

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axitinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2012 übermittelt.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axitinib im Vergleich zu Sorafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und nach Versagen von vorangegangener Therapie mit einem Zytokin (Zytokin-Population) sowie Everolimus als zweckmäßiger Vergleichstherapie nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib (Sunitinib-Population).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

#### **Ergebnisse**

Insgesamt lag zum direkten Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib eine relevante Studie vor (AXIS-Studie). Hierbei handelte es sich um die Zulassungsstudie von Axitinib, eine noch nicht abgeschlossene offen, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen systemischen Therapie (u. a. Zytokin, Sunitinib). Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Axitinib oder Sorafenib randomisiert. Zur Beantwortung der Fragestellung war somit aus dieser Studie die Zytokin-Population relevant. Für den Vergleich von Axitinib mit Everolimus für die Sunitinib-Population lagen keine direkten Vergleichsstudien vor. Ein indirekter Vergleich war geplant, konnte aber nicht durchgeführt werden, weil für den Brückenkompator Sorafenib keine Studie vorlag, in der Patienten mit Sunitinib vorbehandelt waren. Nach Überprüfung der Methodik waren Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen des pU nicht heranziehbar. Daher beziehen sich die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse ausschließlich auf die Zytokin-Population.

Das Verzerrungspotenzial der AXIS-Studie war auf Studienebene niedrig, sodass grundsätzlich Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden konnten, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Symptomatik sowie Nebenwirkungen lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das hohe Verzerrungspotenzial ergab sich jeweils dadurch, dass die Voraussetzung von nicht informativen Zensierungen für eine unverzerrte Schätzung der Hazard Ratios (HR) im Cox-PH-Modell nicht gegeben war. Für die gesundheitsbezogene

Lebensqualität und die Symptomatik beruht das hohe Verzerrungspotenzial darüber hinaus auf dem offenen Studiendesign.

### ***Mortalität (Endpunkt: Gesamtüberleben)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.

### ***Morbidität (Endpunkt: Symptomatik)***

Die Symptomatik wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument Functional Assessment of Cancer Therapy – Kidney Symptom Index – Disease Related Scale (FKSI-DRS) erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument mit 9 Fragen zur Symptomatik. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib für diesen Endpunkt ist nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Ergebnisse bewertet, die mit dem Instrument FKSI-15 erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument mit 15 Fragen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Axitinib und Sorafenib.

In der AXIS-Studie wurde auch das generische Instrument EuroQuol (EQ)-5D eingesetzt. Daten für die Zytokin-Population wurden nicht geliefert.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Axitinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

Die Auswertung der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) zeigt, dass bei fast allen Patienten im Lauf der Studien ein UE beobachtet wurde. Die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UEs ist unter Axitinib länger als unter Sorafenib. Dieser Unterschied ist jedoch nicht interpretierbar, da Informationen über Art der Ereignisse und Relevanz der Verzögerung nicht vorliegen. Insbesondere für nicht schwerwiegende und vorübergehende UEs ist die Relevanz einer Verzögerung fraglich. Ein größerer oder geringerer Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib ist für die Gesamtrate der UE daher nicht belegt.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), eines schwerwiegenden UEs (SUE) oder eines Therapieabbruchs wegen eines UEs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ein diesbezüglicher größerer oder geringerer Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib ist nicht belegt.

Analysen zu einzelnen schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie SUEs wurden für die Zytokin-Population nicht geliefert. In der vorliegenden Bewertung sollten außerdem noch die

Ergebnisse zu in der Indikation relevanten Endpunkten betrachtet werden (venösen / arteriellen Embolie- und Thromboseereignissen, Blutungen, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom und gastrointestinale Perforation). Für diese lagen für die bewertungsrelevante Population ebenfalls keine Ergebnisse vor. Ein diesbezüglicher größerer oder geringerer Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib ist nicht belegt.

Geliefert wurden Analysen zu häufigsten UEs in der gesamten Studienpopulation (Häufigkeit > 20 %). Es bleibt unklar, ob diese UEs auch die häufigsten UEs in der Zytokin-Population waren. So besteht die Möglichkeit, dass relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in anderen Nebenwirkungen nicht identifiziert wurden. Diese Unsicherheit konnte auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten nicht aufgelöst werden.

Die Ergebnisse zu den UEs Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom zeigten jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Axitinib. Für die UEs Dysphonie, Fatigue und Übelkeit ergab sich hingegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sorafenib. Insgesamt bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte für die Zytokin-Population auch für schwere Ereignisse gelten, da das Dossier hierzu keine Ergebnisse enthielt. Generell ist eine Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Schweregraden gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in der Zytokin-Population nicht nur aus medizinischen Gründen sinnvoll; auch für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist sie relevant. Die Bewertung potenziell für Patienten sehr belastender Ereignisse (z. B. Hand-Fuß-Syndrom) unterstreicht die Bedeutung der generell relevanten Information zu Schweregraden in der jeweils betrachteten Population. Da insgesamt unklar bleibt, ob die beobachteten Effekte für die Zytokin-Population auch für schwere Ereignisse gilt, gehen die Ergebnisse auf Grundlage der vorliegenden Informationen als nicht schwere Ereignisse in die Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens ein.

Bei der Ableitung von Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, der aus den Ergebnissen zu UE abgeleitet wurde, wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Dabei wurde die Richtung des Verzerrungspotenzials einbezogen. Das Verzerrungspotenzial wurde als hoch eingestuft. Es ist davon auszugehen, dass die im Mittel längere Behandlungszeit der Axitinib-Gruppe sich zuungunsten von Axitinib auswirkt, da bei längerer Beobachtungsdauer mehr UEs dokumentiert werden können. Im Falle eines Vorteils für Axitinib würde der Schätzer den wahren Effekt eher unterschätzen. Im Falle eines beobachteten Vorteils von Sorafenib hingegen würde der Schätzer den wahren Effekt überschätzen. Vor diesem Hintergrund wäre jeweils für die Ereignisse Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib abzuleiten. Allerdings muss die verbleibende Unsicherheit darüber, dass der Schweregrad der beschriebenen Ereignisse sowie die Identifikation der häufigsten unerwünschten Ereignisse in der bewertungsrelevanten Zytokin-Population unklar bleiben, in der Aussagesicherheit der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Daher wird der Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Somit gibt es für die Ereignisse Alopezie, Ausschlag und Hand-Fuß-Syndrom einen Anhaltspunkt für einen geringeren

Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Es ergibt sich für das Ereignis Dysphonie ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Axitinib gegenüber Sorafenib. Für die Ereignisse Fatigue und Übelkeit ergeben sich aufgrund der geringfügigen Effektstärke keine Belege für einen größeren Schaden von Sorafenib.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens wird für die relevanten Teilpopulationen nach vorangegangener Therapie mit einem Zytokin bzw. Sunitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt voneinander dargestellt.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Axitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen **einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib verbleiben insgesamt positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte liegt für 3 Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein geringerer Schaden mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte liegt für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit der Wahrscheinlichkeit eines „Anhaltspunkts“ und dem Ausmaß „beträchtlich“ vor.

Für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Nierenzellkarzinom nach Versagen **einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib** lagen keine bewertbaren Daten für den Vergleich von Axitinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus vor. Der Zusatznutzen von Axitinib gegenüber Everolimus bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten ist nicht belegt.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen der vorliegenden Nutzenbewertung dar.

Tabelle 2: Axitinib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

<b>Anwendungssituation<sup>a</sup></b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Behandlung des fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Sunitinib („Sunitinib-Population“)	Everolimus	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung des fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangehender Therapie mit Zytokinen („Zytokin-Population“)	Sorafenib	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib
a: Für die AXIS-Studie war definiert, dass Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom einzuschließen sind. Laut Fachinformation [3] ist Axitinib für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen. Das Anwendungsgebiet umfasst damit neben Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung. Ob die beobachteten Effekte auch auf diese Patienten übertragbar sind, ist unklar. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der AXIS-Studie nicht auf die Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ohne Metastasenbildung übertragen.		

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit fortgeschrittenem metastasierten Nierenzellkarzinom nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit einem Zytokin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib. Ein Zusatznutzen von Axitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Everolimus nach Versagen einer vorangegangenen Therapie mit Sunitinib ist nicht belegt.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene abgeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.