: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [6]).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>
---

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib.

## Morbidität

### *Symptomatik (Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms [FKSI-DRS])*

Für den Endpunkt Symptomatik (FKSI-DRS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt für diesen Endpunkt lediglich Auswertungen zur Zeit bis zur Verschlechterung um 3 Punkte vor. Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, war dieses Responsekriterium in der Studie TIVO-1 nicht präspezifiziert und auf Basis der vom pU zitierten Quelle [5] kann keine valide MID abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Analysen sind im Anhang B ergänzend dargestellt.

### *Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für beide Operationalisierungen (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 mm oder 10 mm) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-G) zeigt sich für den Gesamtscore kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib.

## **Nebenwirkungen**

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common Technology Criteria for Adverse Events [CTCAE-Grad] $\geq 3$ ), Abbruch wegen UE***

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tivozanib und Sorafenib.

### ***Spezifische UE***

Eine Auswahl spezifischer UE ist nicht möglich. Der pU legt lediglich selektiv für die bevorzugten Begriffe (PT) Hypertonie, Fatigue, Lipase erhöht, palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom und Diarrhö (jeweils CTCAE Grad  $\geq 3$ ) Ereigniszeitanalysen vor. Häufigkeiten und Ereigniszeitanalysen zu weiteren Systemorganklassen (SOC) und PT fehlen gänzlich für die nachgereichte Teilpopulation.

## **Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Von den vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen werden die folgenden als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre;  $\geq 65$  Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Geografische Region (Nordamerika / Westeuropa; Zentral- / Osteuropa)
- Anzahl metastasenbildender Stellen / involvierter Organe (1;  $\geq 2$ )
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center(MSKCC)-Score (0;  $\geq 1$ )

Das vom pU im Dossier und in der Stellungnahme betrachtete Subgruppenmerkmal Zeit seit Diagnose (< 1 Jahr;  $\geq 1$  Jahr) wird nicht als relevant erachtet. Auch der pU liefert keine inhaltliche Begründung für die Relevanz. Außerdem ist dieses Merkmal bereits im MSKCC-Score enthalten.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen geografische Region und Anzahl metastasenbildender Stellen enthalten nicht in allen Subgruppen mindestens 10 Patienten und werden daher nicht betrachtet. Außerdem nicht betrachtet werden die Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), da nur Subgruppenanalysen für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung um 7 mm, nicht aber für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 mm vorliegen.

Für die betrachteten Subgruppenmerkmale zeigen sich für keinen der patientenrelevanten Endpunkte relevante Effektmodifikationen.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Tivozanib aus der Dossierbewertung A17-58 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Tivozanib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-58 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Tivozanib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (MSKCC-Score 0–2)	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a <i>oder</i> eine Monotherapie mit Pazopanib <i>oder</i> <b>Sunitinib</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose (MSKCC-Score $\geq$ 3)	Temsirolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Bei Krankheitsprogression nach einer vorherigen Zytokintherapie, wenn noch nicht mit VEGFR- oder mTOR-Signalweginhibitoren behandelt wurde	Axitinib <i>oder</i> <b>Sorafenib</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR: mechanistic Target of Rapamycin; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tivozanib (Nierenzellkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-58 [online]. 29.01.2018 [Zugriff: 07.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 591). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-58\\_Tivozanib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-58_Tivozanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. EUSA Pharma. Tivozanib (Fotivda): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.10.2017 [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/324/>.
3. EUSA Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 591: Tivozanib (Nierenzellkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-58. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/324/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. EUSA Pharma. Fotivda 890 Mikrogramm/- 1.340 Mikrogramm Hartkapseln: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 20.12.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. 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 Health 2007; 10(4): 285-293.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

## Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen der vom pU nachgereichten Teilpopulation der Studie TIVO-1

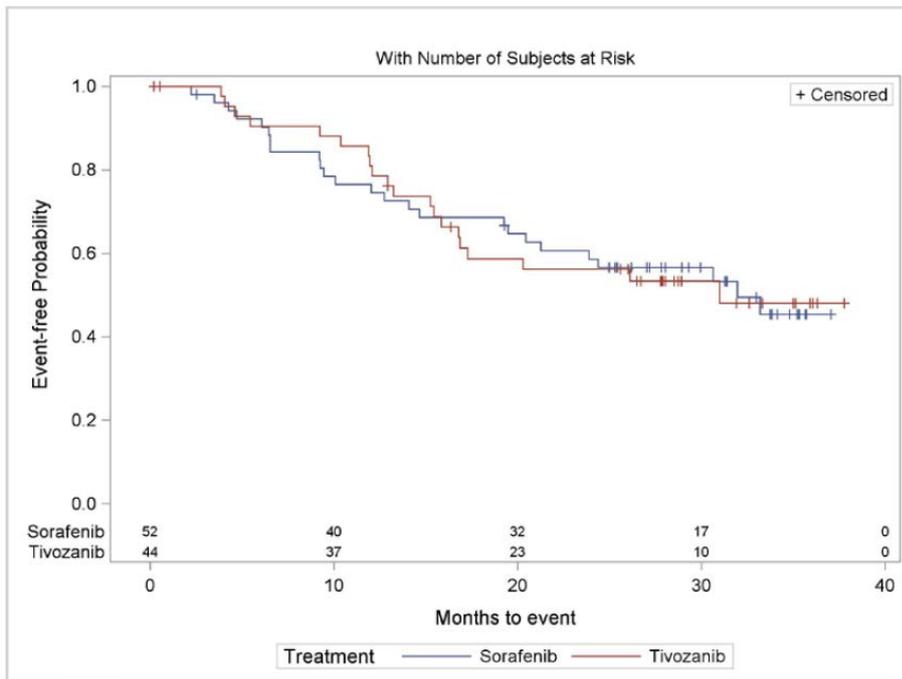


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

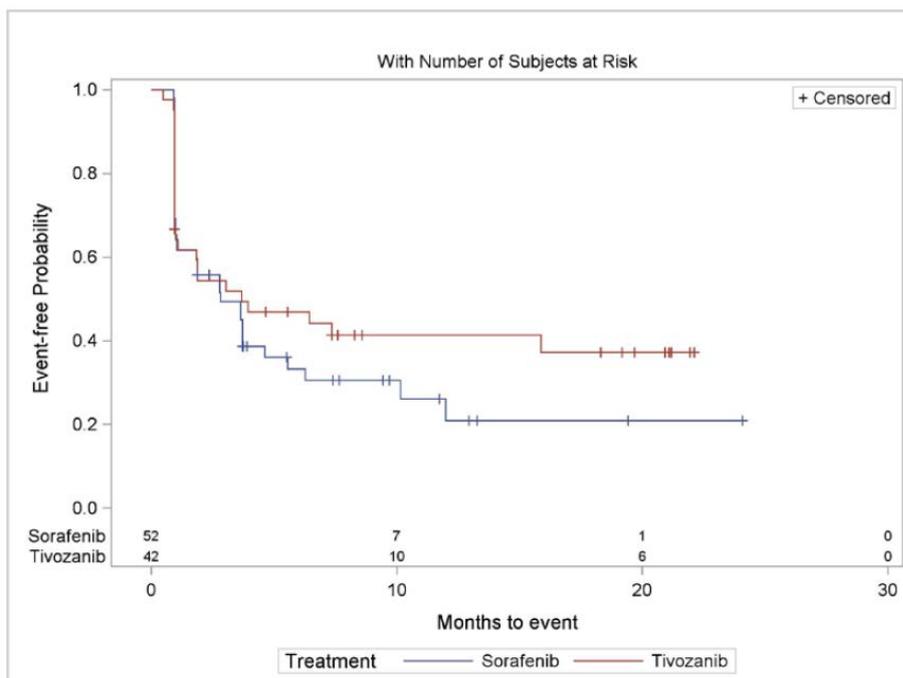


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

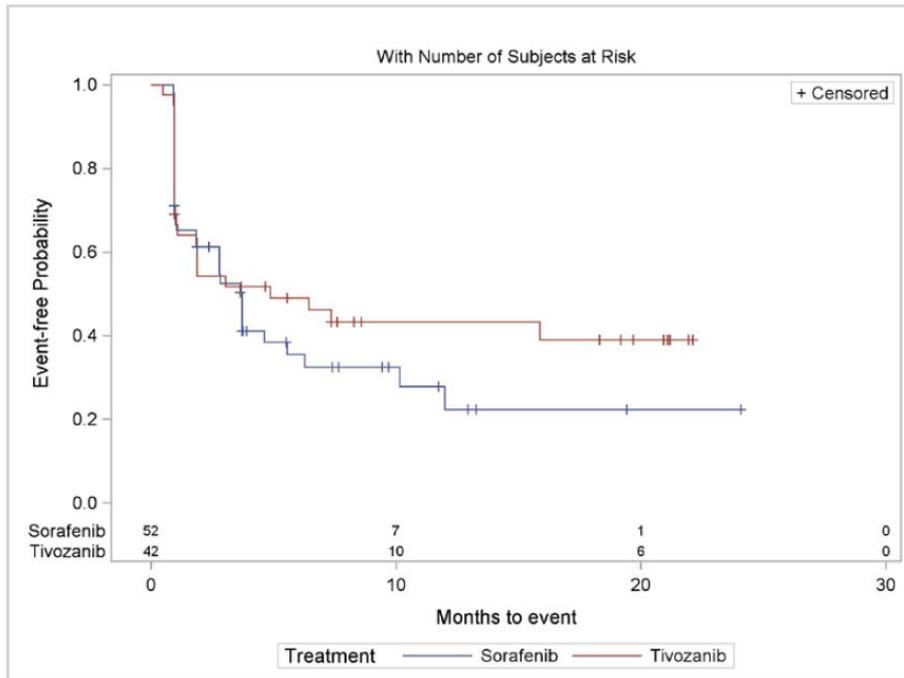


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt EQ-5D VAS – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  mm – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

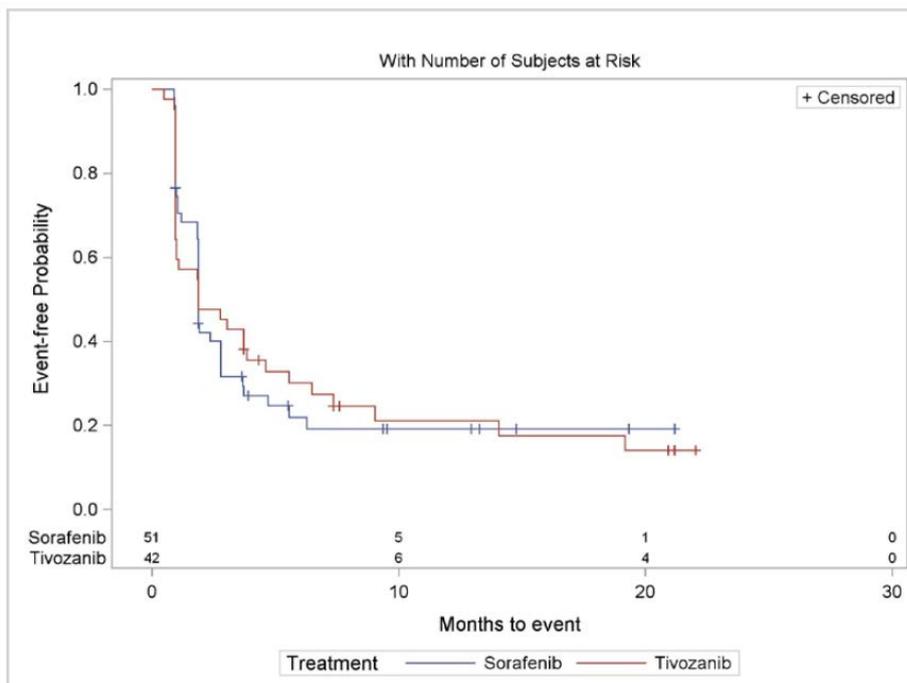


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G Gesamtscore – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 5$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

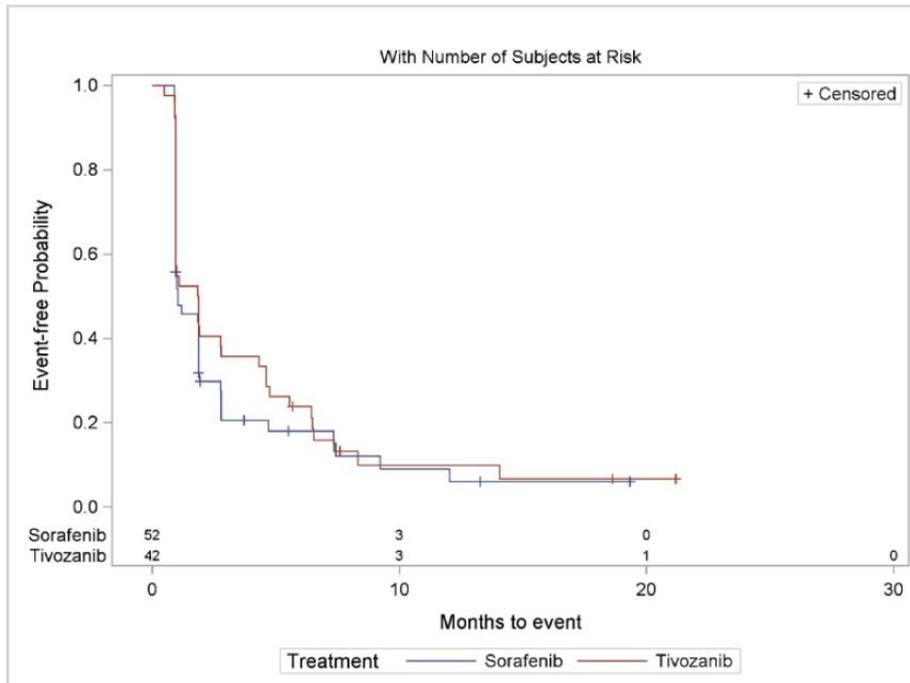


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G physisches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

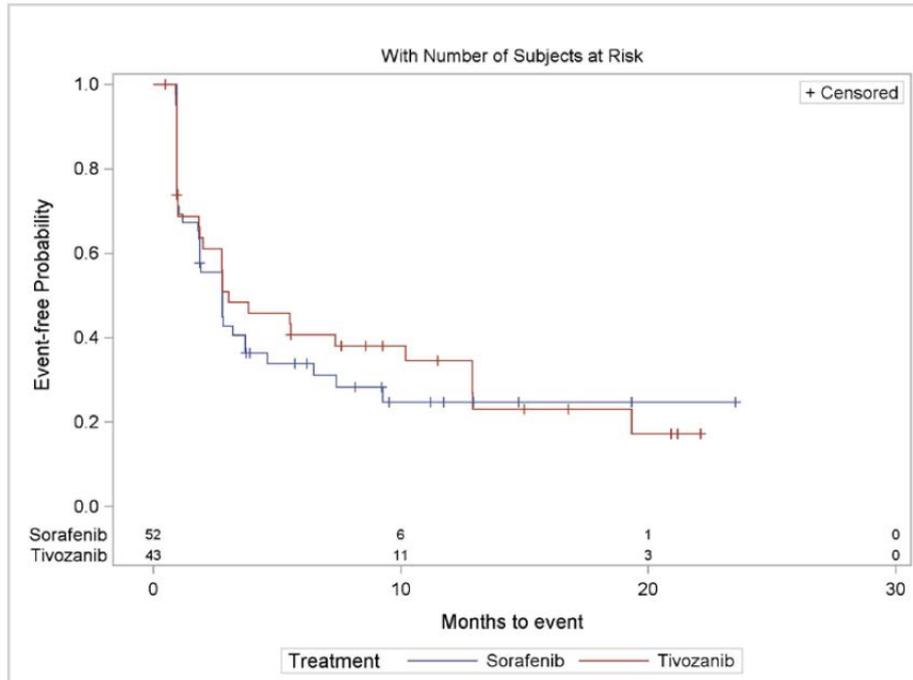


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G soziales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

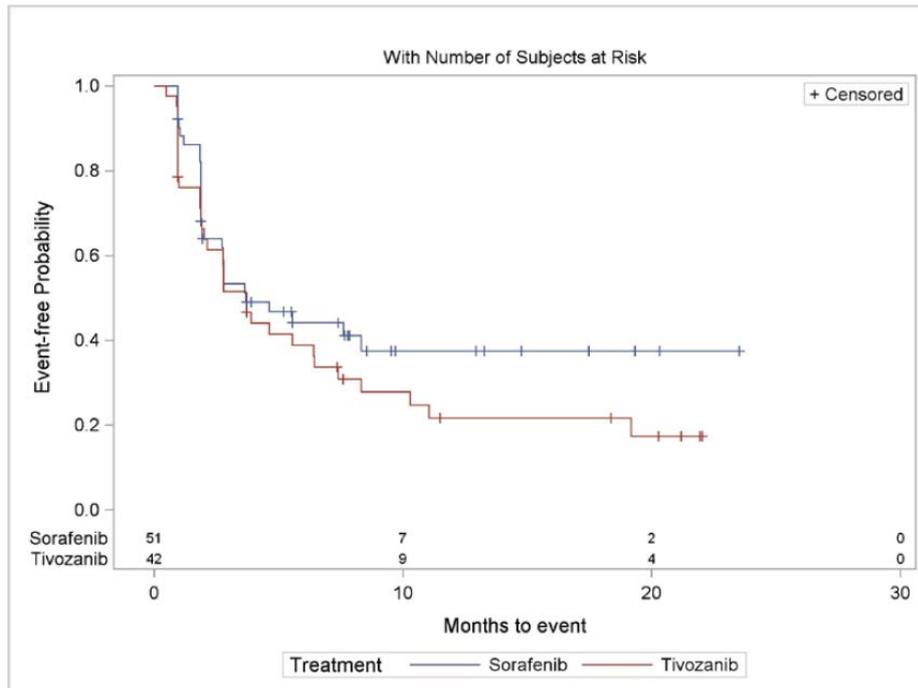


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

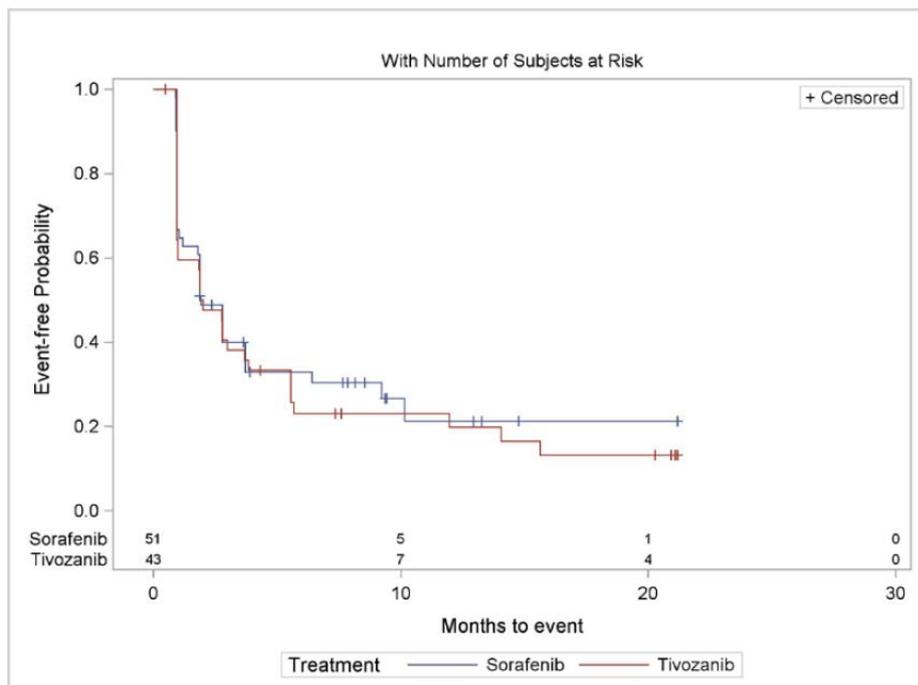


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt FACT-G funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

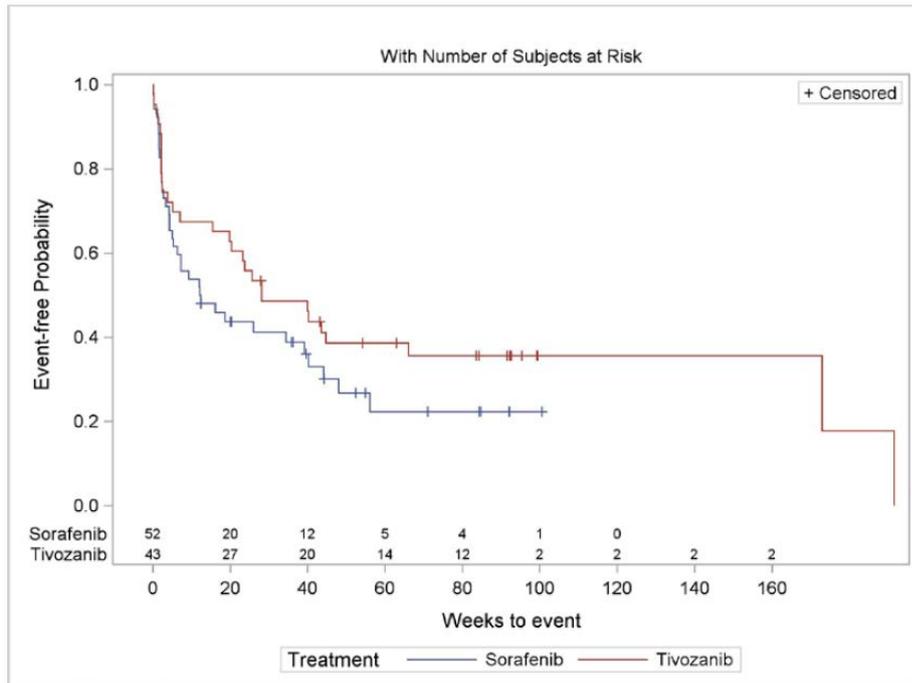


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

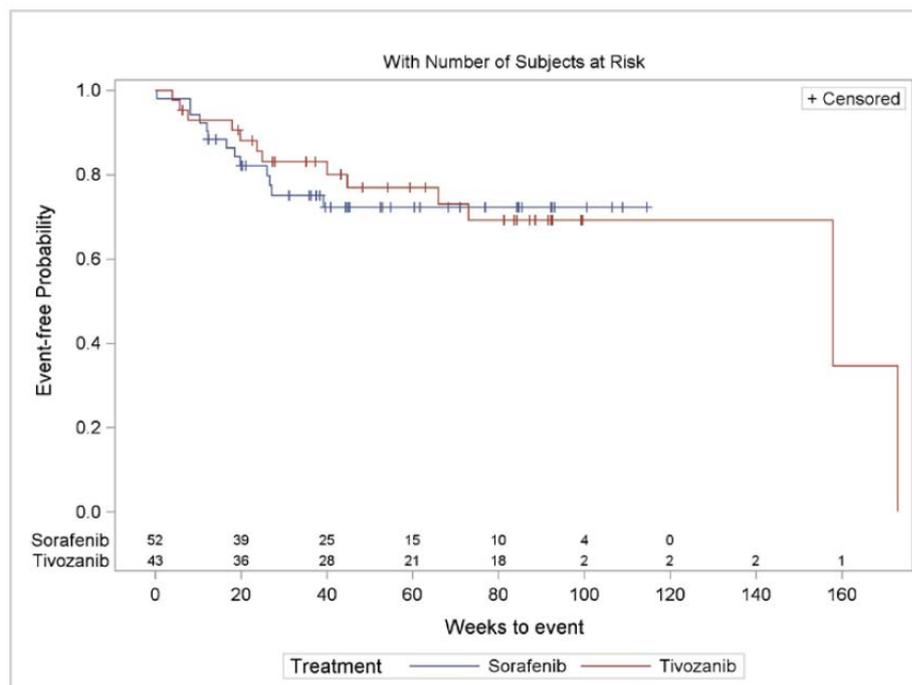


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUE – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

**Anhang B – Ergänzend dargestellte Ergebnisse aus der Studie TIVO-1**

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Tivozanib vs. Sorafenib

Studie	Tivozanib		Sorafenib		Tivozanib vs. Sorafenib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
<b>Endpunktkategorie</b>					<b>HR [95 %-KI];</b>
<b>Endpunkt</b>		<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>		<b>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>TIVO-1</b>					
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (FKSI-DRS) – Zeit bis zur Verschlechterung um 3 Punkte					
	42	4,6 [1,9; 6,4]	51	2,8 [1,9; 3,6]	0,78 [0,49; 1,25];
		32 (76,2)		40 (78,4)	0,300
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					